

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E  
COMPORTAMENTO

WANESSA KALLYNE N. MARTINS

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE  
CONTÍNUA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

JOÃO PESSOA

2019

WANESSA KALLYNE N. MARTINS

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE  
CONTÍNUA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento – PPGNeC, da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Neurociência Cognitiva e Comportamento.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Suellen Marinho Andrade

JOÃO PESSOA

2019

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

M379e Martins, Wanessa Kallyne Nascimento.

Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua em Pacientes com Doença de Alzheimer: uma revisão sistemática / Wanessa Kallyne Nascimento Martins. - João Pessoa, 2019.

72 f. : il.

Orientação: Suellen Marinho Andrade.

Coorientação: Bernardino Fernandez Calvo.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

À estimulação transcraniana por corrente contínua. 2. doença de Alzheimer. 3. ensaios clínicos. I. Andrade, Suellen Marinho. II. Calvo, Bernardino Fernandez. III. Título.

UFPB/BC

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE  
CONTÍNUA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Wanessa Kallyne Nascimento Martins

**FOLHA DE APROVAÇÃO DA DISSERTAÇÃO/TESE**

**Banca Examinadora**

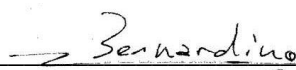


---

Prof.ª Dr.ª Suellen Marinho Andrade (049.323.024-60)

*Orientadora*

Universidade Federal Da Paraíba



---

Prof. Dr. Bernardino Fernandez Calvo (017.254.694-05)

*Coorientador*

Universidade Federal Da Paraíba



---

Prof.ª Dr.ª Marine Raquel Diniz da Rosa (010.201.744-12)

*Membro Interno*

Universidade Federal Da Paraíba



---

Prof. Dr. Daniel Gomes da Silva Machado (071.568.254-70)

*Membro Externo*

UNINASSAU – RN



---

Prof.ª Dr.ª Larissa Coutinho de Lucena (054.733.554-71)

*Membro Externo*

Facene/Famene - PB

## DEDICATÓRIA

À Wanessa Kallyne. Sim, eu mesma. Pela persistência e força, e também por toda dedicação, respeito e amor a todos os envolvidos neste lindo trabalho.

Ao meu namorado, Paulo Vinícius, por estar sempre em todos os momentos de minha, de nossas vidas. Por estar sempre me segurando quando caio, me levantando e dando aquele empurrão que preciso, quando preciso. E aos nossos filhotes, Lily, Alberto, Jorge e Princesa Grace.

Aos meus pais, Adevaldo e Glória, e meus irmãos, Andressa e Rodrigo, e minha prima-irmã Kamylla, por acreditarem e se orgulharem de cada pequena conquista minha. À minha avó, Inês, meus tios, Maria José, João Pires, Vera, Severina e Hélio, minha priminha, Júlia, e todos àqueles que direta ou indiretamente me acolheram quando tanto precisei e me deram todo o amor que conseguiram dar.

À minha segunda família: minha sogra e mãe, Cristina, que sempre pergunta sobre meus trabalhos e oferece ajuda neles; meu sogro, Paulo, que ficou tão feliz quando entrei no Programa; e minhas cunhadas, Mariana e Isabella, por toda a amizade e carinho.

Aos meus amigos, Maine, tia Valéria, Flavinha, Cynthia, Jean, Rosil, Lau, Rayra, Isabella, Raul, seu Antônio (...) que sempre estiveram torcendo por mim.

À minha querida e amada professora Eliane, pela atenção, carinho e amor.

Aos meus queridos pacientes, em especial àqueles que já se foram, mas que deixaram uma pequena parte deles em mim, seu Mariano, dona Maria José e dona Tercina, com sua preocupação por eu estar sozinha naquela clínica vazia, a tarde inteira.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, a Deus, sempre.

À minha querida orientadora e amiga, Suellen. Por todos os ensinamentos, conversas, broncas, risadas, paciência, atenção e compreensão. Obrigada por ter me acolhido e confiado em mim e no meu trabalho; por ter sido sempre doce e gentil, mesmo quando não mereci; por ter sido mais do que orientadora, ter sido amiga, mentora e inspiração para essa longa caminhada. Eu espero que possamos sempre estar juntinhas.

Aos queridos professores, Berna, Nelson, Marine, Daniel e Larissa. Pelas conversas, orientações, carinho e compreensão.

Às minhas lindas amigas, Petra, Renatinha, Camilinha, Evelyn e Ana Cristina, por terem tornado esses longos anos leves e tranquilos.

## RESUMO

**Introdução:** A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência entre os idosos, responsável por cerca de 60% a 80% dos casos. Em virtude da rápida progressão da doença, dos altos custos para os sistemas de saúde e da enorme sobrecarga para os familiares, diferentes terapias estão sendo investigadas para atuarem de forma adjuvante à terapêutica convencional. Dentre elas, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). **Objetivos:** Avaliar os efeitos da ETCC sob as funções cognitivas, a funcionalidade e os sintomas comportamentais e psicológicos em indivíduos com DA, além de, fornecer suporte para a tomada de decisão clínica baseada em evidências. **Métodos:** A busca dos estudos para a presente revisão foi realizada nas bases de dados *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), MEDLINE (PubMed), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Offshore Vessel Inspection Database* (OVID), PsycINFO, *Scopus*, *Web of Science*, *Lilacs*, *ClinicalTrials.org*, *Currente Controlled Trials*, Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC), Bancos de Teses – Capes, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações – USP e ProQuest, publicados entre janeiro de 1990 e novembro de 2018. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e controlados, com pacientes com diagnóstico de DA provável, de acordo com os critérios do DSM-IV e/ou NINCDS-ADRDA, que realizassem a intervenção por ETCC, com a condição controle placebo (*sham*) e as funções cognitivas avaliadas por instrumentos como ADAS-Cog, MMSE; a funcionalidade do indivíduo avaliada pela DAD; e os sintomas neuropsiquiátricos mensurados através do NPI. A partir dos dados obtidos, foram realizadas análises do risco de viés, do efeito do tratamento e da graduação da qualidade da evidência. A heterogeneidade das intervenções e a qualidade metodológica dos estudos não permitiram metanálise. **Principais resultados:** Foram incluídos 7 artigos na análise, sendo 4 do tipo paralelo e 3 com desenho *crossover*, totalizando 170 participantes. O risco de viés foi classificado de forma mista, com uma predominância para baixo risco de viés. A qualidade do corpo de evidência foi considerada moderada. O efeito do tratamento demonstrou eficácia da ETCC ativa em comparação com o grupo controle em na maioria dos estudos. **Conclusões:** Não existe evidência suficiente que comprove que a ETCC seja mais eficaz que a terapia placebo para pacientes com DA. Apesar dos achados, a indicação de ETCC como terapia adjuvante para essa população deve ser estimulada, devido aos baixos níveis de efeitos adversos e tamanho de efeito dos tratamentos ativos. Sendo assim, ensaios clínicos controlados e randomizados devem ser conduzidos, a fim de, fornecer um corpo de evidência com maior

qualidade e permitir a tomada de decisão clínica baseada em protocolos de tratamento eficientes.

**Palavras-chave:** estimulação transcraniana por corrente contínua, doença de Alzheimer, ensaios clínicos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Alzheimer's Disease (AD) is the most common form of dementia between the elderly, responsible for about 60% to 80% of the cases. Because of the rapid disease progression, the high costs to health systems and the enormous burden for family members, different therapies are being investigated in order to adjuvante to conventional therapy. Among them, the transcranial direct current stimulation (tDCS). **Objectives:** To evaluate the effects of the tDCS under the cognitive functions, the functionality and the behavioral and psychological symptoms in individuals with AD, besides providing support for clinical decision-making based on evidences. **Methods:** The search of the studies for this review it was made in the databases Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (PubMed), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Offshore Vessel Inspection Database (OVID), PsycINFO, Scopus, Web of Science, Lilacs, ClinicalTrials.org, Currente Controlled Trials, *Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos* (REBEC), *Bancos de Teses – Capes*, *Biblioteca Digital de Teses e Dissertações – USP* e ProQuest, published between January 1990 and November 2018. It were included randomized and controlled clinical trials, with patients with a diagnosis of probable AD, according to DSM-IV and/or NINCDS-ADRDA criteria, that they performed a intervention by tDCS, with the placebo (*sham*) control condition and the cognitive functions evaluated by instruments as ADAS-Cog, MMSE; the functionality of the individual evaluated by DAD; and the symptoms neuropsychiatric measured through NPI. From the data obtained, it were performed analyzes of bias risk, from the effect of quality treatment and graduation of the evidence. The heterogeneity of interventions and the methodological quality of studies did not allow meta-analysis. **Main results:** Seven articles were included in the analysis, being 4 of the parallel type and 3 with crossover design, totaling 170 participants. The risk of bias was classified as mixed, with a predominance of for low risk of bias. The body's quality of evidence was considered moderate. The effect of the treatment demonstrated the efficacy of the active tDCS compared to the control group in almost all studies. **Conclusions:** There is not enough evidence that proves that tDCS is more effective than placebo therapy for patients with AD. Despite the findings, the indication of tDCS as a therapy adjuvante for this population should be stimulated, due to the low levels of adverse effects and effect size of active treatments. Therefore, clinical trials should be conducted in order to provide a body of evidence and allow clinical decision-making based on efficient treatments protocols.

**Keywords:** transcranial direct current stimulation, Alzheimer's disease, clinical trials.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** Caminhos que levam a placas e emaranhados formam a base da teoria  $\beta$ -amilóide da doença de Alzheimer.
- Figura 2** Posicionamento dos eletrodos no escalpo e representação do simulador de corrente contínua.
- Figura 3** Fluxograma PRISMA para inclusão dos estudos encontrados nas bases de dados.
- Figura 4** Gráfico do risco de viés: julgamento dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos.
- Figura 5** Resumo do risco de viés: julgamento dos autores da revisão sobre cada item do risco de viés para cada estudo incluído.

## **LISTA DE TABELAS**

- Tabela 1** Aplicação dos fatores que diminuem ou aumentam a qualidade de evidência no método GRADE.
- Tabela 2** Características dos estudos incluídos.
- Tabela 3** Características dos estudos excluídos.
- Tabela 4** Síntese dos resultados dos desfechos.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\beta$ A	$\beta$ -amiloide
ABVD's	Atividades básicas de vida diária
ADAS-Cog	<i>Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale</i>
ADL-Q	<i>Activities of Daily Living Questionnaire</i>
AIVD's	Atividades instrumentais de vida diária
APOE	Apolipoproteína E
AVD's	Atividades de vida diária
B-ADL	<i>Bayer Activities of Daily Living Scale</i>
CAMDEX-R	<i>Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly - Revised Version</i>
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CEBM	<i>Oxford Centre for Evidence-based Medicine</i>
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
ChAT	Enzima colina acetiltransferase
cPFDL	Córtex pré-frontal dorsolateral
CVLT-II	<i>Norwegian version of the California Verbal Learning Test – Second Edition</i>
DA	Doença de Alzheimer
DAD	<i>Disability Assessment for Dementia</i>
DAFS-R	<i>Direct Assessment of Functional Status-Revised</i>
DSM-IV-TR	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª Edição, Texto Revisado</i>
FNAT	<i>Face-Name Association Task</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
EMT	Estimulação magnética transcraniana
ETCC	Estimulação transcraniana por corrente contínua
IQCODE	<i>Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly</i>
LTD	<i>Long-term depression</i>
LTP	<i>Long-term potentiation</i>
mA	Miliampère

MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
N	Tamanho da amostra
NIA	<i>National Institute of Aging</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NINCDS-ADRDA	<i>National Institute for Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association</i>
NMDA	<i>N-metil-D-Aspartato</i>
NPI	<i>Neuropsychiatric Inventory</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OVID	<i>Offshore Vessel Inspection Database</i>
PPA	Proteína precursora da amiloide
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
RS	Revisão sistemática
SCPD	Sintomas comportamentais e psicológicos da demência
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
tDCS	<i>Transcranial direct current stimulation</i>
TMT-A	<i>Trail Making Test part A</i>
TMT-B	<i>Trail Making Test part B</i>
VAT	<i>Visual Attention Task</i>
VRT	<i>Visual Recognition Task</i>
WASI	<i>Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WRT	<i>Word recognition task</i>

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	14
<b>I. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	15
<b>1 Doença de Alzheimer</b> .....	15
<b>2 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)</b> .....	20
<b>3 Tomada de Decisão Clínica</b> .....	22
<b>II. OBJETIVOS</b> .....	24
<b>1 Objetivo Geral</b> .....	24
<b>2 Objetivos Específicos</b> .....	24
<b>III. MÉTODOS</b> .....	25
<b>1 Critérios de Elegibilidade</b> .....	25
<b>2 Extração e Gerenciamento dos Dados</b> .....	25
<b>3 Avaliação da Qualidade</b> .....	26
<b>3.1 Risco de viés</b> .....	26
<b>3.2 Qualidade de evidência</b> .....	26
<b>3.3 Síntese qualitativa</b> .....	26
<b>IV. RESULTADOS</b> .....	28
<b>Identificação</b> .....	29
<b>Elegibilidade</b> .....	29
<b>Inclusão</b> .....	29
<b>Seleção</b> .....	29
<b>1 Descrição dos Estudos</b> .....	30
<b>2 Avaliação da Qualidade</b> .....	33
<b>2.1 Risco de viés</b> .....	33
<b>2.2 Qualidade de evidência</b> .....	35
<b>V. DISCUSSÃO</b> .....	36
<b>VI. CONCLUSÃO</b> .....	40
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	41
<b>APÊNDICE A - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS</b> .....	49
<b>APÊNDICE B - CARACTERÍSTICAS DA ESTIMULAÇÃO</b> .....	62
<b>APÊNDICE C - SÍNTESE QUALITATIVA</b> .....	65
<b>APÊNDICE D - RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS</b> .....	70

## APRESENTAÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, responsável por cerca de 60% a 80% dos casos. É caracterizada pelo declínio progressivo na memória, linguagem e outros problemas que acarretam em dificuldades para realização das atividades de vida diárias (AVD's). O acúmulo progressivo do fragmento da proteína beta-amiloide entre as células nervosas e os emaranhados da proteína tau dentro dos neurônios, são os responsáveis pelos danos e destruição do tecido nervoso cerebral (Alzheimer's Association, 2016).

A DA é classificada como provável, de acordo com critérios clínicos baseados em avaliações neurológicas, testes neuropsicológicos, exames de sangue e ressonância magnética funcional, e a confirmação do seu diagnóstico é obtida apenas em exames *post-mortem*. Até o momento, a cura para esta doença ainda não foi descoberta. As terapias farmacológicas visam minimizar ou até mesmo retardar os efeitos deletérios da cognição e auxiliar no controle dos sintomas mais frequentes de sua progressão, como agitação, depressão, alucinações e delírios (De Falco et al., 2016).

Em virtude da rápida progressão da doença, dos altos custos para os sistemas de saúde e da enorme sobrecarga para os familiares, diferentes terapias estão sendo investigadas para atuarem de forma adjuvante à terapêutica convencional. Dentre elas, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), a qual vem demonstrando efeitos positivos sob função cognitiva de pacientes com DA, especialmente, quando combinada à Intervenção Cognitiva (Zhao et al., 2017).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da ETCC sob as funções cognitivas, a funcionalidade e os sintomas comportamentais e psicológicos em indivíduos com DA, além de fornecer suporte para a tomada de decisão clínica baseada em evidências.

A presente dissertação segue dividida em 6 capítulos. O primeiro capítulo trata sobre a fundamentação teórica, com tópicos relacionados à doença de Alzheimer, neuroestimulação e estado da arte em relação a esta temática. O segundo capítulo traz os principais objetivos relacionados a revisão sistemática conduzida nesse trabalho. O terceiro capítulo refere-se ao método e o quarto aos resultados encontrados. No quinto capítulo os principais achados são discutidos à luz da literatura. O sexto e último capítulo apresenta as considerações finais sobre o trabalho.

## I. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 1 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA), designada em 1910 por Emil Kraepelin, foi denominada inicialmente por *demência pré-senil*, pelo psiquiatra Alois Alzheimer, em 1906, quando descreveu o caso da paciente Auguste Deter que, aos 51 anos de idade, apresentava comportamentos anormais como transtorno amnésico de curto prazo, desorientação e disfasia e, ao exame histopatológico, revelou comprometimento severo nas regiões responsáveis pela memória, linguagem, julgamento e pensamento, além da formação de material metabólico desconhecido nas células nervosas, o qual foi posteriormente denominado por placa senil (Yang et al., 2016).

Em 2016, foi estimado que aproximadamente 40 milhões de pessoas no mundo sofrem com demência, onde a maioria dos indivíduos apresentam 60 anos ou mais. Como a expectativa de vida continua aumentando, o número projetado de pessoas com DA é antecipado para dobrar a cada 20 anos, afetando aproximadamente 80 milhões de pessoas no mundo em 2040 (Alzheimer's Association, 2016; Hampel et al., 2011). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS; *World Health Organization - WHO*) estimam que até o ano de 2050, a população idosa seja triplicada fazendo com que, no Brasil, aproximadamente 30 milhões de pessoas tenham mais de 60 anos, tornando-se o sexto país com o maior número de idosos do mundo (WHO, 2006).

O expressivo aumento da população idosa no Brasil é um dos grandes desafios para a sociedade brasileira, uma vez que, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), há atualmente uma pessoa com mais de 60 anos de idade para cada duas pessoas menores de 15 anos. Dessa forma, em igual proporção a um aumento na incidência de doenças crônicas e incapacitantes, as quais possuem piora progressiva com o tempo, em muitas delas não há cura e, assim, exigem cuidados constantes. Estima-se que cerca de 46,8 milhões de pessoas no mundo são apresentadas algum tipo de demência, onde, no Brasil, Herrera et al. (2002), encontraram que 55,1% destas demências são decorrentes da doença de Alzheimer e 14,1% são oriundas de demência mista (DA e demência vascular). Além disso, a DA afeta mais a população feminina em uma proporção de 3 mulheres para 2 homens, uma possibilidade para essa questão é a de que a mulher vive mais anos.

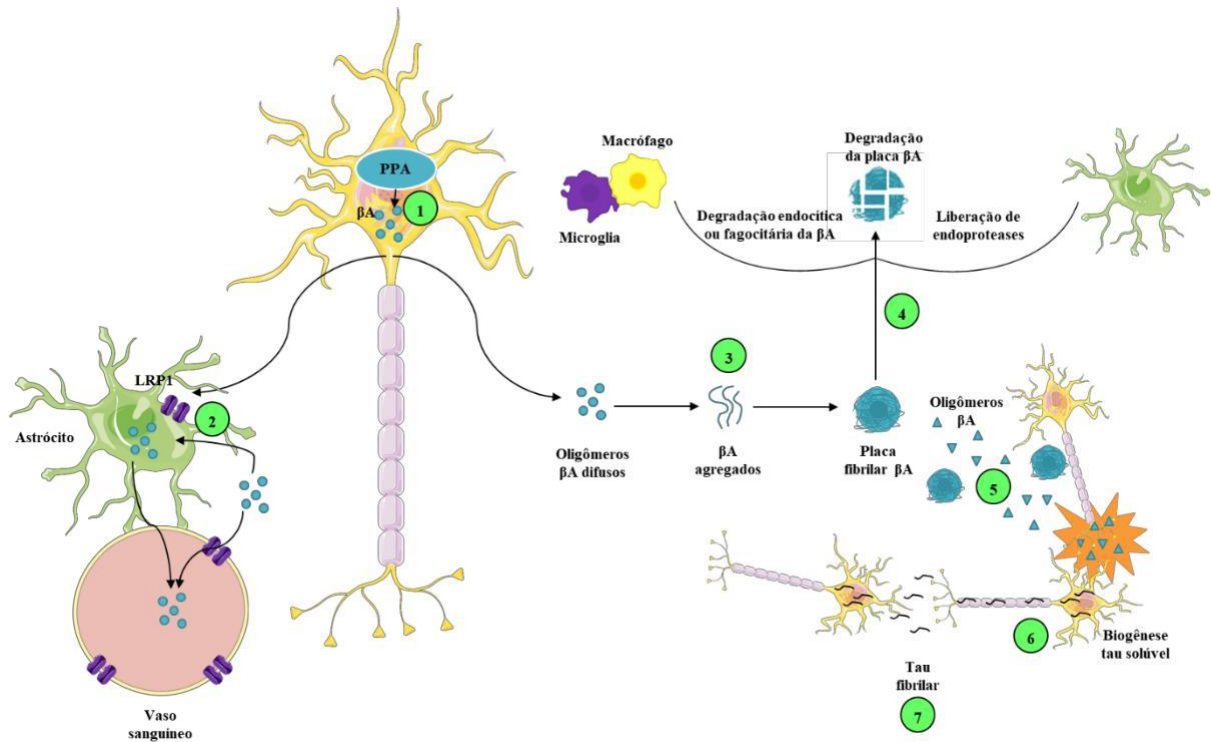
A DA é definida pela OMS como sendo uma doença neurodegenerativa de origem e causa desconhecidas, caracterizada pela deterioração progressiva da memória e da função cognitiva. Atualmente, é diagnosticada como provável de acordo com o *Diagnostic and*

*Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV-TR) e o *National Institute for Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA), os quais tiveram seus critérios e diretrizes atualizados sob a recomendação do *National Institute of Aging* (NIA) e do *Alzheimer’s Association*, incluindo a identificação dos três estágios da doença e a utilização de testes de biomarcadores, como a análise dos níveis das proteínas  $\beta$ -amiloide e tau no líquido cefalorraquidiano (Huynh & Mohan, 2017).

Os critérios do DMS-IV-TR e do NINCDS-ADRDA, permitem a diferenciação da DA dos outros tipos de demência, onde a disfunção mnemônica deve encontrar-se em associação a pelo menos uma das seguintes disfunções: afasia, apraxia, agnosia ou alterações nas funções executivas (Babiloni et al., 2017). Estes critérios diagnósticos permitem também a classificação segundo os níveis de confiança diagnóstica: a) DA definida, através da confirmação histopatológica, b) DA provável, quando não há presença de outras doenças que possam ocasionar demência e, c) DA possível, quando há presença de outras doenças não relacionadas à demência ou em caso de atipicidade no quadro clínico da DA (McKhann et al., 1984).

Os achados neuropatológicos de maior relevância na DA incluem: atrofia cortical difusa; degeneração neuronal e vascular; déficit nas células nervosas e sinapses; e formação de placas senis extracelulares, através de um desequilíbrio na produção e eliminação da proteína  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A) e de uma fosforilação anormal da proteína tau (Serrano-Pozo, 2011 *apud* De Falco et al., 2016). Uma anormalidade na clivagem da proteína precursora de amiloide resulta em secreção de peptídeo amiloide insolúvel, o qual não consegue ser fagocitado pelas células gliais, acumulando-se no espaço extracelular e provocando um processo inflamatório. Como consequência à toxicidade da proteína  $A\beta$ , ocorre uma hiperfosforilação da proteína tau, necessária para manter os microtúbulos que formam o citoesqueleto do neurônio unidos, acarretando uma degeneração dos emaranhados neurofibrilares e acumulação de fibrilas e microtúbulos. Todo esse processo resulta em progressiva morte neuronal.

Em relação ao mecanismo neuroendócrino, é sugerida a terminologia “diabetes do tipo 3”, a qual foi introduzida por Suzanne de la Montem e seu grupo de pesquisa, em 2005. Eles examinaram o tecido cerebral de pacientes que vieram a óbito e que possuíam diagnóstico de provável doença de Alzheimer e, observaram que a patologia demonstrava elementos dos diabetes tipos 1 e 2. Dessa forma, além da diminuição na produção do hormônio insulina, também foi observada uma resistência dos receptores a mesma, sugerindo que a DA pode ser uma doença neuroendócrina associada a sua sinalização (Steen et al., 2005; Rivera et al., 2005).



**Figura 1.** Caminhos que levam a placas e emaranhados formam a base da teoria  $\beta$ -amilóide da doença de Alzheimer (Masters et al., 2015).

A figura 1 apresenta os caminhos que levam à formação das placas e emaranhados. A proteína precursora da amiloide (PPA) cliva a proteína  $\beta$ A (passo 1) e a libera no meio extracelular, como oligômeros  $\beta$ A difusos, os quais são removidos através de mecanismos que envolvem a apolipoproteína E (APOE), ou podem ser captados por astrócitos, através da proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade 1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1 – LRP1; passo 2). Estes oligômeros podem também se agregar no espaço intercelular, formando construtos fibrilares e, consequentemente, placas fibrilares de  $\beta$ A (passo 3). Por sua vez, as placas  $\beta$ A podem ser removidas do cérebro pela degradação endocítica ou fagocitária (macrófagos e microglia), ou através das endoproteases dos astrócitos (passo 4). Entretanto, alguns oligômeros conformacionais que se dissociam das placas fibrilares, podem não ser retirados, causando toxicidade às sinapses adjacentes (passo 5), induzindo a agregação da proteína tau, através de mecanismos desconhecidos. O dano da proteína tau aos neurônios é mediado pelo desenvolvimento de emaranhados neurofibrilares tau-positivos, que se estendem para os dendritos (passo 6), podendo ser liberados e absorvidos por neurônios saudáveis, danificando-os (passo 7) (Masters et al., 2015).

Diferentes hipóteses acerca das bases moleculares da DA têm sido levantadas. A hipótese colinérgica é a mais antiga, onde a redução da concentração da enzima colina

acetiltransferase (ChAT) no córtex e no hipocampo e dos neurônios colinérgicos situados no núcleo basal de Meynert, encontra-se associada à severidade do déficit cognitivo do paciente. Outra hipótese, conhecida por glutamatérgica ou excitotóxica, prevê que a alteração do metabolismo energético celular, resulta em uma ativação excessiva de receptores de *N*-metil-*D*-Aspartato (NMDA), alterando a homeostase de cálcio e levando a um aumento de sua concentração intracelular, o que pode gerar um processo degenerativo e de morte neuronal (De Falco et al., 2016).

A neuropatologia da DA consiste na perda neuronal e atrofia de grandes áreas neuronais corticais, onde a perda sináptica encontra-se presente. O processo patogênico inicia-se no lobo temporal e suas áreas límbicas, hipocampo e córtex entorrinal. Ocorre a preservação de áreas corticais primárias, entretanto, há perda neuronal nas estruturas límbicas e córtex associativos. Macroscopicamente, a perda das células neuronais e de suas comunicações sinápticas resultam em uma atrofia cortical generalizada do tecido cerebral, com conseqüente alargamento dos sulcos, redução dos giros e dilatação ventricular como mecanismo de compensação, processo pelo qual pode ser observado nas fases mais tardias da progressão da doença (Matthews, 2010; Wood & Cummings, 2004).

O marcador clínico para a doença de Alzheimer é a perda progressiva da memória episódica associada com o declínio em outros domínios cognitivos, como a capacidade para recuperação das palavras, compreensão da linguagem, realização de cálculo, orientação visuoespacial, aprendizado, pensamento abstrato e julgamento, além da deterioração em funções motoras e/ou sensoriais. Adicionalmente, a progressão da doença apresenta sintomas comportamentais e psicológicos como delírios, agitação, mudança de personalidade, entre outros (Cummings et al., 1998; Dickerson & Eichenbaum, 2010).

A fase leve da DA apresenta um comprometimento da memória e de outra função cognitiva, sendo as funções executivas as mais frequentemente afetadas e podendo ocorrer ainda, uma leve desorientação espacial e distúrbio da linguagem; na fase moderada, o indivíduo apresenta uma dependência maior de um cuidador na realização de suas atividades de vida diárias, as dificuldades de linguagem são mais evidentes e há presença de apraxia ideomotora, agnosia visual e discalculia; já na fase grave da doença, o indivíduo encontra-se completamente dependente, com um maior comprometimento na linguagem, incontinência urinária e fecal, dificuldade na locomoção e posterior dificuldade para deglutir, se manter sentado e sorrir (Nitrini & Takada, 2003).

A incapacidade funcional do indivíduo é uma característica fundamental para o diagnóstico da demência. É caracterizada pela perda progressiva da capacidade de realização

das atividades de vida diária (AVD's). Assim, utiliza-se da avaliação funcional, tanto para diagnosticar a DA, quanto para orientar, adequadamente, aos pacientes e cuidadores (Chaves et al., 2011).

As AVD's podem ser divididas em básicas (ABVD's), importantes para o autocuidado, e instrumentais (AIVD's), incluindo atividades mais complexas como a administração da própria medicação (Gauthier, Gélinas, & Gauthier, 1997). Para o diagnóstico da DA, é recomendado o uso das escalas *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE), *Direct Assessment of Functional Status-Revised* (DAFS-R), *Disability Assessment for Dementia* (DAD), *Activities of Daily Living Questionnaire* (ADL-Q) e *Bayer Activities of Daily Living Scale* (B-ADL) para avaliação das AIVD's, e a escala Katz para avaliação das ABVD's (Chaves et al., 2011).

Os sintomas neuropsiquiátricos ou sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD) são apontados como o maior problema dos pacientes com demência (Srikanth, Nagaraja, & Ratnavalli, 2005). São definidos por um conjunto de sinais e sintomas associados a transtornos da percepção, do pensamento, do humor ou do comportamento (Caramelli, Bottino, Para, & Alfredo, 2008).

Um total de doze sinais e sintomas foram agrupados, através de um consórcio europeu, nas seguintes subsíndromes: hiperatividade (agitação, euforia, desinibição, irritabilidade e comportamento motor aberrante); psicose (alucinação, delírios e distúrbios do sono); sintomas afetivos (depressão e ansiedade); e apatia (apatia e distúrbio da alimentação) (Aalten et al., 2007). São recomendadas para as avaliações dos sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com DA as escalas *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) e a *Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly - Revised Version* (CAMDEX-R), e a *Cornell Scale for Depression in Dementia* para avaliação dos sintomas depressivos (Chaves et al., 2011).

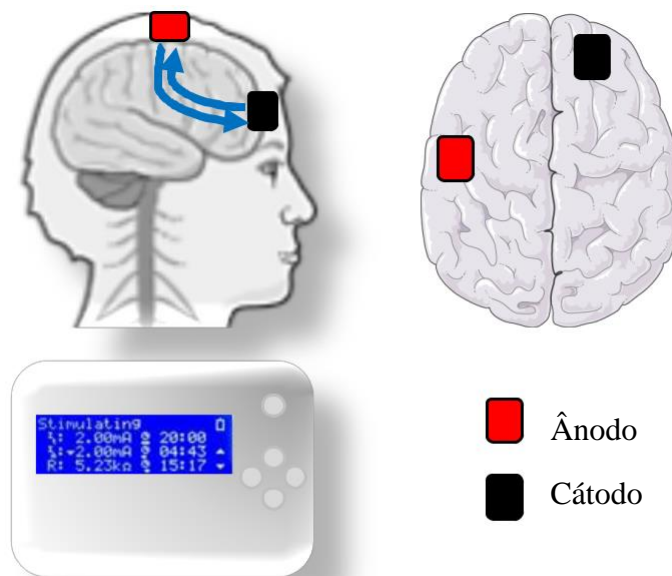
A cura da DA ainda não foi descoberta, e atualmente, o mercado conta com diversas terapias medicamentosas com o objetivo de minimizar os sintomas e retardar a progressão da doença, através de fármacos baseados nas hipóteses colinérgicas e glutamatérgicas e daqueles que agem no controle parcial de sintomas como agitação, depressão, alucinação e delírios (De Falco et al., 2016). Os agentes farmacológicos usados para tratar os déficits cognitivos na DA incluem a memantina e os inibidores de colinesterase (donezepil, rivastigmina, galantamina) (Graham, Bonito-Oliva, & Sakmar, 2017).

Entretanto, o alto custo dos medicamentos e a ocorrência de inúmeros efeitos adversos, incentivam a busca por alternativas não-farmacológicas para tratamento do comprometimento cognitivo leve (CCL) e DA incluindo atividades físicas e treino cognitivo (Kuo, Paulus, &

Nitsche, 2014; Ströhle et al., 2015). Ainda, diferentes abordagens não-farmacológicas vêm sendo investigadas a fim de comprovar eficácia e segurança para atuarem como tratamento coadjuvante ao medicamentoso, entre elas, a neuroestimulação.

## 2 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)

A ETCC é uma das técnicas não invasivas de neuromodulação, que consiste na aplicação de corrente elétrica contínua e de baixa intensidade (0,5-2 mA), através de eletrodos cobertos com uma esponja sob solução salina ou com um gel entre as borrachas dos eletrodos e o superfície do escalpo, a qual penetra o crânio e atinge o córtex, sendo capaz de modular a atividade neuronal através da regulação da frequência dos potenciais de ação desencadeados (Brunoni et al., 2012). O potencial de repouso da membrana neuronal pode ser modulado para uma despolarização, proveniente do aumento da excitabilidade causada pela aplicação de corrente anódica, ou para uma hiperpolarização, desencadeada pela diminuição da excitabilidade resultante da corrente catódica (Nitsche & Paulus, 2000).



**Figura 2.** Posicionamento dos eletrodos no escalpo e representação do simulador de corrente contínua.

É através da carga e do posicionamento dos eletrodos que se pode alcançar a estimulação elétrica desejada, uma vez que, é a polaridade dos eletrodos que determinará a direção do fluxo da corrente, indo do ânodo (positivamente carregado) para o cátodo (negativamente carregado). Diferente da Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) que é capaz de induzir o potencial de ação do estado de repouso, a ETCC não irá deflagrá-lo diretamente, mas sim, irá alterar o

ambiente da rede neuronal, diminuindo ou aumentando a suscetibilidade de disparo do neurônio ou sua resposta diante de impulsos sinápticos aferentes. A duração da estimulação é também influenciável na modulação sináptica e em seus efeitos duradouros, os quais têm sido avaliados em estudos recentes, onde verificaram a sustentação dos efeitos da ETCC em 1 hora após cessada a estimulação, caso o tratamento tenha sido realizado numa média de 10 minutos (Cappon, Jahanshahi, & Bisiacchi, 2016; Moreno-Duarte et al., 2014).

Comparada à EMT, a ETCC apresenta as seguintes vantagens: a) uma maior portabilidade, uma vez que se trata de um aparelho pequeno, possibilitando o tratamento em domicílio, por exemplo; b) efeitos que perduram um maior tempo em relação a EMT, onde 13 minutos de ETCC podem modular a excitabilidade cortical em até 2 horas, enquanto que 10 minutos de EMT apresenta efeitos de excitabilidade cortical por não mais do que 10 minutos; e c) um custeamento significativamente inferior à EMT (Shiozawa, Cordeiro, Fregni, & Brunoni, 2013).

Dessa forma, a ETCC é uma ferramenta de baixo custo, portátil e segura, capaz de atuar como terapia coadjuvante ao tratamento convencional na DA, pois seus efeitos induzem alterações sinápticas de longo prazo. Durante a estimulação, estes efeitos estão aparentemente associados às mudanças no potencial de repouso da membrana e, após cessada, o prolongamento destes efeitos age sobre a atividade GABAérgica, o sistema glutamatérgico e mecanismos de potenciação de longa duração (*long-term potentiation* - LTP) e de depressão de longa duração (*long-term depression* - LTD), os quais encontram-se relacionados aos mecanismos de neuroplasticidade (Yu et al., 2015).

Ensaio clínicos recentes vêm demonstrando que a utilização da ETCC sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL), o qual se encontra associado às funções executivas como memória de trabalho e atenção seletiva, acarreta em melhoras significativas e prolongadas no declínio cognitivo e de memória em pacientes com DA, intensificando-se os resultados quando a neuroestimulação é associada à reabilitação cognitiva (Paulo Sergio Boggio et al., 2012a; Maria Cotelli, Manenti, Petesi, et al., 2014; Curtis & D'Esposito, 2003; Eman M. Khedr et al., 2014; Penolazzi et al., 2015).

As técnicas de neuromodulação, ETCC e EMT, são capazes de modular a excitabilidade cortical e induzir efeitos duradouros. E, embora o mecanismo de ação para as técnicas permaneça indefinido, ambas mostram efeitos promissores quanto a sua aplicabilidade terapêutica em doenças neuropsiquiátricas (Pascual-Leone et al., 1998; Nitsche & Paulus, 2000; Miniussi et al., 2008; Sparing & Mottaghy, 2008; Nitsche et al., 2009; Slotema et al., 2010). Durante a aplicação da ETCC, processos de despolarização e hiperpolarização podem ser

induzidos sobre a membrana neuronal das células nervosas alvo, mesmo que o campo elétrico da ETCC apresente uma intensidade abaixo necessária para evocar um potencial de ação. Em outras palavras, a ETCC leva a uma alteração no limiar do potencial de membrana, o que pode mudar a probabilidade de que um novo potencial de ação leve a um disparo pós-sináptico durante e após a estimulação (Nitsche et al., 2003; Miniussi et al., 2013; Tatti et al., 2016; Prehn & Flöel, 2015).

### **3 Tomada de Decisão Clínica**

Em 1992, um grupo de epidemiologistas liderado por Gordon Guyatt, da *McMaster University*, no Canadá introduziu o termo “Medicina Baseada em Evidência” e desenvolveram uma série de guias para ajudar aos docentes na busca e utilização da evidência de melhor qualidade. Nos dias atuais, essa metodologia tornou-se universal para todos os campos da saúde, sendo comumente referenciado o conceito prática baseada em evidências, a fim de contemplar, de maneira mais realística e factível, o que representa essa ferramenta e de que modo ela é essencial para a tomada de decisão clínica, inerente aos profissionais que atuam com intervenções terapêuticas (Chalmers, 1993).

Atualmente, a literatura conta com um grande volume de informações, as quais são advindas de estudos que apresentam bastante variabilidade na qualidade metodológica. Dessa forma, há uma real necessidade para a elaboração de sínteses qualitativas que facilitem o acesso à informação, possibilitando conclusões baseadas em fontes de evidência e assim, fornecendo suporte para a tomada de decisão clínica. As revisões sistemáticas consistem em processos sistemáticos de revisão da literatura, caracterizando-se por serem métodos transparentes e abrangentes, os quais permitem que as recomendações sejam idealmente baseadas nas melhores evidências disponíveis (Ministério da saúde, 2012).

Inúmeros instrumentos apresentam-se como alternativas para avaliar a qualidade da evidência e graduar a força de recomendação para determinada conduta. Dentre eles, sistema *Oxford Centre for Evidence-based Medicine* (CEBM) e o sistema desenvolvido pelo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN). Entretanto, estes instrumentos apresentam-se pouco abrangentes, focando-se especialmente no delineamento da pesquisa, além da falta de padronização em relação à caracterização da evidência entre as organizações. Diante da necessidade de uniformização desse processo, o *GRADE working group* desenvolveu O *GRADE* (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), utilizado em instituições internacionais como a Organização Mundial da Saúde (OMS), o *National*

*Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), a e a colaboração Cochrane (Guyatt et al., 2008).

Diante deste cenário, constatamos que escolhas devem ser feitas durante a prática clínica. As respostas para questões como “qual o exame indicado para melhor diagnosticar determinada doença?” ou “qual seria o tratamento mais eficaz para este indivíduo?”, dependem de conhecimento, habilidade e atitude do profissional, assim como dos recursos disponíveis, e das preferências, preocupações e expectativas do paciente. Archie Cochrane teve profunda influência sobre a realização de ensaios clínicos randomizados para verificar a efetividade dos tratamentos, estabelecendo o elo entre a pesquisa científica e a prática clínica e definindo assim, o conceito de saúde baseada em evidências. Esta, por sua vez, consiste na tentativa de melhorar a qualidade da informação, base para tomada de decisão clínica. Entretanto, além do conhecimento, a tomada de decisão é influenciada por fatores como experiência e habilidade, denominados de conhecimento tático, o qual é aprendido através da observação e da prática. Assim, informações mais seguras e eficazes advindas das investigações clínicas substituem condutas anteriormente aceitas, tornando-se uma vertente para a produção e validação do conhecimento, onde a necessidade de apreciações válidas para o diagnóstico, prognóstico, intervenções e prevenção é reconhecida pelos profissionais (Bosi, 2017).

## **II. OBJETIVOS**

### **1 Objetivo Geral**

Avaliar os benefícios da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) sob as funções cognitivas comprometidas na doença de Alzheimer (DA).

### **2 Objetivos Específicos**

Verificar os efeitos da ETCC sob o estado cognitivo geral em indivíduos com DA;

Avaliar os efeitos benéficos da ETCC sob a funcionalidade do indivíduo com DA;

Mensurar a eficácia da ETCC na redução dos sintomas neuropsiquiátricos comumente presentes em indivíduos com DA;

Assegurar a segurança da aplicação terapêutica da ETCC através dos efeitos adversos da estimulação;

Fornecer suporte para a tomada de decisão clínica baseada em evidências através da avaliação da qualidade metodológica dos estudos.

### III. MÉTODOS

A revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins & Green, 2011). A busca dos estudos para a presente revisão foi realizada nas bases de dados *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), MEDLINE (PubMed), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Offshore Vessel Inspection Database* (OVID), PsycINFO, *Scopus*, *Web of Science*, *Lilacs*, *ClinicalTrials.org*, *Currente Controlled Trials*, Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC), Bancos de Teses – Capes, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações – USP e ProQuest, publicados entre janeiro de 1990 e novembro de 2018. Foi empregado o uso dos seguintes *MeSh Terms* e operadores booleanos: “transcranial direct current stimulation” OR “tdcs” OR “non invasive brain stimulation” AND “alzheimer’s disease” OR “alzheimer”.

#### 1 Critérios de Elegibilidade

A busca se deu através de ensaios clínicos randomizados e controlados, escritos na língua inglesa. Os artigos completos incluídos deveriam ter: (a) pacientes com diagnóstico de doença de Alzheimer provável, de acordo com os critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) e/ou *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (G. M. McKhann et al., 2011); (b) intervenção por estimulação transcraniana por corrente contínua; (c) condição controle placebo (*sham*); e (d) as funções cognitivas avaliadas por instrumentos como *Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale* (ADAS-Cog); *Mini-Mental State Examination* (MMSE), a funcionalidade do indivíduo avaliada pela *Disability Assessment for Dementia* (DAD) e os sintomas neuropsiquiátricos mensurados através do *Neuropsychiatric Inventory* (NPI).

Foram excluídos os artigos que: (a) eram estudo de caso; (b) eram estudo de protocolo; (c) não utilizaram a ETCC placebo (*sham*) na condição controle.

#### 2 Extração e Gerenciamento dos Dados

Os dados foram extraídos e incluíram as características dos estudos (métodos, participantes, intervenções, desfechos e resultados) e da estimulação (localização, tamanho do eletrodo, intensidade da corrente, duração e número de sessões por grupo). Metanálises não

foram realizadas devido a heterogeneidade observadas nos estudos incluídos com relação aos protocolos de intervenção, desfechos e medidas.

### 3 Avaliação da Qualidade

#### 3.1 Risco de viés

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado através do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, ferramenta composta por duas partes, que abordam sete domínios (geração de sequência, ocultação da alocação, cegamento de participantes e pessoal, cegamento de avaliação e resultados, dados de resultados incompletos, relatórios de resultados seletivos e ‘outras questões’). Cada domínio foi julgado por “baixo risco de viés” (“+”), “alto risco de viés” (“-”) ou “risco de viés pouco claro” (“?”), através da tabela de risco de viés presente no software *Review Manager 5.3* (Copenhague: The Nordic Cochrane Centre).

#### 3.2 Qualidade de evidência

A graduação da qualidade da evidência e da força de recomendação foi realizada através da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). O sistema GRADE abrange cinco áreas, dentre elas, o tipo de evidência, a qualidade, a consistência, a objetividade e o tamanho de efeito. É atribuída uma pontuação de acordo com o tipo de evidência e tamanho de efeito, e deduzida para qualidade, consistência e objetividade (Tabela 1) (Silveira, Taddei, Guerra, & Nobre, 2011).

#### 3.3 Síntese qualitativa

Os dados apresentados na síntese qualitativa são os tamanhos de efeito, calculados pelas diferenças entre os momentos de pré e pós-intervenção, entre e dentre grupos. Quanto aos artigos que não apresentavam esses dados, as diferenças foram calculadas de acordo com as seguintes equações:

$$(1) \text{Diferenças entre grupos} = \text{Pós-avaliação (intervenção)} - \text{Pré-avaliação (intervenção)};$$

e/ou

$$(2) \text{Diferenças dentre grupos} = [\text{Pós-avaliação (intervenção)} - \text{Pré-avaliação (intervenção)}] - [\text{Pós-avaliação (controle)} - \text{Pré-avaliação (controle)}] \text{ (Silveira, Taddei, Guerra, \& Nobre, 2011).}$$

Tabela 1

**Aplicação dos fatores que diminuem ou aumentam a qualidade de evidência no método GRADE**

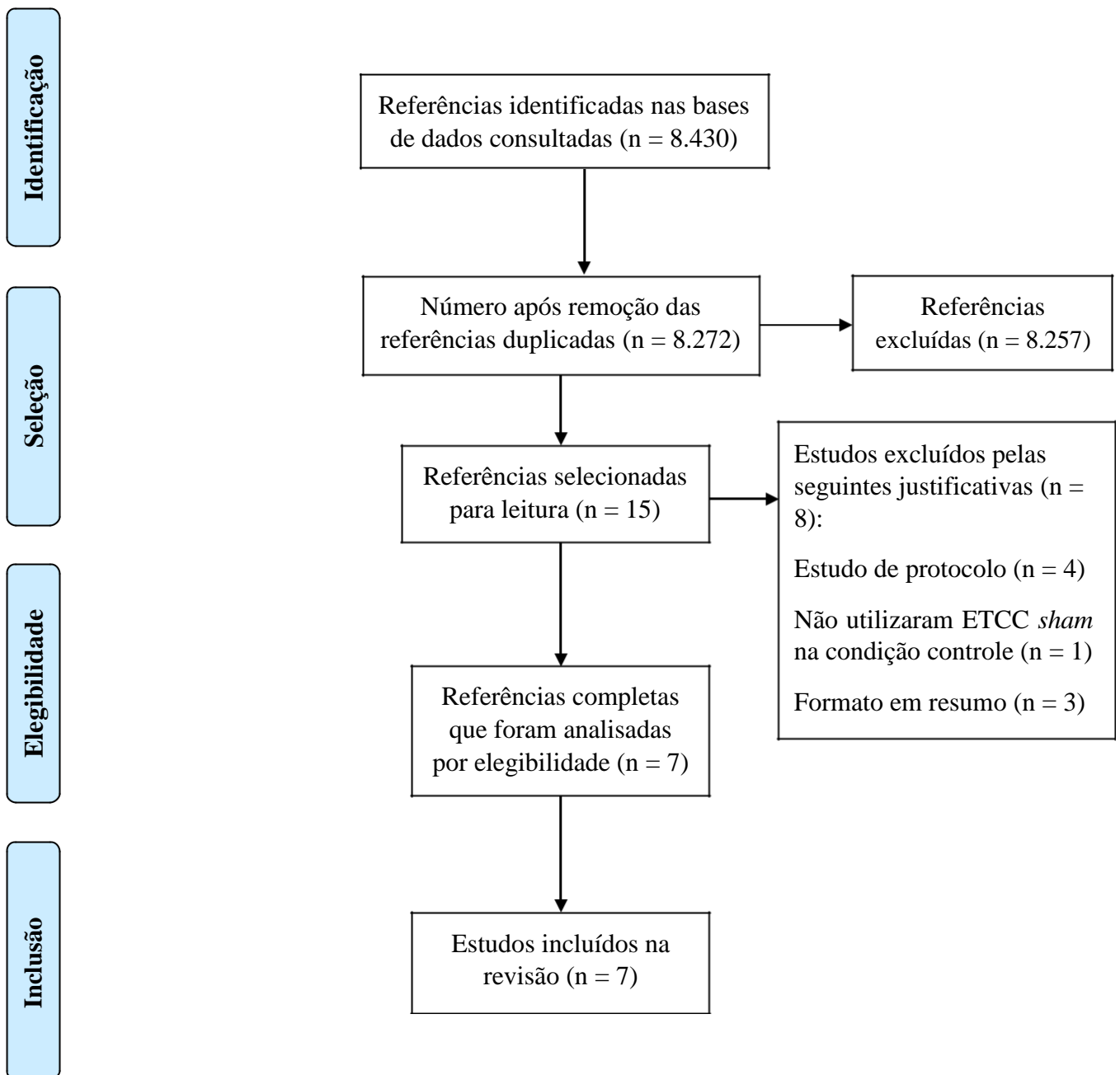
<i>Itens</i>	<i>Critério</i>	<i>Aplicação</i>
<i>Fatores que diminuem a qualidade da evidência</i>		
<i>1. Limitações do estudo (risco de viés)</i>	Resultado da avaliação metodológica de cada delineamento	Diminuir 1 nível se o risco de viés for considerado sério ou 2 níveis se for muito sério
<i>2. Inconsistência dos resultados (heterogeneidade)</i>	No caso de desfechos inconsistentes, avaliar semelhança das estimativas e sobreposição dos intervalos de confiança	Reduzir 1 nível caso a inconsistência seja importante
<i>3. Evidência indireta</i>	Avaliar se existem diferenças na população, intervenção, comparação ou desfechos entre os estudos incluídos e a pergunta de interesse da revisão	Rebaixar 1 nível se a evidência indireta for séria ou 2 níveis se for muito séria
<i>4. Imprecisão</i>	Avaliar a amplitude do intervalo de confiança, ou se o número de eventos e o tamanho da amostra são pequenos	Reduzir 1 ou 2 níveis se houver imprecisão
<i>5. Viés de publicação</i>	Avaliar se há possibilidade de estudos não terem sido publicados, bem como a influência dos financiamentos da pesquisa	Rebaixar 1 nível caso haja suspeita de viés de publicação

#### IV. RESULTADOS

Nós identificamos um total de 8.430 referências nas bases de dados consultadas, das quais 158 se encontraram duplicadas. Na fase de seleção dos estudos, um total de 8.257 referências foram excluídas, por se tratarem de outras formas de terapias que não fossem a ETCC ou por terem abordado outros tipos de doenças como Acidente Vascular Cerebral, doença de Parkinson, Esclerose Múltipla, entre outras. Foram selecionados 15 artigos para leitura completa do texto, dos quais 8 foram excluídos por não preencherem, adequadamente, aos critérios de elegibilidade propostos para esta revisão. Dessa forma, apenas 7 artigos foram incluídos para análise (Figura 2).

Todos os estudos incluídos nesta revisão se tratavam de ensaios clínicos randomizados e controlados, sendo 4 do tipo paralelo e 3 com desenho crossover. Dentre eles, cinco ensaios realizaram o acompanhamento dos participantes, follow-up composto de avaliações cognitivas. Cinco estudos investigaram os efeitos da ETCC anódica ativa versus a estimulação *sham* (Boggio et al., 2012; Bystad et al., 2016; Cotelli, et al., 2014; Roncero, et al., 2017; Suemoto et al., 2014) e dois compararam a ETCC em suas formas anódica, catódica e *sham* (Ferrucci et al., 2008; Khedr et al., 2014).

Os estudos incluídos nesta revisão e suas características como, tamanho da amostra (N), gênero e parâmetros da estimulação, encontram-se resumidos na Tabela 2. A Tabela 3 refere-se aos estudos que não completaram aos critérios de elegibilidade propostos previamente. Nos Apêndices A e B, podemos encontrar com maior detalhamento, as características dos estudos incluídos e da estimulação, respectivamente.



**Figura 3.** Fluxograma PRISMA para inclusão dos estudos encontrados nas bases de dados.

## 1 Descrição dos Estudos

Ferrucci et al. (2008), através de um estudo do tipo *crossover*, apresentaram aos pacientes com doença de Alzheimer, as estimulações anódica, catódica e *sham* em ordem randomizada e contrabalanceada. Uma sessão experimental para cada grupo foi realizada através da ETCC (1,5 mA, 15 minutos) sobre as áreas temporo-parietais bilateralmente (entre P3-T5 no lado esquerdo e P4-T6, no lado direito). As funções cognitivas, memória e atenção, foram avaliadas através da *Word recognition task* (WRT) modificada da ADAS-Cog e da versão exógena da *Posner paradigm for studying attention*, respectivamente. Para o teste de memória, a precisão em WRT apresentou melhora significativa para a corrente anódica, enquanto que a corrente catódica significativamente piorou seu desempenho. Na tarefa de atenção visual, nenhuma das correntes induziu mudanças específicas no tempo de reação total diferindo significativamente da estimulação *sham* ( $p = 0,916$ ).

Boggio et al. (2012), realizaram um estudo do tipo *crossover*, a fim de verificar se a aplicação de 5 sessões consecutivas de ETCC anódica (2 mA, 30 minutos) sob o córtex temporal, seria capaz de prolongar a melhora cognitiva em pacientes com DA. As funções cognitivas de cada participante foram avaliadas através dos seguintes desfechos: *Mini-Mental State Examination* (MMSE), *Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale* (Adas-Cog); *Visual Recognition Task* (VRT) e *Visual Attention Task* (VAT). O principal achado deste estudo foi a melhora da memória de reconhecimento visual nos pacientes que receberam a estimulação anódica, a qual persistiu mesmo após 4 semanas de cessada a estimulação. Os demais desfechos não apresentaram resultados significantes, justificado pelos autores como uma das limitações do estudo, onde há um fator de confusão, em que o pior desempenho observado no grupo *sham* possa depender do fato de que alguns pacientes receberam a estimulação ativa primeiro.

Cotelli et al., (2014), em um estudo paralelo, investigaram se a aplicação de 10 sessões de ETCC anódica (2 mA, 25 min) sob o córtex pré-frontal dorsolateral (cPFDL) esquerdo (F3) associada ao treino computadorizado de memória, levaria a significantes melhorias de memória em pacientes com DA. Os efeitos da ETCC ativa e *sham* foram comparados com a estimulação anódica associada ao treino motor e mensurados através do desempenho na *Face-Name Association Task* (FNAT). Além disso, foram avaliados outros desfechos que são alvo da presente revisão sistemática, o MMSE e o *Neuropsychiatric Inventory* (NPI). Foi demonstrada melhora significativa no desempenho da FNAT, nos pacientes que receberam a ETCC associada ao treino computadorizado de memória, independente do protocolo de estimulação, quando comparados àqueles que receberam a ETCC associada ao treino motor.

Khedr et al. (2014), através de um estudo paralelo com protocolo de 10 sessões de ETCC (2 mA, 25 minutos) sob o córtex pré-frontal dorsolateral (cPFDL) esquerdo, compararam os efeitos da polaridade da corrente, a fim de verificar qual seria mais efetiva para tratar a DA. Os pacientes foram randomicamente divididos em três grupos de estimulação; anódica, catódica e *sham*, e as funções cognitivas foram avaliadas através do MMSE. Assim, foi observado que ambas as formas ativas de ETCC seguidas por 2 meses de tratamento com memantina, resultou em uma melhora significativa no escore do MMSE, quando comparadas ao grupo *sham*.

Suemoto et al. (2014), realizaram um estudo paralelo e investigaram os efeitos de 6 sessões consecutivas de ETCC anódica (2 mA, 20 minutos) sob o cPFDL esquerdo, na apatia de pacientes com DA moderada. O desfecho primário do estudo foi o escore na *Apathy Scale*, e os desfechos secundários incluíram o NPI, a ADAS-Cog e a *Cornell Scale for Depression in Dementia*. Os investigadores concluíram que a estimulação é uma técnica segura para a respectiva população. No entanto, nenhum benefício clínico foi encontrado, o que pode ser explicado por vários motivos; pacientes em estágio avançado da doença, número de sessões relativamente baixo, escolha da região a ser estimulada e os tipos de desfechos utilizados.

Bystad et al. (2016), avaliaram através de um estudo paralelo, a eficácia da aplicação de 6 sessões de ETCC anódica (2 mA, 30 minutos) sob o córtex temporal esquerdo, na função da memória verbal em pacientes com DA, avaliada através *Norwegian version of the California Verbal Learning Test – Second Edition (CVLT-II)*. Além disso, os pacientes foram avaliados no MMSE, *Clock-Drawing test* e *Trail Making Test parts A and B (TMT A and B)*, *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)* e *Cornell Scale for Depression in Dementia*. Apesar de ter diferido em relação a estudos anteriores em termos de protocolo de estimulação, desenho do ensaio e aplicação de avaliações neuropsicológicas para memória, não foram observadas diferenças significativas para nenhuma das medidas utilizadas.

Por fim, Roncero et al. (2017), através de um desenho *crossover*, realizaram as intervenções de ETCC anódica e *sham* associadas ao treino de nomeação de imagens, com um intervalo de pelo menos 2 meses entre as sessões. Dez sessões de ETCC (2 mA, 30 min) foram aplicadas sobre o lobo parietal inferior esquerdo (P3). Como desfecho primário, foi verificada a nomeação espontânea, avaliada através da *Snodgrass and Vanderwart image set*. Os desfechos secundários incluíram a linguagem, mensurada através da WAIS-IV (*forward and backward digit span*) e para a fluência verbal (F, A, S, Animals); e a cognição geral foi avaliada pela MoCA e MMSE. Os participantes melhoraram significativamente mais recebendo a estimulação real do que a estimulação *sham* (40% vs. 19%,  $p < 0,01$ ). Ainda, os participantes

mostraram um pequeno aumento na nomeação de imagens não-treinadas e no teste *digit span* quando receberam a estimulação real, com uma diminuição quando receberam a *sham*.

Tabela 2

**Características dos estudos incluídos**

<i>Autor</i>	<i>N</i>	<i>Gênero (H/M)</i>	<i>Parâmetros da estimulação</i>		
			<i>Localização</i>	<i>Duração (min)</i>	<i>Número de sessões</i>
<i>(Ferrucci et al., 2008)</i>	10	3/7	TP <sup>1</sup>	15	1
<i>(Boggio et al., 2012)</i>	15	8/7	LTs <sup>2</sup> (T3* e T4*)	30	5
<i>(Cotelli et al., 2014)</i>	36	7/29	cPFDL <sup>3</sup> (F3*)	25	10
<i>(Khedr et al., 2014)</i>	34	19/15	cPFDL <sup>3</sup> (F3*)	25	10
<i>(Suemoto et al., 2014)</i>	40	12/28	cPFDL <sup>3</sup> (F3*)	20	6
<i>(Bystad et al., 2016)</i>	25	14/11	LT <sup>2</sup> esquerdo (T3*)	30	6
<i>(Roncero, et al., 2017)</i>	10	7/3	LPi <sup>4</sup> esquerdo (P3*)	30	10

**Nota.**

<sup>1</sup>área temporo-parietal (TP).

<sup>2</sup>lobo temporal (LT).

<sup>3</sup>córtex pré-frontal dorsolateral (cPFDL).

<sup>4</sup>lobo parietal inferior (LPi).

\*de acordo com o sistema internacional 10-20 do EEG.

Tabela 3

**Características dos estudos excluídos**

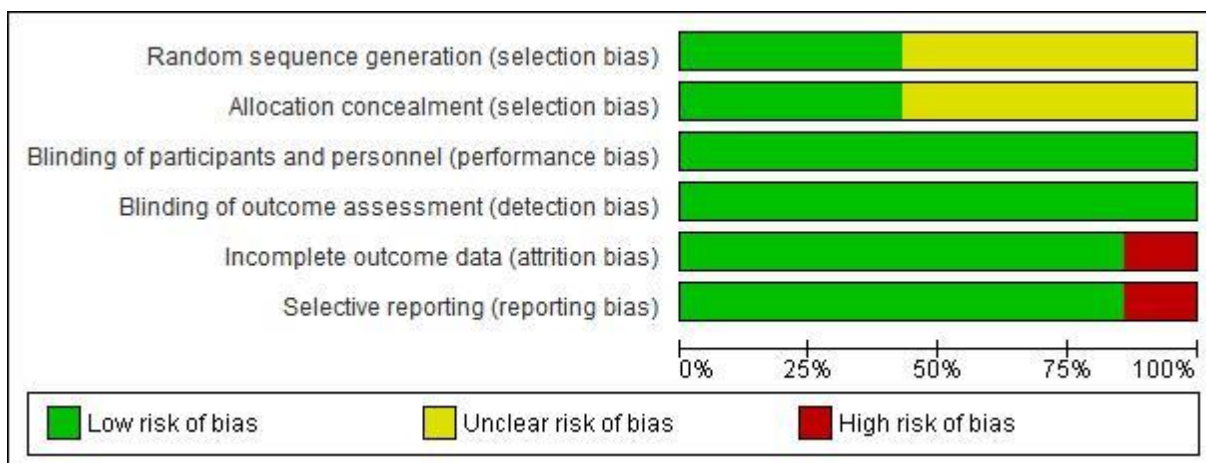
<i>Estudo</i>	<i>Base de dados</i>	<i>Razão para exclusão</i>
<i>(Khedr et al., 2013)</i>	Cochrane	Apenas resumo publicado
<i>(Cheng et al., 2015)</i>	Cochrane e PubMed	Estudo de protocolo
<i>(Chertkow et al., 2017)</i>	Cochrane	Apenas resumo publicado
<i>(Yokoi et al., 2017)</i>	Cochrane e PubMed	Estudo de protocolo
<i>(Roncero et al., 2017)</i>	Cochrane	Apenas resumo publicado
<i>(Andrade et al., 2018)</i>	Cochrane e PubMed	Estudo de protocolo
<i>(Nguyen et al., 2018)</i>	Cochrane e PubMed	Estudo de protocolo
<i>(Pini et al., 2018)</i>	Cochrane	Não utilizou grupo sham

**2 Avaliação da Qualidade****2.1 Risco de viés**

O Apêndice D apresenta o detalhamento sobre o risco de viés de cada estudo incluído. As Figuras 2 e 3, consistem no gráfico e resumo do risco de viés, respectivamente, e apontam o julgamento dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos.

Dos sete estudos, 4 (Boggio et al., 2012; Cotelli et al., 2014, Ferrucci et al., 2008 e Roncero et al., 2017) não apresentaram o método para randomização e sigilo de alocação (viés de seleção), mesmo tendo sido realizado, e assim, foram classificados como risco incerto de viés. Todos os estudos apresentaram o cegamento tanto para os avaliadores, como os participantes. Um estudo (Suemoto et al., 2014) apresentou um cegamento adicional, com os cuidadores dos participantes do estudo.

Dos sete estudos incluídos na revisão, apenas um deles apresentou viés de atrito ao reportar que um paciente desistiu da pesquisa (*dropout*), no entanto, não foi realizada a análise por intenção de tratamento (Bystad et al., 2016). Apenas um (Roncero et al., 2017) dos sete estudos incluídos, apresentou viés de relato após descrever apenas os resultados de alguns dos desfechos trabalhados durante a pesquisa.



**Figura 4.** Gráfico do risco de viés: julgamento dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Boggio 2012	?	?	+	+	+	+
Bystad 2016	+	+	+	+	●	+
Cotelli 2014	?	?	+	+	+	+
Ferrucci 2008	?	?	+	+	+	+
Khedr 2014	+	+	+	+	+	+
Roncero 2017	?	?	+	+	+	●
Suemoto 2014	+	+	+	+	+	+

**Figura 5.** Resumo do risco de viés: julgamento dos autores da revisão sobre cada item do risco de viés para cada estudo incluído.

## 2.2 Qualidade de evidência

Tabela 4

### Síntese dos resultados dos desfechos

Estimulação transcraniana por corrente contínua na doença de Alzheimer

<i>Desfechos</i>	<i>Número de participantes</i>	<i>Qualidade de evidência (GRADE)</i>
<i>Função cognitiva</i>	170 (7 estudos)	Baixa <sup>1,2,3</sup>
<i>Funcionalidade</i>	36 (1 estudo)	Moderada <sup>4</sup>
<i>Sintomas neuropsiquiátricos</i>	101 (3 estudos)	Moderada <sup>5,6</sup>

#### GRADE Working Group: graus de evidência

**Qualidade alta:** Pesquisas adicionais são muito improváveis de mudar nossa confiança na estimativa do efeito.

**Qualidade moderada:** Pesquisas adicionais são prováveis de ter um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e pode mudar a estimativa.

**Qualidade baixa:** Pesquisas adicionais são prováveis de ter um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e é provável mudar a estimativa. **Qualidade muito baixa:** Qualquer estimativa de efeito é muito incerta.

<sup>1</sup>Alguns estudos apresentaram risco de viés incerto para os domínios: randomização e sigilo de alocação.

<sup>2</sup>Alguns estudos apresentaram alto risco de viés para os seguintes domínios: dados incompletos e descrição seletiva dos desfechos.

<sup>3</sup>Alguns estudos utilizaram amostras pequenas de apenas 10 e 15 participantes.

<sup>4</sup>O estudo apresentou risco de viés incerto para os domínios: randomização e sigilo de alocação.

<sup>5</sup>Um estudo apresentou risco de viés incerto para os domínios: randomização e sigilo de alocação.

<sup>6</sup>Um estudo apresentou alto risco de viés para o domínio: dados incompletos.

## V. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática incluiu sete ensaios clínicos randomizados e controlados, que examinaram os benefícios da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) nas funções cognitivas, funcionalidade e sintomas comportamentais e psicológicos, em um total de 170 pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada. Todos os estudos investigaram os efeitos da corrente anódica comparada a estimulação *sham*, e dois deles realizaram uma comparação adicional com a estimulação do tipo catódica. Foi verificado entre os estudos, os quais apresentaram um baixo risco de viés, que a ETCC foi eficaz para os desfechos analisados, apesar de não existir evidência de alta qualidade, o que pode ser justificada devido à heterogeneidade dos protocolos de estimulação.

Há um consenso na literatura em que a corrente anódica despolariza os neurônios corticais, consequentemente aumentando sua excitabilidade, e que a corrente catódica tem o efeito contrário. Entretanto, evidências sugerem que esse padrão das polaridades ocorre apenas com a intensidade de 1 mA, onde a intensidade mais alta (2 mA) pode levar a um aumento da excitabilidade para ambas as correntes, anódica e catódica (Batsikadze et al., 2013). Esses achados são consistentes com os resultados de um dos estudos analisados, onde a melhora da função cognitiva, mensurada através do MMSE, foi significativa para ambas as estimulações (Khedr et al., 2014).

Em relação à localização da estimulação, três estudos investigaram o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (cPDFL), devido ao seu papel reconhecido na melhora de funções cognitivas como memória, linguagem e funções executivas (Cotelli et al., 2014; Khedr et al., 2014; Suemoto et al., 2014). As principais diferenças entre os estudos foram o número de sessões e os desfechos escolhidos para mensurar os benefícios da ETCC, onde aqueles que realizaram um número maior de sessões, alcançaram resultados significativos para as medidas investigadas.

Os outros três estudos, tiveram como alvo o córtex temporal, o qual tem sido relacionado com a melhora da memória de reconhecimento em pacientes que receberam a ETCC. Os protocolos de intervenção em dois destes estudos foram bem semelhantes em relação ao número de sessões e a duração da estimulação, diferindo entre as medidas avaliativas, onde apenas um estudo obteve melhora significativa na memória de reconhecimento visual. O terceiro estudo realizou a aplicação de apenas 1 sessão para cada polaridade, onde a ETCC anódica desencadeou melhora significativa para os desfechos utilizados, enquanto que a catódica

significativamente piorou os desempenhos (Ferrucci et al., 2008; Boggio et al., 2012; Bystad et al., 2016).

Apenas um dos estudos incluídos nesta revisão, realizou avaliação da funcionalidade do indivíduo com doença de Alzheimer. A funcionalidade foi avaliada através da *Activities of dayling living* (ADL) e da *Instrumental activities of dayling living* (IADL), as quais avaliam a execução das atividades de vida diárias (AVD's) e as atividades instrumentais de vida diárias (AIVD's). Entretanto, não foram constatadas diferenças significativas para os participantes que realizaram qualquer das intervenções propostas: ETCC combinada com o treino de memória computadorizado individual; ETCC *sham* associada ao treino de memória computadorizado individual; e ETCC durante o treino motor (Cotelli et al., 2014).

Houve uma unanimidade entre a escolha para a avaliação dos sintomas neuropsiquiátricos entre os estudos, sendo estes aferidos pela *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) ou Inventário Neuropsiquiátrico (INP), o qual avalia a presença dos sintomas neuropsiquiátricos comumente presentes na doença de Alzheimer. Embora os estudos tenham diferido entre si quanto aos protocolos de estimulação, tipo de polaridade da corrente aplicada a área neuronal alvo, local de estimulação, número de sessões e duração da estimulação, nenhum dos estudos apresentou uma melhora significativa ou redução dos sintomas neuropsiquiátricos (Cotelli et al., 2014; Khedr et al., 2014; Bystad et al., 2016).

Por fim, a função cognitiva foi avaliada em quase todos os estudos. Foram avaliados desfechos como memória de reconhecimento pela *Word recognition task* (WRT) modificada da ADAS-Cog, *Visual Recognition Task* (VRT), *Rivermead behavioral memory test*, *Rey auditory verbal learning test* e *Norwegian version of the California Verbal Learning Test–Second Edition* (CVLTII); nomeação espontânea através da *Snodgrass and Vanderwart image set*; atenção visual e tempo de reação através da *Posner paradigm for studying attention*, *Visual Attention Task* (VAT), *Trail making test-A and B*; memória associativa verificada pela *The Face-Name Association memory Task* (FNAT); a linguagem foi mensurada através da *Picture naming task*, da *Battery for Analysis of Aphasic Deficits* (BADA), WAIS-IV (*forward and backward digit span*) e para a fluência verbal (F, A, S, *Animals*); a praxia foi avaliada através da *Rey-osterrieth complex figure-copy*; as funções cognitivas foram quantificadas também através de escalas como *Wechsler adult intelligence subscales* (WAIS-III) – *Performance IQ and Verbal IQ* e *Clock-drawing test* (Ferrucci et al., 2008; Boggio et al., 2012; Cotelli et al., 2014; Khedr et al., 2014; Suemoto et al., 2014; Bystad et al., 2016; Roncero et al., 2017).

A precisão em WRT foi melhorada com a ETCC anódica [ $15,5 \pm 0,9$  (pré) e  $17,9 \pm 0,8$  (pós),  $p = 0,006$ ], enquanto que a ETCC catódica significativamente piorou [ $15,8 \pm 0,6$  (pré) e  $13,2$

$\pm 0,9$  (pós),  $p = 0,011$ ]. Após a ETCC *sham*, a precisão em WRT permaneceu inalterada [ $16,3 \pm 0,7$  (pré) e  $16,0 \pm 1,0$  (pós),  $p = 0,751$ ]. Os efeitos entre a ETCC catódica e anódica diferiram significativamente. Para o ID, os resultados foram semelhantes, onde a ETCC anódica melhorou ( $p = 0,002$ ), a catódica piorou ( $p = 0,011$ ) e a *sham* permaneceu inalterada ( $p = 0,856$ ). Na tarefa de atenção visual, nenhuma das correntes induziu mudanças específicas no tempo de reação total diferindo significativamente da estimulação *sham* ( $p = 0,916$ ) (Ferrucci et al., 2008).

Melhora significativa no desempenho do teste de memória de reconhecimento visual, onde a ETCC anódica melhorou em 8,99% a partir da linha de base, enquanto a ETCC *sham* diminuiu em 2,62%. Para as demais medidas cognitivas, não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes (Boggio et al., 2012).

Melhora significativa no desempenho da FNAT para os grupos de ETCC anódica + treino de memória e ETCC *sham* + treino de memória, permanecendo mesmo após 3 meses de cessada a estimulação. Para os mesmos grupos, foi observada uma melhora significativa no desempenho do Trail Making Test-A após 6 meses de cessada a estimulação (Cotelli et al., 2014).

Melhora significativa nos escores de MMSE em ambos os grupos ativos de ETCC ( $p < 0,01$  e  $0,001$  para as polaridades anódica e catódica, respectivamente) quando comparados com o grupo *sham* ( $p = 0,37$ ). Apenas para o grupo de estimulação catódica, foi verificada uma melhora em Performance IQ no WAIS-III (Khedr et al., 2014).

Os participantes melhoraram significativamente mais recebendo a estimulação real do que a estimulação *sham* (40% vs. 19%,  $p < 0,01$ ). Ainda, os participantes mostraram um pequeno aumento na nomeação de imagens não-treinadas e no teste *digit span* quando receberam a estimulação real, com uma diminuição quando receberam a *sham* (Roncero et al., 2017). Por fim, para o estudo de Suemoto et al. (2014), a ETCC não teve efeito em nenhuma das escalas utilizadas para aferir apatia, sintomas cognitivos ou comportamentais, assim como o estudo de Bystad et al. (2016), onde não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ativo e *sham*, em nenhum dos testes.

Como limitações da presente revisão, deve-se ponderar a possibilidade, ainda que remota, da chamada literatura cinzenta, ainda não publicada, não ter sido inserida neste trabalho, embora o processo de seleção dos estudos tenha sido norteado por critérios bem definidos. Aliado a isso, o processo de avaliação do risco de viés pode ter sido comprometido em virtude do tempo hábil para finalização dessa dissertação. Diante desses pontos, há o comprometimento em atualizar a presente dissertação periodicamente, a fim de revisar os riscos de vieses presentes nos ensaios clínicos desenvolvidos, bem como de atualizar o leitor, quanto aos novos trabalhos publicados, informando a qualidade do corpo de evidência disponível.

Embora a maioria dos trabalhos demonstre efeitos significativos da ETCC nos desfechos cognitivos para tratamento da DA, os ensaios clínicos disponíveis não permitem inferir, com segurança, o tamanho de efeito real das mudanças desses desfechos para o paciente, devido à heterogeneidade encontrada nos diferentes protocolos de neuroestimulação analisados. Tal fato configura-se como barreira para avaliação do risco de viés e qualidade do corpo de evidência. Agrava-se a isso, o fato dos dados e parâmetros estatísticos serem reportados de forma incompleta ou demasiado sumarizada, o que impede ou dificulta análises mais precisas e claras que suportem a tomada de decisão, relacionada ao emprego da ETCC nesses pacientes. Como prospecto e sugestão para os futuros estudos, seria salutar o emprego das diretrizes básicas da normativa CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) na condução dos passos que envolvem a natureza desse tipo de trabalho. Além disso, os pesquisadores devem buscar desfechos importantes para o paciente, abrindo mão de avaliar o tamanho de efeito por meio de desfechos substitutos e que não refletem real modificação na qualidade de vida dessas pessoas.

## VI. CONCLUSÃO

Os dados aqui obtidos demonstram que não existe evidência suficiente que comprove que a ETCC seja mais eficaz que a terapia *sham* para pacientes com doença de Alzheimer. Apesar dos achados, a indicação de ETCC como terapia adjuvante para essa população deve ser estimulada, devido aos baixos níveis de efeitos adversos e tamanho de efeito dos tratamentos ativos. Sendo assim, ensaios clínicos controlados e randomizados devem ser conduzidos, a fim de fornecer um corpo de evidência com maior qualidade e permitir a tomada de decisão clínica baseada em protocolos de tratamento eficientes.

Em um documento sobre a temática que norteia as evidências científicas, Atallah (2018) defende a importância e condução de revisões sistemáticas. Segundo o atual diretor do Centro Cochrane do Brasil, “(...) É preciso não se desviar dessa trajetória civilizatória. Recomendar tratamentos quaisquer que não tenham base científica equivale a retrocedermos a 1650!”. “Toda a nova metodologia proposta teve como objetivo racionalizar a condução de estudos de modo a suplantarmos a tendenciosidade provocada por nossas fantasias, emoções, crenças e interesses, em particular os financeiros, não só individuais como das grandes corporações com fins lucrativos. Poucas atitudes podem trazer tanta eficiência e evitar sofrimentos e desperdícios de dinheiro e de vidas do que o uso de evidências para a tomada de decisão, tanto na saúde humana quanto no direito à saúde”.

Desta forma, embora poucos efeitos adversos tenham sido encontrados nos trabalhos aqui elencados e os estudos inseridos terem apresentado efeitos relevantes, demonstrando eficácia da ETCC nessa população, o risco de viés encontrado e a moderada qualidade do corpo de evidência, aponta a necessidade de atualização dessa revisão periodicamente, a cada dois anos, no intuito de incluir estudos não contemplados e de atualizar o leitor quanto aos novos ensaios clínicos e seus respectivos efeitos cognitivos e funcionais nesses indivíduos.

## REFERÊNCIAS

- Aalten, P., Verhey, F. R. J., Boziki, M., Bullock, R., Byrne, E. J., Camus, V., ... Robert, P. H. (2007). Neuropsychiatric Syndromes in Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(6), 457-463. <https://doi.org/10.1159/000110738>
- Alzheimer's Association. (2016). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(4), 459-509. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27570871>
- Andrade, S. M., de Oliveira, E. A., Alves, N. T., Dos Santos, A. C. G., de Mendonca, C. T. P. L., Sampaio, D. D. A., ... Fernandez-Calvo, B. (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. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00334>
- Babiloni, C., Del Percio, C., Lizio, R., Noce, G., Cordone, S., Lopez, S., ... Bonanni, L. (2017). Abnormalities of cortical neural synchronization mechanisms in patients with dementia due to Alzheimer's and Lewy body diseases: an EEG study. *Neurobiology of Aging*, 55, 143-158. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.03.030>
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *Journal of Physiology*, 591(7), 1987-2000. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249730>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.06.006>
- Boggio, P. S., Khoury, L. P., Martins, D. C. S., Martins, O., De Macedo, E. C., & Fregni, F. (2009). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a Visual recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 80(4), 444-447. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.141853>
- Bosi, P. (2017). Saúde baseada em evidências. *Texto digital. Disponível em: < disciplinas.nucleoad.com.br/pdf/Livro\_SaudeBaseadaemEvidencias.pdf >. Acesso em, 25.*

- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., ... Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, 5(3), 175–195.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>
- Bystad, M., Gronli, O., Rasmussen, I. D., Gundersen, N., Nordvang, L., Wang-Iversen, H., & Aslaksen, P. M. (2016). Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0180-3>
- Cappon, D., Jahanshahi, M., & Bisiacchi, P. (2016). Value and efficacy of transcranial direct current stimulation in the cognitive rehabilitation: A critical review since 2000. *Frontiers in Neuroscience*, 10(APR). <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00157>
- Chalmers I. The Cochrane collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 703(1 Doing More Go):156-63; discussion 163-5.  
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb26345.x>
- Caramelli, P., Bottino, C. M. C., Para, E., & Alfredo, A. (n.d.). Tratando os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD) Treating the behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). *J. bras. psiquiatr.* vol.56 no.2.  
<http://dx.doi.org/10.1590/S0047-20852007000200002>
- Chaves, M. L. F., Godinho, C. C., Porto, C. S., Mansur, L., Carthery-Goulart, M. T., Yassuda, M. S., & Beato, R. (2011). *Doença de Alzheimer. Dement Neuropsychol*, 5 (Supl. 1): 21-33
- Cheng, C. P. W., Chan, S. S. M., Mak, A. D. P., Chan, W. C., Cheng, S. T., Shi, L., ... Lam, L.-W. C. (2015). Would transcranial direct current stimulation (tDCS) enhance the effects of working memory training in older adults with mild neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16 CC-(1 CC-Complementary Medicine), 479. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0999-0>
- Chertkow, H., Roncero, C., Kneifel, H., Thiel, A., Probst, S., Malus, M., & Solomon, S. (2017). Transcranial direct current stimulation (tDCS) improves picture naming in Alzheimer Disease and Frontotemporal dementia. *Neurology, Conference* (16 Supplement 1 CC-Vascular).

- 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.  
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00038>
- Cummings, J. L., Vinters, H. V., Cole, G. M., & Khachaturian, Z. S. (1998). Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology*, *51*(1 Suppl 1), S2-17; discussion S65-7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9674758>
- Curtis, C. E., & D'Esposito, M. (2003). Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *7*(9), 415–423.  
[https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(03\)00197-9](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(03)00197-9)
- De Falco, A., Cukierman, D. S., Hauser-Davis, R. A., & Rey, N. A. (2016). Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova*, *39*(1), 63– 80. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>
- Dickerson, B. C., & Eichenbaum, H. (2010). The Episodic Memory System: Neurocircuitry and Disorders. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 86–104.  
<https://doi.org/10.1038/npp.2009.126>
- 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.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000317060.43722.a3>
- Gauthier, S., Gélinas, I., & Gauthier, L. (1997). Functional disability in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, *9* Suppl 1, 163–165. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9447439>
- Graham, W. V., Bonito-Oliva, A., & Sakmar, T. P. (2017). Update on Alzheimer's Disease Therapy and Prevention Strategies. *Annual Review of Medicine*, *68*(1), 413–430.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-med-042915-103753>
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., & Schünemann, H. J. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, *336*(7650), 924–926.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>

- Hampel, H., Prvulovic, D., Teipel, S., Jessen, F., Luckhaus, C., Frölich, L., ... German Task Force on Alzheimer's Disease (GTF-AD). (2011). The future of Alzheimer's disease: The next 10 years. *Progress in Neurobiology*, 95(4), 718–728.  
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.11.008>
- Herrera, EJ; Caramelli, P; Nitrini, R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, Estado de São Paulo, Brasil. Ver. *Psiquiatr.clín*; 25(2):70-3,1998.
- Higgins, J. P. T., & Green S. (n.d.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training. Retrieved January 15, 2019, from <https://training.cochrane.org/handbook>
- Huynh, R. A., & Mohan, C. (2017). Alzheimer's disease: Biomarkers in the genome, blood, and cerebrospinal fluid. *Frontiers in Neurology*, 8(MAR).  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00102>
- Karino, M. E., & Felli, V. E. A. (2012). Enfermagem baseada em evidências: avanços e inovações em revisões sistemáticas. *Ciência, Cuidado e Saúde*, 11(5), 011-015.
- Khedr, E. M., El Gamal, N. F., El-Fetoh, N. A., Khalifa, H., Ahmed, E. M., Ali, A. M., ... Karim, A. A. (2014). A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(OCT), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00275>
- Khedr, E. M., Shawky, O. A., El-Hammady, D. H., Rothwell, J. C., Darwish, E. S., Mostafa, O. M., & Tohamy, A. M. (2013). Effect of anodal versus cathodal transcranial direct current stimulation on stroke rehabilitation: a pilot randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 27, 592-601.  
<https://doi.org/10.1177/1545968313484808>
- Kuo, M.-F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage*, 85, 948–960. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.117>
- Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C., Sperling, R. A. & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nature reviews. Disease primers*, 15056.  
<http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>
- Matthews, B. R. (2010). Alzheimer Disease Update. *Continuum Lifelong Learning Neurology*

2010; 16(2): 15-30. <https://doi.org/10.1212/01.CON.000036810.41093.4e>

- 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. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>
- 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*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Ministério da saúde. (2012). *Diretrizes Metodológicas*. Retrieved from [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)
- Miniussi, C., Cappa, S. F., Cohen, L. G., Floel, A., Fregni, F., Nitsche, M. A., ... & Walsh, V. (2008). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain stimulation*, 1(4), 326-336.
- Miniussi, C., Harris, J. A., & Ruzzoli, M. (2013). Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1702-1712.
- Moreno-Duarte, I., Gebodh, N., Schestatsky, P., Guleyupoglu, B., Reato, D., Bikson, M., & Fregni, F. (2014). Transcranial Electrical Stimulation: Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS), Transcranial Pulsed Current Stimulation (tPCS), and Transcranial Random Noise Stimulation (tRNS). *The Stimulated Brain*, 35–59. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404704-4.00002-8>
- Nguyen, J.-P. J.-P., Boutoleau-Bretonniere, C., Lefaucheur, J.-P. J.-P., Suarez, A., Gaillard, H. H.-L., Chapelet, G., ... de Decker, L. (2018). Efficacy of transcranial direct current stimulation combined with cognitive training in the treatment of apathy in patients with Alzheimer's disease: study protocol for a randomized trial. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 13(4), 319–327. <https://doi.org/10.2174/1574887113666180416153316>
- Nitrini, R., & Takada, L. T. (2003). Fisiopatologia da doença de Alzheimer, 143–150.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology*, 527 (3), 633–639. [https://doi.org/PHY\\_1055](https://doi.org/PHY_1055) [pii]

- Nitsche, M. A., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009). Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Experimental neurology*, 219(1), 14-19.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. In *Supplements to Clinical neurophysiology* (Vol. 56, pp. 255-276). Elsevier.
- Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Cañete, C., & Catalá, M. D. (1998). Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 15(4), 333-343.
- 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. *Neuropsychological Rehabilitation*, 25(6), 799-817. <https://doi.org/10.1080/09602011.2014.977301>
- Pini, L., Cobelli, C., Ferrari, C., Boscolo Galazzo, I., Cotelli, M., Frisoni, G. B., ... Pievani, M. (2018). Non-invasive neuromodulation of neural networks in Alzheimer's disease: cognitive and clinical effects. *European Journal of Neurology. Conference: 4th Congress of the European Academy of Neurology, EAN 2018. Portugal*, 25(Supplement 2), 466.
- Prehn, K., & Flöel, A. (2015). Potentials and limits to enhance cognitive functions in healthy and pathological aging by tDCS. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 355.
- Rivera, E. J.; Goldin, A.; Fulmer, N.; Tavares, R.; Wands, J. R.; de la Monte, S. M.; J. Alzheimer's Dis.2005 , 8, 247
- Roncero, C., Kniefel, H., Service, E., Thiel, A., Probst, S., & Chertkow, H. (2017). Inferior parietal transcranial direct current stimulation with training improves cognition in amnestic Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 3(2 CC-Dementia and Cognitive Improvement), 247-253. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.03.003>
- Roncero, C., Service, E., Malus, M., Solomon, S., Thiel, A., Probst, S., & Chertkow, H. (2017). Dementia patients have reduced anomia following picture naming training and anodal tDCS stimulation. *Brain Stimulation, Conference(2 CC-Dementia and Cognitive Improvement)*, 491. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.434>

- Shiozawa, P., Cordeiro, Q., Fregni, F., & Brunoni, A. R. (2013). Is sertraline plus transcranial direct current stimulation the future of effective depression treatment? *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 2(3), 213-215. <https://doi.org/10.2217/cer.13.28>
- Silveira, J. A. C., Taddei, J. A. A. C., Guerra, P. H., & Nobre, M. R. C. (2011). Effectiveness of school-based nutrition education interventions to prevent and reduce excessive weight gain in children and adolescents: a systematic review. *Jornal de Pediatria*, 87(5), 382-392. <https://doi.org/10.2223/JPED.2123>
- Slotema, C. W., Dirk Blom, J., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(7), 873.
- Sparing, R., & Mottaghy, F. M. (2008). Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS)—from insights into human memory to therapy of its dysfunction. *Methods*, 44(4), 329-337.
- Srikanth, S., Nagaraja, A. V., & Ratnavalli, E. (2005). Neuropsychiatric symptoms in dementia—frequency, relationship to dementia severity and comparison in Alzheimer's disease, vascular dementia and frontotemporal dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 236(1-2), 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.04.014>
- Ströhle, A., Schmidt, D. K., Schultz, F., Fricke, N., Staden, T., Hellweg, R., ... Rieckmann, N. (2015). Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(12), 1234-1249. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.07.007>
- Steen, E.; Terry, B. M.; Rivera, E. J.; Cannon, J. L.; Neely, T. R.; Tavares, R.; Xu, X. J.; Wands, J. R.; de la Monte, S. M.; J. Alzheimer's Dis.2005 , 7, 63
- Suemoto, C. K., Apolinario, D., Nakamura-Palacios, E. M., Lopes, L., Paraizo Leite, R. E., Sales, M. C., ... Fregni, F. (2014). Effects of a Non-focal Plasticity Protocol on Apathy in Moderate Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-blind, Sham-controlled Trial. *Brain Stimulation*, 7(2), 308-313. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.10.003>
- Tatti, E., Rossi, S., Innocenti, I., Rossi, A., & Santarnecchi, E. (2016). Non-invasive brain stimulation of the aging brain: State of the art and future perspectives. *Ageing research*

*reviews*, 29, 66-89.

- Wood, A. J. & Cummings, J. L. (2004). Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 365(1). 56.
- Yang, H. D., Kim, D. H., Lee, S. B., Young, L. D., & Joannette, Y. (2016). History of Alzheimer's Disease. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 15(4), 115. <https://doi.org/10.12779/dnd.2016.15.4.115>
- Yokoi, Y., Narita, Z., Inagawa, T., Otsuka, T., Shibaoka, M., Miyagawa, N., & Nakagome, K. (2017). Transcranial direct current stimulation for depression in Alzheimer's disease patient-preliminary data from the ongoing randomized controlled trial. *Brain Stimulation, Conference* (2), 423. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.254>
- Yu, X., Li, Y., Wen, H., Zhang, Y., & Tian, X. (2015). Intensity-dependent effects of repetitive anodal transcranial direct current stimulation on learning and memory in a rat model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Learning and Memory*, 123, 168–178. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.06.003>
- Zhao, H., Qiao, L., Fan, D., Zhang, S., Turel, O., Li, Y., ... He, Q. (2017). Modulation of brain activity with noninvasive transcranial direct current stimulation (tDCS): Clinical applications and safety concerns. *Frontiers in Psychology*, 8(MAY). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00685>

## APÊNDICE A - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

(Ferrucci et al., 2008)

<i>Métodos</i>	<p><i>Tipo de estudo:</i> Ensaio clínico randomizado e controlado, do tipo <i>crossover</i>.</p> <p><i>Método de randomização:</i> Não foi mencionado.</p> <p><i>Cegamento:</i> Avaliadores e pacientes.</p> <p><i>Efeitos adversos:</i> Não foram mencionados.</p> <p><i>Mortes:</i> Nenhuma.</p> <p><i>Dropouts:</i> Nenhum.</p> <p><i>Análise por intenção de tratar:</i> -</p>
<i>Participantes</i>	<p><i>Número:</i> 10</p> <p><i>Gênero:</i> 3 homens e 7 mulheres.</p> <p><i>Idade, média (desvio padrão):</i> 75,2 (7,3).</p> <p><i>Educação (anos), média (desvio padrão):</i> 10,9 (4,8).</p> <p><i>Tempo de diagnóstico (duração da doença), média (desvio padrão):</i> Não foi mencionado.</p> <p><i>Tipo de medicação:</i> Inibidores de colinesterase.</p> <p><i>Duração da medicação:</i> Não foi mencionada.</p> <p><i>Critérios de inclusão:</i> Escore no MMEE acima de 20.</p> <p><i>Critérios de exclusão:</i> -</p>
<i>Intervenções</i>	<p>ETCC anódica, catódica e <i>sham</i>, com ordem randomizada, em três sessões experimentais separadas por pelo menos 1 semana. Os três tipos de estimulação foram apresentados em ordem contrabalanceada através dos pacientes.</p>

*Desfechos*

A memória de reconhecimento avaliada através da *Word recognition task* (WRT) modificada da ADAS-Cog, verificando a precisão e o índice discriminativo (ID), eliminando o viés de resposta falsa-positiva. A atenção visual e tempo de reação total foi mensurada através da versão exógena da *Posner paradigm for studying attention*.

*Resultados*

A precisão em WRT foi melhorada com a ETCC anódica [ $15,5 \pm 0,9$  (pré) e  $17,9 \pm 0,8$  (pós),  $p = 0,006$ ], enquanto que a ETCC catódica significativamente piorou [ $15,8 \pm 0,6$  (pré) e  $13,2 \pm 0,9$  (pós),  $p = 0,011$ ]. Após a ETCC *sham*, a precisão em WRT permaneceu inalterada [ $16,3 \pm 0,7$  (pré) e  $16,0 \pm 1,0$  (pós),  $p = 0,751$ ]. Os efeitos entre a ETCC catódica e anódica diferiram significativamente.

Para o ID, os resultados foram semelhantes, onde a ETCC anódica melhorou ( $p = 0,002$ ), a catódica piorou ( $p = 0,011$ ) e a *sham* permaneceu inalterada ( $p = 0,856$ ).

Na tarefa de atenção visual, nenhuma das correntes induziu mudanças específicas no tempo de reação total diferindo significativamente da estimulação *sham* ( $p = 0,916$ ).

**(Boggio et al., 2012)***Métodos*

*Tipo de estudo:* Ensaio clínico randomizado e controlado, do tipo *crossover*, com *follow-up*, avaliação cognitiva após 1 mês de cessada a estimulação.

*Método de randomização:* Não foi mencionado.

*Cegamento:* Pacientes e avaliadores.

*Efeitos adversos:* Todos os 15 pacientes toleraram bem a ETCC e nenhum deles relatou efeito adverso.

*Mortes:* Nenhuma.

*Dropouts:* Nenhum.

*Participantes*

*Análise por intenção de tratar: -*

*Número:* 15 pacientes (8 italianos e 7 brasileiros).

*Gênero:*

- Pacientes italianos – 4 homens e 4 mulheres.
- Pacientes brasileiros – 4 homens e 3 mulheres.

*Idade, média (desvio padrão):*

- Pacientes italianos – 77,5 (6,9).
- Pacientes brasileiros – 80,6 (9,5).

*Educação (anos), média (desvio padrão):*

- Pacientes italianos – 13,3 (4,8).
- Pacientes brasileiros – 15,7 (0,8).

*Tempo de diagnóstico (duração da doença), média (desvio padrão):*

- Pacientes italianos – 5,0 (1,1).
- Pacientes brasileiros – 3,7 (2,4).

*Tipo de medicação:* Inibidores de colinesterase (8 pacientes).

*Duração da medicação:* Não foi mencionada.

*Critérios de inclusão:* Pacientes com diagnóstico de doença de Alzheimer de acordo com os critérios do National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) e Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), com escore no Mini-Mental State Examination (MMSE) acima de 15 pontos.

*Critérios de exclusão:* Escore no MMSE abaixo de 15 pontos e presença de outras doenças neuropsiquiátricas.

*Intervenções*

ETCC anódica e sham.

	<p>O estado cognitivo foi avaliado através do <i>Mini-Mental State Examination</i> (MMSE) e da ADAS-Cog. A memória de reconhecimento visual foi mensurada através da <i>Visual Recognition Task</i> (VRT), e a atenção visual através da <i>Visual Attention Task</i> (VAT).</p>
<p><i>Resultados</i></p>	<p>Melhora significativa no desempenho do teste de memória de reconhecimento visual, onde a ETCC anódica melhorou em 8,99% a partir da linha de base, enquanto a ETCC <i>sham</i> diminuiu em 2,62%. Para as demais medidas cognitivas, não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes.</p>
<p><i>(Cotelli et al., 2014)</i></p>	
<p><i>Métodos</i></p>	<p><i>Tipo de estudo:</i> Ensaio clínico randomizado e controlado, do tipo paralelo, com <i>follow-up</i> composto de avaliações neuropsicológicas, funcionais e neuropsiquiátricas após 3 meses e 6 meses de cessada a estimulação.</p> <p><i>Método de randomização:</i> Não foi mencionado.</p> <p><i>Cegamento:</i> Pacientes e investigadores.</p> <p><i>Efeitos adversos:</i> Não foram mencionados.</p> <p><i>Mortes:</i> Nenhuma.</p> <p><i>Dropouts:</i> 4 participantes.</p> <p><i>Análise por intenção de tratar:</i> Foi realizada.</p>
<p><i>Participantes</i></p>	<p><i>Número:</i> 36 pacientes.</p> <p><i>Gênero:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo 1: 2 homens e 10 mulheres.</li> <li>• Grupo 2: 3 homens e 9 mulheres.</li> <li>• Grupo 3: 2 homens e 10 mulheres.</li> </ul>

*Idade, média (desvio padrão):*

- Grupo 1: 76,6 (4,6).
- Grupo 2: 74,7 (6,1).
- Grupo 3: 78,2 (5,2).

*Educação (anos), média (desvio padrão):*

- Grupo 1: 5,5 (2,4).
- Grupo 2: 8,9 (5,1).
- Grupo 3: 6,3 (2,6).

*Tempo de diagnóstico (duração da doença):* Não foi mencionado.

*Tipo de medicação:* Inibidores de colinesterase (donezepil ou rivastigmina).

*Duração da medicação:* Pelo menos 6 meses antes do início do estudo.

*Critérios de inclusão:* Pacientes diagnosticados com provável doença de Alzheimer leve a moderada, de acordo com os critérios do NINCDS-ADRDA.

*Critérios de exclusão:* Pacientes com distúrbios neurológicos ou psiquiátricos potencialmente confusos; pacientes com comprometimento auditivo ou visual.

*Intervenções*

*Grupo 1:* ETCC anódica durante treino de memória individual computadorizado.

*Grupo 2:* ETCC *sham* durante treino de memória individual computadorizado.

*Grupo 3:* ETCC anódica durante treino motor.

*Desfechos*

Primário: a memória associativa foi avaliada através da *The Face-Name Association memory Task* (FNAT), composta por fases de codificação e recuperação.

Secundários: a triagem para demência foi feita através do MMSE. A funcionalidade foi avaliada através da *Activities of dayling living* (ADL) e da *Instrumental activities of dayling living* (IADL). O equilíbrio e a marcha foram avaliados pela *Tinetti balance scale* e *Tinetti gait scale*, respectivamente. Os sintomas neuropsiquiátricos foram aferidos pela *Neuropsychiatric Inventory* (NPI). A linguagem foi verificada através da *Picture naming task* e da *Battery for Analysis of Aphasic Deficits* (BADA). A memória foi avaliada através da *Rivermead behavioral memory test* e da *Rey auditory verbal learning test*. A praxia foi mensurada através da *Rey-osterrieth complex figure-copy*. Por fim, a atenção e as funções executivas foram avaliadas através dos *Trail making test-A e test-B*.

#### *Resultados*

Melhora significativa no desempenho da FNAT para os grupos de ETCC anódica + treino de memória e ETCC *sham* + treino de memória, permanecendo mesmo após 3 meses de cessada a estimulação. Em relação aos instrumentos neuropsicológicos, para os mesmos grupos, foi observada uma melhora significativa no desempenho do Trail Making Test-A após 6 meses de cessada a estimulação.

#### **(Khedr et al., 2014)**

#### *Métodos*

*Tipo de estudo:* Ensaio clínico randomizado e controlado, do tipo paralelo, com *follow-up* de medidas neuropsicológicas e neurofisiológicas, 1 e 2 meses após cessada a estimulação.

*Método de randomização:* Allocation ratio 1:1:1.

*Cegamento:* Pacientes e avaliadores.

*Efeitos adversos:* Todos os pacientes toleraram bem a ETCC sem nenhum efeito adverso, exceto dois pacientes sob

*Participantes*

estimulação ativa relataram coceira, dor de cabeça e tontura, que desapareceram poucas horas depois.

*Mortes:* Nenhuma.

*Dropouts:* Nenhum.

*Análise por intenção de tratar:* -

*Número:* 34 pacientes.

*Gênero:* 19 homens e 15 mulheres.

*Idade, média (desvio padrão):* 69,7 (4,8).

*Educação (anos):* Não foi mencionado.

*Tempo de diagnóstico (duração da doença), média (desvio padrão):* 3,1 (2,1).

*Tipo de medicação:* Memantina (10 mg/dia).

*Duração da medicação:* Pelo menos 3 meses antes do início do tratamento.

*Critérios de inclusão:* Pacientes com diagnóstico de provável doença de Alzheimer leve a moderada de acordo com os critérios do NINCDS-ADRDA.

*Critérios de exclusão:* Histórico de Acidente Vascular Cerebral, distúrbio metabólico, outras doenças médicas graves ou epilepsia, e graves formas de demência; pacientes com objetos metálicos no corpo ou sujeitos a craniectomia no passado; pacientes em estágio grave da DA.

*Intervenções*

ETCC:

- Anódica;
- Catódica;
- *Sham.*

<i>Desfechos</i>	A função cognitiva foi testada através do MMSE e da <i>Wechsler adult intelligence subscales</i> (WAIS-III): <i>Performance IQ and Verbal IQ</i> .
<i>Resultados</i>	Melhora significativa nos escores de MMSE em ambos os grupos ativos de ETCC ( $p < 0,01$ e $0,001$ para as polaridades anódica e catódica, respectivamente) quando comparados com o grupo <i>sham</i> ( $p = 0,37$ ). Apenas para o grupo de estimulação catódica, foi verificada uma melhora em <i>Performance IQ</i> no WAIS-III.
<b>(Suemoto et al., 2014)</b>	
<i>Métodos</i>	<p><i>Tipo de estudo:</i> Ensaio clínico randomizado e controlado, do tipo paralelo, com <i>follow-up</i> de 1 semana após cessada a estimulação.</p> <p><i>Método de randomização:</i> Sequência de randomização para os 40 pacientes com alocação 1:1, utilizando blocos de 8.</p> <p><i>Cegamento:</i> Pacientes, cuidadores e avaliadores.</p> <p><i>Efeitos adversos:</i> Dor de cabeça; dor no pescoço; dor no couro cabeludo; queimação; formigamento; vermelhidão; sonolência; dificuldade de concentração; tontura; diarreia; delírio; dor de ouvido; coceira; zumbido.</p> <p><i>Mortes:</i> Nenhuma.</p> <p><i>Dropouts:</i> Nenhum.</p> <p><i>Análise por intenção de tratar:</i> -</p>
<i>Participantes</i>	<p><i>Número:</i> 40 pacientes.</p> <p><i>Gênero:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo ativo: 5 homens e 15 mulheres.</li> <li>• Grupo <i>sham</i>: 7 homens e 13 mulheres.</li> </ul> <p><i>Idade (anos), média (desvio padrão):</i></p>

- Grupo ativo: 79,4 (7,1).
- Grupo *sham*: 81,6 (8,0).

*Educação (anos), média (desvio padrão):*

- Grupo ativo: 5,0 (4,2).
- Grupo *sham*: 4,5 (3,9).

*Tempo de diagnóstico (duração da doença):*

*Tipo de medicação:* Inibidores de acetilcolinesterase.

*Duração da medicação:* Pelo menos 2 meses antes do início do recrutamento.

*Crítérios de inclusão:* Pacientes com apatia definida pelo escore de 14 pontos ou mais na Apathy Scale; com diagnóstico de provável ou possível doença de Alzheimer moderada, de acordo com os critérios do NINCDS-ADRDA; com escore entre 10 e 20 pontos no MMSE; em doses estáveis de inibidores de acetilcolinesterase por pelo menos 2 meses antes do início do recrutamento; com idade acima de 50 anos. O uso de medicamentos antidepressivos e neurolépticos foi permitido se as doses estivessem estáveis por pelo menos 1 mês antes do início do recrutamento.

*Crítérios de exclusão:* Pacientes analfabetos; com condições clínicas instáveis; histórico de epilepsia; objetos cerebrais metálicos; transtornos mentais prévios; depressão descontrolada definida pelo escore acima de 18 pontos em Cornell Scale for Depression in Dementia.

*Intervenções*

ETCC:

- Anódica;
- *Sham*.

*Desfechos*

Primário: a apatia avaliada através da *Apathy Scale*.

	<p>Secundários: os sintomas neuropsiquiátricos foram mensurados através da <i>Neuropsychiatry Inventory</i> (NPI). A cognição foi avaliada através da <i>Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale</i> (ADAS-Cog). Os sintomas depressivos foram verificados através da <i>Cornell Scale for Depression in Dementia</i>.</p>
<p><i>Resultados</i></p>	<p>A ETCC não teve efeito em nenhuma das escalas utilizadas para aferir apatia, sintomas cognitivos ou comportamentais.</p>
<p><i>(Bystad et al., 2016)</i></p> <p><i>Métodos</i></p>	<p><i>Tipo de estudo:</i> Ensaio clínico randomizado e controlado, do tipo paralelo.</p> <p><i>Método de randomização:</i> Allocation ratio 1:1.</p> <p><i>Cegamento:</i> Paciente e investigadores.</p> <p><i>Efeitos adversos:</i> Nenhum efeito adverso reportado.</p> <p><i>Mortes:</i> Nenhuma.</p> <p><i>Dropouts:</i> 1 paciente.</p> <p><i>Análise por intenção de tratar:</i> Não foi realizada.</p>
<p><i>Participantes</i></p>	<p><i>Número:</i> 25 pacientes.</p> <p><i>Gênero:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo ativo: 7 homens e 5 mulheres.</li> <li>• Grupo sham: 7 homens e 6 mulheres.</li> </ul> <p><i>Idade, média (desvio padrão):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo ativo: 70,0 (8,0) 70,5 (21,0).</li> <li>• Grupo sham: 75,0 (8,7) 75,0 (30,0).</li> </ul> <p><i>Educação (anos):</i> Não foi mencionado.</p>

	<p><i>Tempo de diagnóstico (duração da doença):</i> Não foi mencionado.</p> <p><i>Tipo de medicação:</i> Inibidores de colinesterase.</p> <p><i>Duração da medicação:</i> Pelo menos 3 meses antes do recrutamento do estudo.</p> <p><i>Crterios de inclusão:</i> Pacientes que vivem em suas casas e diagnosticados com provável doença de Alzheimer, de acordo com os critérios do NINCDS-ADRDA.</p> <p><i>Crterios de exclusão:</i> Pacientes com escore menor que 18 pontos no MMSE; com distúrbios somáticos graves (câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca) ou distúrbios neuropsiquiátricos (depressão severa e psicose), que possam reduzir as habilidades cognitivas; com condições cerebrais como lesões cerebrovasculares e/ou acidente vascular cerebral, tumor cerebral, doença de Parkinson.</p>
<i>Intervenções</i>	<p>ETCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anódica;</li> <li>• <i>Sham</i>.</li> </ul>
<i>Desfechos</i>	<p>Primário: a função da memória verbal foi avaliada através da <i>Norwegian version of the California Verbal Learning Test—Second Edition (CVLTII)</i>.</p> <p>Secundários: o comprometimento cognitivo foi mensurado através do MMSE e do <i>Clock-drawing test</i>, utilizado também para avaliar a habilidade visuoespacial. Trail Making Test parts A and B foram utilizados para verificar a atenção sustentada e função executiva, respectivamente. Para controlar as habilidades cognitivas gerais, foi usada a <i>Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence</i>. Para aferir os sintomas depressivos, foi usada a <i>Cornell Scale for Depression in Dementia</i>. Por fim, a progressão do declínio</p>

	<p>cognitivo foi documentada pelo <i>Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly</i> (IQCODE).</p>
<p><i>Resultados</i></p>	<p>Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ativo e <i>sham</i>, em nenhum dos testes.</p>
<p><i>(Roncero et al., 2017)</i></p> <p><i>Métodos</i></p>	<p><i>Tipo de estudo:</i> Ensaio clínico randomizado e controlado, do tipo <i>crossover</i>, com <i>follow-up</i> de duas semanas após cessada a estimulação.</p> <p><i>Método de randomização:</i> Não foi mencionado.</p> <p><i>Cegamento:</i> Participantes e avaliadores.</p> <p><i>Efeitos adversos:</i> Não foram mencionados.</p> <p><i>Mortes:</i> Nenhuma.</p> <p><i>Dropouts:</i> Nenhum.</p> <p><i>Análise por intenção de tratar:</i> -</p>
<p><i>Participantes</i></p>	<p><i>Número:</i> 10 participantes [3 com doença de Alzheimer (DA) 7 com demência frontotemporal (DFT)].</p> <p><i>Gênero:</i> 7 homens e 3 mulheres.</p> <p><i>Idade, média (desvio padrão):</i> 67,4.</p> <p><i>Educação (anos), média (desvio padrão):</i> 14,9.</p> <p><i>Tempo de diagnóstico (duração da doença), média (desvio padrão):</i> Não foi mencionado.</p> <p><i>Tipo de medicação:</i> Inibidores de colinesterase.</p> <p><i>Duração da medicação:</i> Não foi mencionada.</p> <p><i>Crterios de inclusão:</i> diagnóstico de demência (DA e DFT), marcando abaixo de um ponto de corte para o desempenho normal na tarefa de nomeação espontânea da <i>Cambridge</i></p>

	<p><i>Semantic Battery</i> e uma habilidade demonstrada para fazer a tarefa de nomeação que era o foco de nossa investigação. Por essa razão, nós incluímos os participantes com escores baixos na <i>Montreal Cognitive Assessment</i> (MoCA) e no MMSE, quando foram capazes de compreender e cooperar para a tarefa de nomeação e poder fazer um esforço para nomear imagens quando solicitado.</p> <p><i>Critérios de exclusão:</i> -</p>
<i>Intervenções</i>	ETCC anódica e <i>sham</i> + treino de nomeação de imagens, com intervalo de pelo menos 2 meses entre as sessões.
<i>Desfechos</i>	<p>Desfecho primário: nomeação espontânea avaliada através da <i>Snodgrass and Vanderwart image set</i>.</p> <p>Desfechos secundários: para a linguagem, foram utilizadas a WAIS-IV (<i>forward and backward digit span</i>) e para a fluência verbal (F, A, S, Animals). A cognição geral foi avaliada pela MoCA e MMSE.</p>
<i>Resultados</i>	Os participantes melhoraram significativamente mais recebendo a estimulação real do que a estimulação <i>sham</i> (40% vs. 19%, $p < 0,01$ ). Ainda, os participantes mostraram um pequeno aumento na nomeação de imagens não-treinadas e no teste <i>digit span</i> quando receberam a estimulação real, com uma diminuição quando receberam a <i>sham</i> .

## APÊNDICE B - CARACTERÍSTICAS DA ESTIMULAÇÃO

<i>Estudo</i>	<i>Localização</i>	<i>Tamanho do eletrodo</i>	<i>Intensidade</i>	<i>Duração</i>	<i>Número de sessões</i>
<i>(Ferrucci et al., 2008)</i>	2 eletrodos posicionados nas áreas temporo-parietais (TP) (P3*-T5* no lado esquerdo; P6*-T4 no lado direito) e 1 eletrodo de referência posicionado no músculo deltoide direito.	Densidade de corrente (0,06 mA/cm <sup>2</sup> ). 25 cm <sup>2</sup> .	1,5 mA.	15 minutos.	1 sessão para cada polaridade de corrente.
<i>(Boggio et al., 2012)</i>	2 eletrodos anódicos posicionados nos lobos temporais bilateralmente (T3* e T4*) e 1 eletrodo de referência posicionado no músculo deltoide direito.	Eletrodos do escalpo: 35 cm <sup>2</sup> . Eletrodo do deltoide: 64 cm <sup>2</sup> .	2 mA.	30 minutos.	5 sessões consecutivas.
<i>(Cotelli, et al., 2014)</i>	Eletrodo anódico no	Eletrodo anódico:	2 mA.	25 minutos.	10 sessões (2 semanas com

	córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (F3*) e eletrodo de referência no músculo deltoide direito.	5 x 5 cm (25 cm <sup>2</sup> ). Eletrodo de referência: 6 x 10 cm (60 cm <sup>2</sup> ).			5 sessões consecutivas em cada).
( <i>Khedr et al., 2014</i> )	Grupo anódico e sham: eletrodo anódico em F3* e catódico na região supraorbital contralateral; Grupo catódico: eletrodo catódico em F3* e anódico na região supraorbital contralateral.	Grupo anódico e sham: eletrodo anódico (24 cm <sup>2</sup> ) e catódico (100 cm <sup>2</sup> ); Grupo catódico: eletrodo catódico (24 cm <sup>2</sup> ) e anódico (100 cm <sup>2</sup> ).	2 mA.	25 minutos.	10 sessões consecutivas.
( <i>Suemoto et al., 2014</i> )	Eletrodo anódico no F3* e eletrodo catódico posicionado acima da região orbital direita.	35 cm <sup>2</sup> .	2 mA.	20 minutos.	6 sessões em dias alternados.

<i>(Bystad et al., 2016)</i>	Eletrodo anódico em T3* e catódico no lobo frontal direito (Fp2*).	35 cm <sup>2</sup> .	2 mA.	30 minutos.	6 sessões.
<i>(Roncero et al., 2017)</i>	Eletrodo anódico no lobo parietal inferior (P3*).	5 x 7 cm (35 cm <sup>2</sup> ).	2 mA.	30 minutos.	10 sessões para cada estimulação (ativa e sham).

**Nota.**

<sup>1</sup>área temporo-parietal (TP).

<sup>2</sup>lobo temporal (LT).

<sup>3</sup>córtex pré-frontal dorsolateral (cPDFL).

<sup>4</sup>lobo parietal inferior (LPi).

\*de acordo com o sistema internacional 10-20 do EEG.

### APÊNDICE C - SÍNTESE QUALITATIVA

<i>Estudo</i>	<i>Função cognitiva</i>	<i>Funcionalidade</i>	<i>Sintomas neuropsiquiátricos</i>
<i>Ferrucci et al., 2008</i>	<b>WRT:</b> AtDCS = 2,4* <i>versus</i> CtDCS = -2,6* <i>versus</i> sham = -0,3 <b>VAT:</b> AtDCS = -50,1 <i>versus</i> CtDCS = 4,1 <i>versus</i> sham = -9,3	-	-
<i>Boggio et al., 2012</i>	<b>MMSE:</b> AtDCS = 0,1 <i>versus</i> sham = 0,3 <b>ADAS-Cog:</b> AtDCS = -1,2 <i>versus</i> sham = -0,2 <b>VRT:</b> AtDCS = 8,99%* <i>versus</i> sham = 2,62% <b>VAT:</b> AtDCS = -36,6 <i>versus</i> sham = -6,0	-	-
<i>Cotelli et al., 2014</i>	<b>FNAT:</b> AtDCS + MeT e sham + MeT <i>versus</i> AtDCS + MoT (z = 3,14*, p = 0,002)	<b>ADL:</b> AtDCS + MeT = 0 <i>versus</i> sham + MeT = 0,1 <i>versus</i> AtDCS + MoT = -0,2	<b>NPI:</b> AtDCS + MeT = 0,6 <i>versus</i> sham + MeT = 0,2 <i>versus</i> AtDCS + MoT = -1,95
	<b>MMSE:</b> AtDCS + MeT = 0,5 <i>versus</i> sham + MeT = 0,9	<b>IADL:</b> AtDCS + MeT = 0 <i>versus</i> sham + MeT = 0	

*versus* AtDCS +  
MoT = 0,2

**Picture naming**

**task (objects):**

AtDCS + MeT = 2,6  
*versus sham* + MeT  
= 1,7 *versus* AtDCS  
+ MoT = 2,4

**Picture naming**

**task (actions):**

AtDCS + MeT = 3,5  
*versus sham* + MeT  
= 2,3 *versus* AtDCS  
+ MoT = 2,6

**BADA (objects):**

AtDCS + MeT = 3,0  
*versus sham* + MeT  
= 2,4 *versus* AtDCS  
+ MoT = 3,1

**BADA (action):**

AtDCS + MeT = 2,4  
*versus sham* + MeT  
= 1,1 *versus* AtDCS  
+ MoT = 1,3

**BADA**

**(comprehension):**

AtDCS + MeT = -  
0,1 *versus sham* +  
MeT = 4,8 *versus*  
AtDCS + MoT = 1,4

**Rivermead (recall-  
immediate):** AtDCS

+ MeT = 0,6 *versus*

*versus* AtDCS +  
MoT = -0,6

*sham* + MeT = 0

*versus* AtDCS +

MoT = 0,3

**Rivermead (recall-  
delayed):** AtDCS +

MeT = 0,5 *versus*

*sham* + MeT = 0,3

*versus* AtDCS +

MoT = 0,3

**Rey auditory**

**(immediate recall):**

AtDCS + MeT = 1,3

*versus sham* + MeT

= 2,1 *versus* AtDCS

+ MoT = 1,7

**Rey auditory**

**(delayed recall):**

AtDCS + MeT = 1,2

*versus sham* + MeT

= 0,2 *versus* AtDCS

+ MoT = 0,2

**Rey auditory**

**(figure-recall):**

AtDCS + MeT = 0,3

*versus sham* + MeT

= 0,1 *versus* AtDCS

+ MoT = 0,1

**Trail-Making Test-**

**A:** AtDCS + MeT =

-41 *versus sham* +

MeT = -15 *versus*

AtDCS + MoT = 5 –

p = 0,015

<i>Khedr et al., 2014</i>	<p><b>MMSE:</b> AtDCS = (F = 6,5, p = 0,01)*  <i>versus</i> CtDCS (F = 13,8, p &lt; 0,001)*  <i>versus sham</i> (F = 1,0, p = 0,37)</p> <p><b>WAIS-III:</b> AtDCS <i>versus sham</i> (F = 1,149, p = 0,253) e CtDCS <i>versus sham</i> (F = 5,143, p = 0,008)*</p>	-	-
<i>Suemoto et al., 2014</i>	<p><b>ADAS-Cog:</b> AtDCS = -0,35 <i>versus sham</i> = 0,70</p>	-	<p><b>Apaty scale:</b> AtDCS = -1,95 <i>versus sham</i> = -2,05</p> <p><b>NPI:</b> AtDCS = -1,90 <i>versus sham</i> = -3,45</p> <p><b>Cornell:</b> AtDCS = -0,55 <i>versus sham</i> = -1,0</p>
<i>Bystad et al., 2016</i>	<p><b>CVL-TII (immediate recall):</b> AtDCS <i>versus sham</i> = 5,0 (p = 0,270)</p> <p><b>CVL-TII (delayed recall):</b> AtDCS <i>versus sham</i> = 0,0 (p = 0,052)</p> <p><b>CVL-TII (recognition):</b> AtDCS <i>versus sham</i> = 0,47 (p = 0,089)</p>	-	-

	<p><b>MMSE: AtDCS</b>  <i>versus sham</i> = 0,0 (p = 0,799)</p> <p><b>Clock-drawing:</b>  <i>AtDCS versus sham</i>  = 0,0 (p = 0,378)</p> <p><b>TMT-A: AtDCS</b>  <i>versus sham</i> = 10,5  (p = 0,288)</p>	
<p><i>Roncero et al., 2017</i></p>	<p><b>Trained naming score:</b> AtDCS 40%  <i>versus sham</i> 19%, p &lt; 0,01.</p> <p><b>Digit span:</b> AtDCS = 0,13</p>	<p>-</p> <p>-</p>

**Nota.**

\* Significativo quando  $p < 0,05$ .

## APÊNDICE D - RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

### *Ferrucci et al., 2008*

<i>Domínio</i>	<i>Julgamento</i>	<i>Justificativa</i>
<i>Randomização</i>	Risco incerto	O método não foi mencionado
<i>Alocação</i>	Risco incerto	O método não foi mencionado
<i>Cegamento dos participantes</i>	Baixo risco	
<i>Cegamento dos avaliadores</i>	Baixo risco	
<i>Dados incompletos</i>	Baixo risco	
<i>Reporte seletivo</i>	Baixo risco	

### *Boggio et al., 2012*

<i>Domínio</i>	<i>Julgamento</i>	<i>Justificativa</i>
<i>Randomização</i>	Risco incerto	O método não foi mencionado
<i>Alocação</i>	Risco incerto	O método não foi mencionado
<i>Cegamento dos participantes</i>	Baixo risco	
<i>Cegamento dos avaliadores</i>	Baixo risco	
<i>Dados incompletos</i>	Baixo risco	
<i>Reporte seletivo</i>	Baixo risco	

### *Cotelli et al., 2014*

<i>Domínio</i>	<i>Julgamento</i>	<i>Justificativa</i>
<i>Randomização</i>	Risco incerto	O método não foi mencionado
<i>Alocação</i>	Risco incerto	O método não foi mencionado
<i>Cegamento dos participantes</i>	Baixo risco	
<i>Cegamento dos avaliadores</i>	Baixo risco	
<i>Dados incompletos</i>	Baixo risco	
<i>Reporte seletivo</i>	Baixo risco	

***Khedr et al., 2014***

<i>Domínio</i>	<i>Julgamento</i>	<i>Justificativa</i>
<i>Randomização</i>	Baixo risco	
<i>Alocação</i>	Baixo risco	
<i>Cegamento dos participantes</i>	Baixo risco	
<i>Cegamento dos avaliadores</i>	Baixo risco	
<i>Dados incompletos</i>	Baixo risco	
<i>Reporte seletivo</i>	Baixo risco	

***Suemoto et al., 2014***

<i>Domínio</i>	<i>Julgamento</i>	<i>Justificativa</i>
<i>Randomização</i>	Baixo risco	
<i>Alocação</i>	Baixo risco	
<i>Cegamento dos participantes</i>	Baixo risco	
<i>Cegamento dos avaliadores</i>	Baixo risco	
<i>Dados incompletos</i>	Baixo risco	
<i>Reporte seletivo</i>	Baixo risco	

***Bystad et al., 2016***

<i>Domínio</i>	<i>Julgamento</i>	<i>Justificativa</i>
<i>Randomização</i>	Baixo risco	
<i>Alocação</i>	Baixo risco	
<i>Cegamento dos participantes</i>	Baixo risco	
<i>Cegamento dos avaliadores</i>	Baixo risco	
<i>Dados incompletos</i>	Alto risco	Houve 1 <i>dropout</i> e a análise por intenção de tratar não foi realizada
<i>Reporte seletivo</i>	Baixo risco	

**Roncero et al., 2017**

<i>Domínio</i>	<i>Julgamento</i>	<i>Justificativa</i>
<i>Randomização</i>	Risco incerto	O método não foi mencionado
<i>Alocação</i>	Risco incerto	O método não foi mencionado
<i>Cegamento dos participantes</i>	Baixo risco	
<i>Cegamento dos avaliadores</i>	Baixo risco	
<i>Dados incompletes</i>	Baixo risco	
<i>Reporte seletivo</i>	Alto risco	Os resultados de alguns desfechos não foram apresentados