

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

EVELYN THAIS DE ALMEIDA RODRIGUES

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA A
INTERVENÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER
LEVE E MODERADA**

JOÃO PESSOA

2021

EVELYN THAIS DE ALMEIDA RODRIGUES

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA A
INTERVENÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER
LEVE E MODERADA**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-graduação em
Neurociência Cognitiva e
Comportamento – PPGNeC da
Universidade Federal da Paraíba, para
obtenção de título de MESTRE em
NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO.

Orientadora: Professora. Dra. Mirian Stiebbe Salvadori
Coorientadora: Professora. Dra. Suellen Marinho Andrade

JOÃO PESSOA

2021

R696e Rodrigues, Evelyn Thais de Almeida.

Estimulação transcraniana por corrente contínua associada a intervenção cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer leve e moderada / Evelyn Thais de Almeida Rodrigues. - João Pessoa, 2021.

50 f. : il.

Orientação: Mirian Graciela da Silva Stiebbe Salvadori.

Coorientação: Suellen Mary Marinho Andrade dos Santos.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Doença de Alzheimer. 2. Intervenção cognitiva. 3. Tratamento não farmacológico. 4. ETCC. I. Salvadori, Mirian Graciela da Silva Stiebbe. II. Santos, Suellen Mary Marinho Andrade dos. III. Título.

UFPB/BC

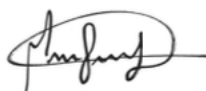
CDU 616.89-008.46(043)

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA A
INTERVENÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER
LEVE E MODERADA**

Evelyn Thais de Almeida Rodrigues

FOLHA DE APROVAÇÃO DA DISSERTAÇÃO/TESE

Banca Examinadora



Prof. (a) Dr. (a) Mirian Graciela da Silva Stiebbe Salvadori
Orientador(a)
Universidade Federal da Paraíba



Prof. Dr. Bernardino Fernandez Calvo
Membro Interno
Universidade Federal da Paraíba



Prof. (a) Dr. (a) Ana Raquel Rodrigues Lindquist
Membro Externo
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a todos aqueles que ajudaram de forma direta e indireta nas pesquisas e também a todos os nossos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus porque sem Ele nada seria. Agradeço a Ele por ter me dado saúde e força para enfrentar todos os obstáculos vivenciados.

Aos meus pais, Vanda e Douglas, por serem os meus maiores apoiadores e incentivadores e também aos meus irmãos por estarem sempre presentes nos momentos da minha vida. Esse título também é de vocês.

À querida professora Mirian Salvadori por ter me acolhido em seu laboratório e ter aceito me orientar nesse período. Obrigada por todo ensinamento transmitido

À professora Suellen Andrade por ter me apresentado o mundo da pesquisa, por todo apoio dado durante todo esse período, por ter me permitido participar do seu grupo de estudo e por não ter largado minha mão. Muito obrigada por tudo.

Aos membros da banca professor Berna e a querida professora Ana Raquel por toda contribuição dada para melhoria desse trabalho.

À prof. Eliane por ter me apresentado a oportunidade de entrar nesta pesquisa e por todo conhecimento transmitido de forma leve e alegre.

Às amigas que sempre estiveram comigo durante dos os altos e baixos desde a época da escola, Larissa e Isa. Às amigas que o LABEN me proporcionou e que me ajudaram desde o início da pesquisa, Wanessa, Petra, Ana, Renata e Camila. Aos amigos que o PPGNEC me apresentou e ajudou nesse período Clebya, Camila, Gabriela, Thaysa, Elidiane e Paulo. À minha amiga Mara por ter me aturado e por todo apoio principalmente nessa reta final. Ao meu amigo Herbert por ter chegado bagunçando o arrumado, arrumando o bagunçado e ter sido meu ponto de calma no meio da tempestade.

Aos queridos voluntários do NeuroAD, pois sem vocês não poderíamos fazer esta pesquisa. Este trabalho é tanto meu quanto de vocês.

Aos nossos pacientes e familiares pela confiança e disponibilidade.

Por fim, a todos que de maneira direta ou indireta contribuíram de alguma forma para a conclusão deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO

1. CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO	10
2. CAPÍTULO II: DOENÇA DE ALZHEIMER, ETCC E INTERVENÇÃO COGNITIVA	12
3. CAPÍTULO III: EXISTEM EFEITOS A LONGO PRAZO DA NEUROESTIMULAÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER? RELATO DE DOIS CASOS	18
4. CAPÍTULO IV: ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA A INTERVENÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER MODERADA: ENSAIO CLÍNICO PILOTO, PLACEBO-CONTROLADO	29
5. CAPÍTULO V: CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS	48

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

III – Figura 1. Fluxograma do estudo.

III – Tabela 1. Resultados do teste neuropsicológico.

IV- Figura 1. Fluxograma do Estudo.

IV – Figura 2. Aparelho ETCC TCT Research.

IV – Tabela 1. Pontos estimulados por sessão.

LISTA DE FIGURAS

IV – Gráfico 1. Score Mini-Mental.

IV – Gráfico 2. Score NPI.

IV – Gráfico 3. Score DAD.

RESUMO

DE ALMEIDA RODRIGUES, E. T. **Estimulação transcraniana por corrente contínua associada a intervenção cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer leve e moderada.** Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa. 2021.

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa e a causa mais comum de demência, reconhecida pela Organização Mundial de Saúde como uma prioridade global de saúde pública. Devido ao seu tratamento farmacológico não provocar a cura, técnicas coadjuvantes vêm sendo estudadas para auxiliar o tratamento. O foco desse estudo foi investigar se a ETCC é capaz de auxiliar no tratamento de pacientes com DA leve e se a ETCC associada a intervenção cognitiva é eficaz no tratamento de pacientes com DA moderada. Foram, então desenvolvidos dois estudos, o primeiro foi um Relato de 2 Casos e o segundo um Estudo Piloto. Na Relato de Caso, foram descritos casos de dois pacientes com DA leve que foram submetidos a um programa de sessões ETCC durante um período de 10 meses, aplicada em seis regiões corticais. Os resultados sugeriram que a ETCC em várias regiões modula a excitabilidade neuronal, induzindo a potenciação de longo prazo e alterações do receptor sináptico. No Estudo Piloto, analisou-se os efeitos terapêuticos da ETCC associada a Intervenção Cognitiva (IC), em pacientes com doença de Alzheimer moderada. Teve então, 24 pacientes divididos em dois grupos: ETCC ativa + IC e ETCC placebo + IC. Verificou-se, no segundo estudo, que ETCC foi capaz de induzir uma melhora na pontuação do Mini-Mental destes pacientes, porém não obteve o mesmo resultado na pontuação Inventário Neuropsiquiátrico e do Avaliação de Incapacidade para Demência . Pôde-se então concluir que a ETCC se demonstrou diferente em pacientes com DA em estágios diferentes, mas devemos levar em consideração que relatamos apenas 2 casos de pacientes com DA leve e um estudo piloto com pacientes com DA moderada.

Palavras-chave: ETCC; intervenção cognitiva; doença de Alzheimer; tratamento não farmacológico.

ABSTRACT

DE ALMEIDA RODRIGUES, E.T. **Transcranial direct current stimulation associated with cognitive intervention in patients with mild and moderate Alzheimer's disease.** Federal University of Paraiba, João Pessoa, 2021.

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease and the most common cause of dementia, recognized by the World Health Organization as a global public health priority. Because its pharmacological treatment does not cause a cure, supporting techniques have been studied to assist the treatment. The focus of this study was to investigate whether tDCS is able to assist in the treatment of patients with mild AD and whether the tDCS associated with cognitive intervention is effective in treating patients with moderate AD. Two articles were then developed, the first being a 2-Case Report and the second a Pilot Study. In the Case Report, cases were reported of two patients with mild AD who underwent a program of tDCS sessions over a period of 10 months, applied in six cortical regions. It has been suggested that tDCS in several regions modulates neuronal excitability, inducing long-term potentiation and changes in the synaptic receptor. In the Pilot Study, he analyzed the therapeutic effects of cognitive intervention associated tDCS in patients with moderate Alzheimer's disease. There were then 24 patients divided into two groups: active tDCS + CI and sham tDCS + CI. It was found in the second study that tDCS was able to induce an improvement in the MMSE score of these patients, but did not obtain the same result in the NPI and DAD scores. It could then be concluded that tDCS was shown to be different in patients with AD at different stages, but we must take into account that we report only 2 cases of patients with mild AD and a pilot study with patients with moderate AD.

Keywords: tDCS; cognitive intervention; Alzheimer's disease; non-pharmacological treatment.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa e a causa mais comum de demência. Reconhecida pela Organização Mundial de Saúde como uma prioridade global de saúde pública, a DA é caracterizada clinicamente por perda progressiva de memória, disfunção cognitiva e mudança comportamental. A principal marca neuropatológica da DA é o acúmulo de proteína amilóide em placas senis devido à superprodução ou eliminação prejudicada de peptídeos β -amilóides ($A\beta$) e a deposição de emaranhados neurofibrilares (NFTs), que dão origem à perda sináptica e neurodegeneração (Kao et al, 2020).

Apesar do desenvolvimento científico e tecnológico, ainda não há cura para a DA. Seu tratamento farmacológico consiste em tratar os sintomas através inibidores da colinesterase e antagonistas parciais de N-metil D-aspartato (NMDA). Devido a isto meios de prevenir, retardar o início, retardar a progressão e melhorar os sintomas da DA são urgentemente necessários e pesquisados no meio científico (Kumar & Tsao, 2018).

Dentre elas, estão a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (Lin & Wang, 2018) e a Intervenção Cognitiva (IC) (Sá et al, 2019). A ETCC é uma técnica de neuromodulação não invasiva que possui baixo custo, fácil manipulação e poucos efeitos colaterais. Ela age aplicando uma corrente direta fraca e constante ao córtex cerebral e tem a capacidade de aumentar ou suprimir a excitabilidade cortical, com efeito que dura várias horas após a estimulação (Elsner, Kugler, & Mehrholz, (2020).

Já a IC é uma forma de promover a estimulação, a compensação e a promoção de capacidades neurocognitivas através de um conjunto de estratégias e exercícios que procuram potencializar determinadas áreas da cognição (Silva & Seabra, 2020).

Nesse contexto, o foco desse estudo foi investigar se a ETCC é capaz de auxiliar no tratamento de pacientes com DA leve e se a ETCC associada a intervenção cognitiva é eficaz no tratamento de pacientes com DA moderada.

A presente dissertação está estruturada em capítulos. O capítulo II aborda a doença de Alzheimer, suas características clínicas e duas opções terapêuticas. Os capítulos III e IV referem-se a dois artigos desenvolvidos. O primeiro corresponde a um Relato de Caso e o segundo a um Ensaio Clínico Piloto. O relato de caso procurou descrever 2 casos de pacientes com DA leve sob a intervenção de ETCC. O segundo artigo corresponde a um ensaio clínico piloto, placebo-controlado, que avaliou a eficácia da ETCC + IC em pacientes com DA moderada.

CAPÍTULO II

DOENÇA DE ALZHEIMER, ETCC E INTERVENÇÃO COGNITIVA

Doença de Alzheimer

Em 1906, o psiquiatra alemão Alois Alzheimer descreveu o quadro de uma paciente de 51 anos, que havia sido internada em um asilo, em Frankfurt, com quadro clínico caracterizado por alterações de personalidade e delírios paranoides, associados a um severo comprometimento da memória e prejuízo funcional na realização de suas atividades de vida diária. (Schilling, 2016; Fan & Wang, 2020)

Com o tempo, a paciente demonstrou também desorientação temporo-espacial e a fala passou a ser inteligível. Quando veio a óbito, o psiquiatra realizou um exame *post-mortem* em seu cérebro, e foi encontrada deposição de β -amiloide e uma massiva perda neuronal. Posteriormente, Fuller, colaborador do grupo de Alois Alzheimer, relatou a presença de emaranhados neurofibrilares (Schilling, 2016). Em 1910, o psiquiatra Emil Kraepelin chamou os achados clínicos e histológicos de Alois Alzheimer, antes denominados como demência pré-senil, de Doença de Alzheimer.

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva irreversível e é a principal causa de demência na população idosa global. As características da DA são prejuízo cognitivo e perda de memória, fazendo com que a maioria dos pacientes com a doença perca a capacidade de realizar atividades diárias de forma independente (Wang, Qin & Tang, 2019).

As principais características patológicas da DA são placas senis que consistem em peptídeos β -amilóides ($A\beta$) acumulados e emaranhados neurofibrilares (NFTs), contendo principalmente a proteína Tau altamente fosforilada. A hipótese da cascata amilóide sugere que o desequilíbrio entre a produção e eliminação de $A\beta$ é o principal gatilho de uma cascata de eventos que leva à DA e que a depuração de $A\beta$ é defeituosa nas formas de início tardio e precoce da doença. Os $A\beta$ s são produzidos a partir do processamento da proteína precursora de amiloide por meio de enzimas sequenciais digeridas por β -secretase e γ -secretase. As formas mais tóxicas de $A\beta$ são oligômeros solúveis e amilóides intermediários, que podem causar perda sináptica, neurotoxicidade, apoptose neuronal, inflamação e disfunção mitocondrial (Boese, Hamblin, & Lee, 2020; Wang, Qin & Tang, 2019).

Além das placas $A\beta$, o cérebro de pacientes com DA também exibem emaranhados

neurofibrilares (NFTs) compostos de tau hiperfosforilada. Tau são proteínas associadas aos microtúbulos, que estabilizam o microtúbulo e promovem o transporte das vesículas. Nos neurônios, os microtúbulos são essenciais para a manutenção da estrutura neuronal, transporte axonal e plasticidade neuronal. Tau altamente fosforilada pode perder sua capacidade de estabilização e o desequilíbrio entre as formas hiperfosforiladas e desfosforiladas de Tau podem levar à formação de NFTs.

Ainda não está completamente entendido como o estado de fosforilação da tau afeta sua função, mas é proposto que a hiperfosforilação da tau prejudica sua capacidade de se associar aos microtúbulos. Este fenômeno é frequentemente observado em pacientes com DA, bem como em modelos de camundongos transgênicos tau. Portanto, a estabilização dos microtúbulos mediada por tau e o transporte axonal podem estar comprometidos na DA e contribuir para o comprometimento cognitivo. É relatado que a tau hiperfosforilada se acumula no compartimento somatodendrítico dos neurônios, onde contribui para a disfunção neuronal e se agrega em NFTs. Por exemplo, as evidências mostram que a tau hiperfosforilada contribui para a neurotoxicidade ao interferir na respiração mitocondrial neuronal e no transporte axonal. As tauopatias são consideradas um indicador da gravidade da DA (Wang, Qin & Tang, 2019).

Existem três fases da DA, na fase leve o paciente tem dificuldade de pensar com clareza, apresenta formas leves de esquecimento, dificuldade de memorização, além de apresentar diminuição em seu rendimento funcional em tarefas complexas e desorientações no tempo e espaço, alteração de personalidade e julgamento. Na fase moderada ocorre perda mais acentuada da memória, alterações visuais e espaciais e apresentação de sintomas focais como apraxia, afasia e agnosia. Já na fase grave, todas as funções mentais estão comprometidas, sendo mais acentuada a alteração de personalidade, apatia, prejuízo da capacidade crítica e de julgamento e grande perda da capacidade de realizar atividades básicas de vida diária, que levam o paciente à dependência total do cuidador e/ou familiares (Chaves et al, 2018).

Os métodos de diagnóstico da DA utilizados atualmente são diagnóstico clínico, laboratorial e de neuroimagem. Estes métodos não são definitivos, uma vez que são necessários exames anatomopatológicos por necropsia e biopsia, tornando este de difícil obtenção ou até mesmo inviável. Dessa forma, a substituição ocorre por intermédio de um diagnóstico clínico de alta especificidade e sensibilidade e baseia-se em uma boa anamnese com o(a) paciente e informante, história clínica consistente e boa avaliação cognitiva e neuropsicológica. O comprometimento cognitivo de indivíduos com DA, apresenta evolução lenta e gradual, interferindo em funções cognitivas específicas. Em consequência disso, observa-se afasia,

apraxia, agnosia e amnésia para informações e eventos recentes. Com esta avaliação correta, qualitativa e quantitativamente, se estabelece um diagnóstico diferencial que determina o possível prognóstico do paciente (Lima, 2020).

Em 1984, o Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Derrame (NINCDS) e a Associação de Doenças e Doenças Relacionadas de Alzheimer (ADRDA) formaram um grupo de trabalho (NINCDS-ADRDA) para estabelecer critérios de diagnóstico clínico para a doença de Alzheimer. Este critério inclui:

- (1) provável doença de Alzheimer, que pode ser diagnosticada por demência que é confirmada por testes neuropsicológicos, perda progressiva de memória, comprometimento da atividade diária e outros sintomas como afasia (comprometimento de uma linguagem), apraxia (um motor distúrbio de habilidades) e agnosia (perda de percepção). Todos esses sintomas podem começar dos 40-90 anos, com a ausência de quaisquer doenças sistêmicas ou cerebrais;
- (2) possível doença de Alzheimer, que pode ser aplicada na ausência de distúrbios neurológicos e psiquiátricos (Breijyeh & Karaman, 2020).

Outro teste de rastreio cognitivo de destaque trata-se da Escala de Avaliação Clínica da Demência (CDR). Desenvolvida em 1979, por meio de um projeto da Universidade de Washington “Memory and Aging”, é reconhecida, atualmente, como um instrumento de alta confiabilidade para o diagnóstico e análise evolutiva de demências, como a DA. A CDR utiliza como critérios de avaliação, os itens: memória, orientação, julgamento e discernimento, participação social, afazeres domésticos e passatempos, e cuidados pessoais; sendo avaliados de forma individual. São pontuados em cinco níveis de comprometimento: sem demência (0), demência questionável (0,5), demência média (1), demência moderada (2), e demência severa (3); posteriormente, são calculados utilizando um algoritmo. Os critérios de inclusão para DA são: escala CDR com escore 1 ou 2 (demência leve ou moderada), escala CDR com escore 2 (demência moderada), e escala CDR com escore 3 (demência grave) (Lima, 2020).

O tratamento da DA consiste em uma terapia farmacológica que visa o controle dos sintomas cognitivos, comportamentais e funcionais. Entre os principais fármacos estão os inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, rivastigmina e galantamina), utilizados nos estágios iniciais e moderados da doença, e a memantina para os estágios moderados e avançados, onde há maior comprometimento de funcionalidade (Pinto & Perez, 2017). Os medicamentos como a rivastigmina, galantamina e donepezil são considerados tratamento de primeira linha para a doença de sua fase leve até a moderada (Chaves et al, 2018).

Associada a terapia farmacológica há terapias não farmacológicas que buscam atuar de

forma conjunta, promovem a plasticidade neural e tem sido empregadas para retardar os déficits cognitivos e diminuir os prejuízos funcionais da doença (Andrade et al, 2018). Dentre elas, abordaremos a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua e a Intervenção Cognitiva.

Estimulação transcraniana por corrente contínua

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é uma técnica de neuromodulação capaz de modular a excitabilidade cortical, usando correntes elétricas contínuas de baixa intensidade com o posicionamento de eletrodos no escalpo do paciente. Trata-se de uma terapia indolor, de fácil manuseio, portátil, de baixo custo e com efeitos adversos raros ou poucos significativos (Fregni et al, 2020).

A corrente elétrica injetada não gera potenciais de ação propriamente dito, mas, em vez disso, facilita ou inibe a transmissão sináptica, respectivamente, por meio de um aumento ou diminuição na frequência dos potenciais de ação no disparo neuronal endógeno (Borrione et al, 2020). As alterações na excitabilidade cortical provocadas pela ETCC são capazes de produzir uma ampla gama de efeitos sobre as medidas de desempenho cognitivo e comportamental (Andrade, 2018). A ETCC anódica aumenta a excitabilidade cortical na região do cérebro sob e ao redor da colocação, enquanto a ETCC catódica diminui (Chang, Lane, & Lin, (2018).

Estudos sugerem que sessões de ETCC podem influenciar de forma positiva a cognição e funcionalidade de pacientes com DA e que esses efeitos podem manter-se por um longo período (Boggio et al, 2011; Cotelli, Manenti & Miniussi, 2012; Gangemi, Colombo & Fabio, 2020).

Intervenção cognitiva

Entre os tratamentos não farmacológicos para DA, há a reabilitação neuropsicológica, que visa à melhora do aproveitamento de habilidades cognitivas ainda preservadas, bem como reabilitar as que estão em declínio, envolvendo o paciente e todos que convivem com ele. Já a intervenção cognitiva (IC), subcategoria da reabilitação neuropsicológica, é caracterizada como um tipo de intervenção que ocorre no contexto real do paciente, visando estimular funções cognitivas por meio de exercícios que reproduzam situações do cotidiano, com a utilização de estratégias compensatórias para proporcionar um melhor aproveitamento de funções ainda preservadas (Sá et al, 2019).

As intervenções cognitivas apresentam benefícios para uma específica função cognitiva

e até para melhor desempenho em atividades do cotidiano, dependendo da técnica adotada (Bernardo, 2017).

IC é considerada uma intervenção eficaz para pacientes com doença de Alzheimer em estágio leve a moderado. Apesar de não trazer uma completa recuperação das funções cognitivas perdidas, ela se tornou um importante fator para a promoção de qualidade de vida aos pacientes, auxiliando na prolongação da independência na realização de atividades da vida diária (Sá et al, 2019).

CAPÍTULO III

EXISTEM EFEITOS A LONGO PRAZO DA NEUROESTIMULAÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER? RELATO DE DOIS CASOS

Evelyn Thais de Almeida Rodrigues¹, Daniel Gomes da Silva Machado², Camila Teresa Ponce Leon de Mendonça³, Cicero da Rocha Souto⁴, Andreas Ries⁴, Nelson Torro Alves⁵, Irinaldo Capitulino de Souza¹, Bernardino Fernández-Calvo^{5,6,7}, Suellen Marinho Andrade¹

1. Laboratório de Envelhecimento e Neurociências, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil
2. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil
3. Departamento de Psicologia, Centro Universitário UNIESP, João Pessoa, PB, Brasil
4. Departamento de Engenharia Elétrica, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil
5. Departamento de Psicologia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil
6. Faculdade de Educação de Psicologia, Universidade de Córdoba, Córdoba, Espanha
7. Instituto de Pesquisa Biomédica Maimonides de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofia, Universidade de Córdoba, Espanha

* **Correspondence:** Suellen Marinho Andrade. Laboratório de Envelhecimento e Neurociências, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal da Paraíba, 58051-900, João Pessoa, PB, Brazil. Telephone: +5583999371471

Email: suellenandrade@gmail.com

Divulgação de interesse

Os autores declaram não ter interesses conflitantes.

Financiamento

O estudo foi financiado com bolsa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) para o BF-C (422533 / 2016-5; 307366 / 2017-0), bolsa da Agência Federal de Coordenação de Aperfeiçoamento da Educação Superior Pessoal (CAPES) - Código Financeiro 001 para CTPLM, e Bolsa 008/2019, Pronex, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Paraíba - FAPESQ para NT.

RESUMO

O presente estudo relata os efeitos de longo prazo da estimulação transcraniana por corrente contínua em dois pacientes com doença de Alzheimer. A duração total do estudo foi de 40 semanas. Os pacientes apresentavam demência em estágio leve, com queixas de comprometimento cognitivo e funcional, além de transtornos de humor. O tratamento consistiu em 20 sessões diárias consecutivas, seguidas de 9 meses de estimulação bimestral. Seis áreas do cérebro relacionadas aos sintomas da doença de Alzheimer foram estimuladas com corrente anódica por dia (30 min, 2 mA) em uma ordem contrabalançada. Os pacientes apresentaram melhora gradual e progressiva do desempenho cognitivo e dos sintomas de depressão. Na avaliação de acompanhamento, houve estabilidade no desempenho cognitivo, indicando um efeito persistente da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre os sintomas cognitivos e depressivos relacionados à doença de Alzheimer. Este é o relato de apenas dois casos nos estágios iniciais da DA, provavelmente não cobrindo todo o espectro da DA. Além disso, a variabilidade anatômica entre os indivíduos deve ser considerada. O atendimento clínico e o monitoramento da evolução desse paciente estão em andamento. Os resultados apresentados são promissores e a hipótese de plasticidade sináptica prejudicada na fisiopatologia da demência sugere um papel para a estimulação por corrente contínua transcraniana como uma ferramenta neuroreabilitativa.

Palavras-chave: estimulação transcraniana por corrente contínua; demência; cognição; estimulação cerebral.

ABSTRACT

The present study reported the long-term effects of transcranial direct current stimulation in two patients with Alzheimer's disease. The entire duration of the study was 40 weeks. The patients had mild-stage dementia, with complaints of cognitive and functional impairment, as well as mood disorders. The treatment consisted of 20 consecutive daily sessions, followed by 9 months of bimonthly stimulation. Six brain areas related to Alzheimer's disease symptoms were stimulated with anodic current per day (30 min, 2 mA) in a counterbalanced order. Patients showed gradual and progressive improvement in cognitive performance and depression symptoms. At the follow-up assessment, there was stability in the cognitive performance indicating a persistent effect of transcranial direct current stimulation on the cognitive and depressive symptoms related to Alzheimer's disease. This is the report of only two cases in the early stages of AD likely not covering the entire spectrum of AD. In addition, anatomical variability among individuals should be considered. Clinical care and monitoring of the progress of this patient is ongoing. These results are promising and the hypothesis of impaired synaptic plasticity in the pathophysiology of dementia suggests a role for Transcranial direct current stimulation as a neurorehabilitative tool.

Keywords: transcranial direct current stimulation; dementia; cognition; brain stimulation.

INTRODUÇÃO

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem sido indicada como um adjuvante terapêutico no tratamento de demências [11] no entanto, a maioria dos pacientes envolvidos nos estudos são acompanhados apenas por alguns meses, tornando difícil determinar se a neuroestimulação poderia interferir com progressão da doença em longo prazo [1]. Além disso, pouco se sabe sobre qual seria o lócus central de controle para a modulação dos efeitos cognitivos nos transtornos neuropsiquiátricos. No presente trabalho, relatamos dois casos de pacientes com provável DA, submetidos a um programa intermitente de sessões de ETCC de longa duração, aplicado em seis regiões corticais diferentes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Relato de caso

O consentimento informado foi obtido do paciente supervisionado por um Comitê de Revisão Institucional. Todos os 2 casos preencheram os critérios de consenso internacional para DA [7,9] e ambos estavam no estágio leve da doença (pontuação 1), de acordo com a Classificação Clínica de Demência. A rotina de medicação dos pacientes foi mantida constante durante o estudo. Os pacientes foram submetidos a testes neurofisiológicos padrão, conforme descrito em outro lugar [3,5,6,13].

Caso 1

Homem, 72 anos, diagnosticado com provável DA 1 ano antes da admissão no Centro de Neuroestimulação para Tratamento de Demência., histórico de hipertensão e diabetes. Durante o estudo era medicado com dozepil (10 mg por dia), metformina (500 mg por dia) e amlodipina (5 mg por dia). Segundo a família, o paciente relatou perda de memória por eventos recentes, passando a apresentar apatia, ansiedade e dificuldades de orientação espaço-temporal; Desistiu de fazer tarefas ou hobbies mais complicados nos últimos seis meses.

Caso 2

Mulher, 67 anos, com diagnóstico de provável DA há dois anos e encaminhada para tratamento medicamentoso e intervenção cognitiva. No início do estudo, tomava rivastigmina

(4,6 mg por dia), ibersartan (75 mg por dia) e ácido acetilsalicílico (81 mg por dia). Tem histórico de sintomas de depressão e agitação.

Um ano antes do diagnóstico de DA, começou a tomar escitalopram (20 mg por dia) e haloperidol (2 mg por dia). O paciente relatava queixas frequentes de memória, principalmente para eventos recentes, necessitava de ajuda para o autocuidado, apresentava dificuldade para resolver problemas e apresentava deficiência moderada nas atividades da vida diária.

Intervenção tDCS e Desenho do estudo

A duração total do estudo foi de 40 semanas. Nosso cronograma de protocolo foi: 1 semana de avaliação inicial antes da primeira sessão de tDCS (semana 1); 4 semanas de ETCC diária (semanas 2 a 5); 6 meses de ETCC bimestral (semanas 14 a 35) e 1 mês de acompanhamento sem ETCC (semanas 36 a 40). Após cada ciclo bimestral de ETCC, uma avaliação do resultado da terapia foi realizada conforme mostrado na Figura 1.

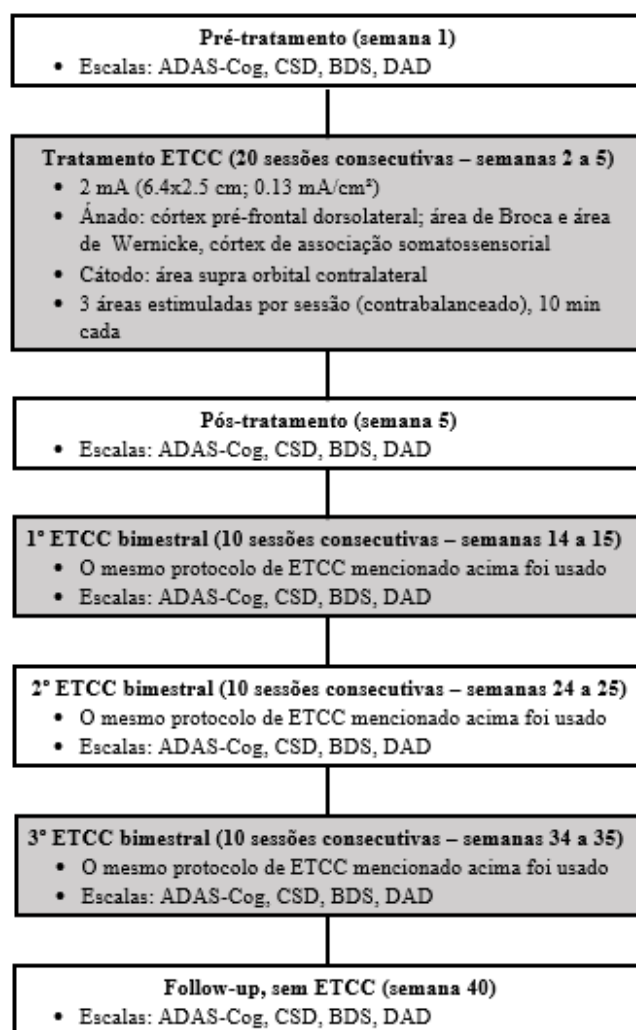


Figura 1. Fluxograma do estudo. ADAS-Cog = Alzheimer Disease Assessment Scale, sub-

escala cognitiva; CSD = Escala Cornell para Depressão em Demência; BDS = Escala de Demência Abençoada; DAD = Avaliação de Incapacidade para Demência; ETCC = estimulação transcraniana por corrente contínua.

Nesta intervenção, visamos 6 centros primários relacionados aos sintomas da DA: (a) córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo e (b) direito, que está relacionado à memória de longo prazo, raciocínio e funções executivas; (c) área de Broca e (d) área de Wernicke localizada no lobo temporal e responsável pela linguagem; (e) córtex de associação somatossensorial esquerdo e (f) direito no lobo parietal, associado com orientação espacial e topográfica e práxis. O eletrodo anódico foi posicionado sobre uma dessas seis áreas do cérebro; o eletrodo de retorno foi posicionado sobre a respectiva área supraorbital contralateral.

Em cada sessão de tDCS, 3 dessas áreas foram submetidas a tDCS anodal com uma intensidade de corrente de 2 mA por 10 minutos cada área (30 minutos no total). A ordem de estimulação das áreas foi contrabalançada de forma que ao final da intervenção tDCS todas as áreas experimentaram uma transferência de carga igual. Usamos um eletrodo ativo específico (6,4 × 2,5 cm) para evitar a cobertura de áreas adjacentes pelo eletrodo tDCS (densidade de corrente = 0,13 mA / cm²).

As áreas motoras superiores foram localizadas com estereotaxia utilizando a imagem de ressonância magnética do paciente - MRI (GE Signa 1.5 T, imagens ponderadas em T1, espessura de corte de 1 mm). Transformamos todos os exames de ressonância magnética para o espaço de Talairach e Tournoux usando o algoritmo de Collins et al. [4]. O software FSL (FMRIB's Software Library, University of Oxford, UK) foi usado para transformar as coordenadas para as seis regiões do cérebro para cada sujeito, individualmente.

RESULTADOS

Na avaliação de acompanhamento, houve estabilidade no desempenho cognitivo indicando um efeito persistente da ETCC sobre os sintomas cognitivos e depressivos relacionados à DA. Em relação às atividades de vida diária, ambos os pacientes apresentaram pontuação diminuída (Tabela 1).

Além disso, observou-se que apenas o paciente 2 melhorou nas atividades de vida diária, enquanto o paciente 1 apresentou declínio nessa função durante a intervenção. É importante destacar, no entanto, que o paciente 1 primeiro piorou do score 13 para 22 (semana 23 para 32), o que foi revertido posteriormente durante a fase de acompanhamento, com melhora clinicamente significativa apresentando score de 11 pontos (semana 37)

Perguntamos à família do paciente sobre circunstâncias incomuns de vida durante aquele período que poderia ter causado aquele declínio cognitivo repentino. Fomos informados de que entre a 25ª e 33ª semanas a esposa do paciente foi hospitalizada e durante esse período o paciente sofreu 2 episódios de agitação, juntamente com crises de ansiedade e instabilidade de humor. O comportamento do paciente foi restaurado ao normal depois que sua esposa voltou para casa e sua rotina voltou ao normal.

A tDCS foi bem tolerada por ambos os pacientes e nenhum efeito colateral persistente foi observado.

Tabela 1. Resultados do teste neuropsicológico

Caso 1 (homem, 72 anos, 1 de diagnóstico de DA)

Semana de estudo	Tratamento ETCC	ADAS-Cog	CSD	BDS	DAD
1	Linha de Base	19	7	7	22.5
5	Pós-tratamento ETCC	12 (-7)	6 (-1)	6.5 (-0.5)	30 (7.5)
15	1º ETCC bimestral	11 (-8)	5 (-2)	5 (-2)	12.5 (-10)
25	2º ETCC bimestral	13 (-6)	6 (-1)	5 (-2)	17.5 (-5)
35	3º ETCC bimestral	22 (3)	9 (2)	7 (0)	22.5 (0)
40	Follow-up (sem ETCC)	11 (-8)	4 (-3)	4.5 (-2.5)	15 (-7.5)
-	Variação Média	-5.2	-1	-1.4	-3

Caso 2 (mulher, 67 anos, 2 anos de diagnóstico de DA)

Semana de estudo	Tratamento ETCC	ADAS-Cog	Cornell	BDS	DAD
1	Linha de base	14	8	11	15
5	Pós-tratamento ETCC	13 (-1)	6 (-2)	9,5 (-1.5)	22.5 (7.5)
15	1 st ETCC bimestral	12 (-2)	6 (-2)	9 (-2)	22.5 (7.5)
25	2 nd ETCC bimestral	6 (-8)	5 (-3)	8 (-3)	22.5 (7.5)

35	3 rd ETCC bimestral	10 (-4)	5 (-3)	7,5 (- 3.5)	17.5 (2.5)
40	Follow-up (no tDCS)	5 (-9)	5 (-3)	8 (-3)	17.5 (2.5)
-	Variação Média	-4.8	-2.6	-2.6	5.5

Nota: Os dados entre parênteses representam a mudança líquida [pós - linha de base] e os valores negativos nas categorias ADAS-Cog, Cornell e BDS indicam melhoria. ADAS- Cog = Subescala Cognitiva da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer; CSD = Escala Cornell para Depressão em Demência; BDS = Escala de Demência Abençoada; DAD = Avaliação de Incapacidade para Demência; ETCC = estimulação transcraniana por corrente contínua.

DISCUSSÃO

Este trabalho apresenta os efeitos da tDCS, aplicada a diferentes áreas cerebrais, que foram avaliadas em uma escala de curto (1 mês) e longo prazo (10 meses) em pacientes com DA. As mudanças mais proeminentes foram observadas no desempenho cognitivo e nossos resultados concordam com estudos anteriores sobre os efeitos positivos da estimulação cerebral não invasiva na cognição [11]. Além dessas melhorias cognitivas, em menor grau, nosso tratamento ETCC também melhorou os sintomas depressivos em ambos os pacientes.

Bentwich et al. [2], Rabey e Dobronevsky [12] realizaram estudos com grupos de pacientes com provável DA usando estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) em seis regiões cerebrais, 5 a 6 vezes por semana, durante 6 semanas associadas a processos cognitivos Treinamento. Os autores encontraram uma melhora de aproximadamente 2,4 e 4 pontos no ADAS-cog, respectivamente. No presente estudo, nossos pacientes em uso apenas de ETCC e medicação regular melhoraram o desempenho cognitivo em média de 5 pontos no ADAS-cog durante 10 meses de tratamento. Isso sugere que futuros estudos comparativos devem investigar o possível desempenho superior da tDCS sobre a rTMS.

O presente resultado é particularmente importante uma vez que os sintomas clínicos típicos da DA em estágio inicial são perda de memória, dificuldade ou incapacidade em planejar e / ou resolver problemas, bem como desorientação espacial e temporal. Além disso, vale ressaltar que a EMTr é uma técnica cara e difícil de operar que prejudica sua aplicação clínica em larga escala, enquanto a ETCC é simples, mais segura e menos cara [10].

Diante disso, Penollazi et al. [11] aplicaram estimulação anódica associada a tarefas computadorizadas ao longo de 10 sessões em um paciente do sexo masculino com DA leve e mostraram que o tratamento induziu estabilidade no desempenho cognitivo global do paciente,

em comparação com a mesma intervenção usando tDCS sham. Este estudo, no entanto, usou tDCS em pacientes com DA por um curto período de tempo e estimulou apenas uma região do cérebro. É bem conhecido que pacientes com DA apresentam comprometimento multifatorial e estimular apenas uma função cognitiva pode não ser suficiente para minimizar os danos causados pela doença.

Uma possível explicação para os resultados apresentados aqui é que tDCS anódica modula a excitabilidade neuronal. Por exemplo, a potenciação de longo prazo induzida por tDCS na excitabilidade corticoespinal é abolida por bloqueadores farmacológicos, sugerindo que as mudanças produzidas por tDCS são dependentes de alterações dos receptores sinápticos [8].

Apesar do uso promissor da ETCC como coadjuvante no tratamento da DA, vale ressaltar que o paciente 1 apresentou piora súbita do desempenho cognitivo, sintomas depressivos e capacidade funcional no terceiro ciclo bimestral de intervenção da ETCC (semana 35). Isso ocorreu enquanto sua esposa estava hospitalizada, o que provavelmente causou episódios de agitação e crises de ansiedade. Portanto, embora o uso da ETCC tenha melhorado seu desempenho cognitivo ao final do nosso estudo, não evitou a piora dos sintomas durante uma fase de instabilidade emocional, sugerindo que a eficácia da ETCC no tratamento da DA se limita a uma condição sem crise.

É importante considerar algumas limitações antes de generalizar os achados do presente estudo. Primeiro, este é o relato de apenas dois casos no estágio inicial de provável DA, que não cobre todo o espectro da DA. Além disso, a variabilidade anatômica interindividual deve ser considerada. Além disso, apesar da relevância clínica da estimulação de múltiplos locais, não se pode descartar que a ETCC tenha um fluxo de corrente difuso, o que pode ter estimulado áreas ao lado daquelas abaixo do eletrodo. Da mesma forma, não podemos apontar com precisão a região cuja modulação esteve envolvida nos resultados do presente estudo.

O atendimento clínico e o monitoramento da evolução desse paciente estão em andamento. Esses resultados são promissores e a hipótese de plasticidade sináptica prejudicada na fisiopatologia da demência sugere um papel para a ETCC como uma ferramenta neuroreabilitativa.

Conclusão?

REFERÊNCIAS

- [1] Andrade SM, Mendonça CT, Pereira TC, et al. Adjuvant transcranial direct current stimulation for treating Alzheimer's disease: A case study. *Dement. Neuropsychol.* 2016 June; 10(2): 156-159.
- [2] Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, et al. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *J Neural Transm.* 2011;118(3): 463-471.
- [3] Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and senile change in the cerebral gray matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry.* 1968;114:797-811.
- [4] Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr.* 1994;18(2):192-205
- [5] Gauthier L, Gélinas I, McIntyre M, et al. Disability Assessment for Dementia (DAD) user's guide, 1994.
- [6] Hughes CP, Berg L, Danzinger WL, Cohen LA, Martin AL. A New Clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1982; 140:566-572.
- [7] McKhanna GM, Knopmanc DS, Chertkwod H, et al. 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. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-269.
- [8] Monte-Silva K, Kuo MF, Hessenthaler S, et al. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul.* 2013; 6(3):424-432.
- [9] Morris J. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993; 43(11):2412-2414.
- [10] Nardone R, Bergmann J, Christova M, et al. Effect of Transcranial Brain Stimulation for the Treatment of Alzheimer Disease: A Review. *Int J Alzheimers Dis.* 2012.
- [11] Penolazzi B, Bergamaschi S, Pastore M, et al. Transcranial direct current stimulation and cognitive training in the rehabilitation of Alzheimer disease: a case study. *Neuropsychol Rehabil.* 2014; 25(6): 799-817.

[12] Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind study. *J Neural Transm.* 2013; 120(5): 813-819.

[13] Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry.* 1984;141:1356-1364.

CAPÍTULO IV

ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA A INTERVENÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER MODERADA: ENSAIO CLÍNICO PILOTO, PLACEBO-CONTROLADO

*Transcranial Direct Current Stimulation Associated with Cognitive
Intervention in Patients with Moderate Alzheimer's Disease:
Pilot, Placebo-controlled, Clinical Trial*

Evelyn Thais de Almeida Rodrigues¹, Larissa Costa Pereira¹, Mirian
Stiebbe Salvadori², Suellen Marinho Andrade^{1*}

¹Laboratório de Estudos em Envelhecimento Humano e Neurociências, Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

²Laboratório de Psicofarmacologia, Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba

Correspondência: * Suellen Marinho Andrade. Laboratório de Envelhecimento e Neurociências, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal da Paraíba, 58051-900, João Pessoa, PB, Brazil. Telephone: +5583999371471
Email: suellenandrade@gmail.com

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa e a causa mais comum de demência, reconhecida pela Organização Mundial de Saúde como uma prioridade de saúde pública global. Não possui cura e seu principal tratamento é o farmacológico. Devido a progressão da doença e a falta de tratamento que diminua seu desenvolvimento, técnicas não farmacológicas vem sendo testadas em pacientes com DA, dentre elas a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) e a Intervenção Cognitiva (IC). O presente estudo tem o objetivo de avaliar os efeitos terapêuticos da estimulação transcraniana por corrente contínua, associada a treino cognitivo, em pacientes com doença de Alzheimer moderada. Foi realizado um estudo piloto randomizado e placebo-controlado, em um amostra de vinte e quatro pacientes, randomicamente alocados em 1 de 2 grupos na ordem de 1:1; o grupo 1 recebeu estimulação ativa da ETCC + IC e o grupo 2 recebeu estimulação simulada da ETCC + IC. A intervenção foi realizada em 16 sessões distribuídas em 2 por semana. Avaliações foram realizadas em cada grupo antes do início do protocolo, após a intervenção, e após 4 semanas de cessado o tratamento. Os desfechos utilizados foram o Mini Exame do Estado Mental - Mini-Mental, Avaliação da incapacidade para a demência (DAD) e o Inventário Neuropsiquiátrico – NPI. Verificou-se que ETCC associada a IC foi capaz de melhorar as funções cognitivas em pacientes com DA moderada, mas não provocou melhora significativa no NPI e no DAD, os pacientes receberam a corrente placebo apresentaram uma melhora maior que a dos pacientes que receberam a corrente ativa.

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

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease and the most common cause of dementia, recognized by the World Health Organization as a global public health priority. It has no cure and its main treatment is pharmacological. Due to the progression of the disease and the lack of treatment that reduces its development, non-pharmacological techniques have been tested in patients with AD, including Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) and Cognitive Intervention (CI). The present study aims to evaluate the therapeutic effects of transcranial direct current stimulation, associated with cognitive training, in patients with moderate Alzheimer's disease, compared to a control group with simulated current. A randomized, placebo-controlled pilot study was conducted in a sample of twenty-four patients, randomly allocated to 1 of 2 groups in the order of 1: 1; group 1 received active stimulation of tDCS + IC and group 2 received simulated stimulation of tDCS + IC. The intervention was carried out in 16 sessions distributed in 2 per week. Assessments were carried out in each group before the beginning of the protocol, after the intervention, and after 4 weeks of treatment cessation. The outcomes used were the Mini Mental State Examination - Mini-Mental, Assessment of disability for dementia (DAD) and the Neuropsychiatric Inventory - NPI. It was found that tDCS associated with CI was able to improve cognitive functions in patients with moderate AD, but did not cause significant improvement in NPI and DAD, the patients receiving the placebo chain showed a greater improvement than the patients who received the current active.

Keywords: Transcranial Direct Current Stimulation; Alzheimer's Disease; Cognitive Intervention; non-pharmacological treatment.

INTRODUÇÃO

Em 2010, o número total de pessoas com demência no mundo foi estimado em 35,6 milhões e está projetado para quase dobrar a cada 20 anos, chegando a aproximadamente 115,4 milhões em 2050 (Madureira et al, 2018).

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa e a causa mais comum de demência, reconhecida pela Organização Mundial de Saúde como uma prioridade de saúde pública global. É um dos maiores desafios da neurociência moderna e do diagnóstico médico devido à vasta complexidade de progredir na forma latente do processo neuropatológico (Rabbito et al, 2020). No Estados Unidos, no ano 2000, havia cerca de 4,5 milhões de pessoas portadoras da doença e, sem avanços no tratamento, a previsão é que este número chegue a 13,2 milhões no ano 2050. No Brasil, a prevalência da DA é de 55% do total dos casos de demência no país e sua taxa de incidência é de 7,7 por 1000 pessoas em São Paulo e 14,8 por 1000 pessoas no Rio Grande do Sul. (Ministerio da saúde, 2012)

A DA acomete principalmente pessoas acima de 60 anos de idade, não tem cura, nem causa definida (Cecato & Martinelli, 2015). Caracteriza-se pela presença de placas senis, que causam metabolismo anormal da proteína precursora de amiloide e conduzem à formação de agregados de peptídeo de beta-amiloide e os emaranhados de neurofibrilares decorrentes da hiperfosforilação da proteína Tau. Essas alterações ocorrem desde o início da doença prejudicando, a princípio, as estruturas do lobo temporal medial, incluindo o hipocampo e o giro para-hipocampal. Posteriormente, com o avanço do processo degenerativo, as alterações espalham-se para o neocórtex (Martelli & Martelli, 2015).

A DA caracteriza-se também por perda das funções cognitivas de forma progressiva, como falhas na memória, aprendizagem e linguagem, que tendem a se agravar com o avanço da doença. Assim, em sua fase leve, há uma diminuição no desempenho das tarefas de vida diária, mas o indivíduo ainda consegue realizar, de forma independente, as atividades básicas do dia a dia. Já na fase moderada, ocorre um maior comprometimento intelectual, fazendo com que o paciente dependa mais de assistência para realizar atividades instrumentais e atividades básicas diárias. Por fim, na fase grave, o paciente, geralmente, fica acamado e pode apresentar dificuldades de deglutição, sinais neurológicos, incontinência urinária e fecal, sendo necessária uma assistência integral (Madureira et al, 2018).

Para a DA ainda não existe tratamento estabelecido que possa curá-la. As opções disponíveis visam aliviar os déficits cognitivos, as alterações de comportamento e melhorar a

qualidade de vida do paciente e de sua família. A terapia mais utilizada é a farmacológica e consiste no uso de duas classes de medicamentos, os inibidores da enzima colinesterase (derivados naturais, análogos sintéticos e híbridos) e antagonistas do *N*- metil d-aspartato (NMDA) (Breijyeh, & Karaman, 2020).

A comunidade acadêmica procura por alternativas não farmacológicas para auxiliar o tratamento da DA (Mendonça, Alves, & Fernández-Calvo, 2017), dentre elas a neuromodulação, através da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), que consiste em uma corrente capaz de penetrar no crânio e atingir o córtex cerebral, modificando o potencial de repouso da membrana neuronal e modulando as taxas de disparo neuronal, assim, aumentando a excitabilidade cortical sem induzir um potencial de ação (Silva et al, 2016) e a intervenção cognitiva (IC) que visa estimular funções cognitivas por meio de exercícios que reproduzam situações do cotidiano, com a utilização de estratégias compensatórias para proporcionar um melhor aproveitamento de funções ainda preservadas (Sá, Silva, Bigongiari, & Machado-Lima, 2019).

Sendo assim, o presente visou avaliar os efeitos terapêuticos da estimulação transcraniana por corrente contínua, associada a treino cognitivo, em pacientes com doença de Alzheimer moderada, comparados a grupo controle com corrente simulada.

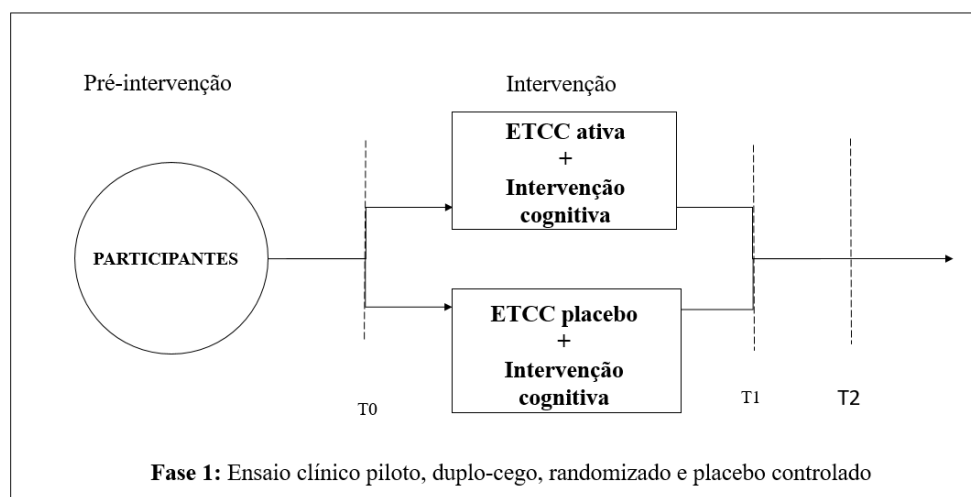
MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um ensaio clínico piloto, placebo-controlado, duplo-cego e aleatorizado, envolvendo pacientes no estágio moderado da DA, submetidos a sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua.

Os pacientes foram tratados por 8 semanas e três avaliações foram realizadas na fase I (ensaio clínico): linha de base (T0), semana 8 (T1) e semana 12 (T2, um mês após o término da intervenção).

A fase II, *cross over*, foi inserida principalmente por princípios éticos, onde os participantes que receberam ETCC simulada, caso não tenham apresentado melhora clínica, serão convidados a receber o protocolo proposto para o grupo estudo (8 semanas de estimulação ativa, anódica, com intensidade de 2 mA).

Figura 1. Fluxograma do Estudo.



Nota: T0: Início das sessões de estimulação; T1: Término das sessões de estimulação (oito semanas após o início do tratamento); T2: Equivalente a um mês após a intervenção.

Participantes

Os participantes foram oriundos do Hospital Universitário Lauro Wanderley, Laboratório da Memória, SENE (Serviço de Neuropsicologia do Envelhecimento), Abraz (Associação Brasileira de Alzheimer) e clínicas privadas.

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

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, sendo o número do parecer de aprovação: 44388015.7.0000.5188.

Crítérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão adotados no estudo foram: ambos os sexos; faixa etária entre 55-85 anos; diagnóstico de DA, de acordo com os critérios do Diagnostic and Statistical Manual–IV (DSM-IV) e do National Institute of Neurology and Communication Disorder and Stroke-The Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association Criteria (NINCDS-ADRDA) (McKhann et al., 2011).

Foram excluídos participantes com condições médicas instáveis, portadores de implantes metálicos e marcapassos, epiléticos, sob utilização de drogas/álcool, uso regular de

hipnóticos e benzodiazepínicos até duas semanas antes do início do estudo, bem como aqueles que tiverem sob uso de medicação com inibidores colinérgicos por mais que dois meses antes deste ensaio clínico, conforme referendado por estudos semelhantes (Bentwich et al., 2011; Rabey et al., 2013).

Randomização e Blindagem

Os participantes foram divididos em 02 grupos, totalizando 24 voluntários: Ativo – 12 participantes que receberam corrente real; Placebo – 12 participantes que receberam estimulação simulada.

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

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

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

Atrito e Aderência

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

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

Parâmetros de Estimulação

A corrente ativa foi aplicada em seis regiões corticais afetadas pela DA, posicionada de acordo com o sistema de classificação internacional do EEG 10x20, referente ao padrão mais usual em estudos com ETCC (Fregni, Boggio & Brunoni, 2011). Estes locais representam centros primários envolvidos na manifestação dos sintomas clínicos da doença, incluindo a porção esquerda e direita do córtex pré-frontal dorsolateral (F3 e F4, respectivamente), relacionado a memória de longo prazo, capacidade de julgamento e funções executivas; área de Broca (F5) e Wernicke (CP5), localizadas no lobo temporal, responsáveis pela linguagem; e córtex direito e esquerdo de associação somatossensorial (P3 e P4), no lobo parietal, relacionados à orientação topográfica e espacial e praxia. A ETCC anódica foi aplicada nas áreas acima concomitante ao treino cognitivo direcionado a estas seis regiões. O eletrodo de referência foi posicionado na região supra-orbital contralateral.

O protocolo utilizado foi de 20 minutos de estimulação, durante 16 dias distribuídos em 8 semanas (2 dias por semana). Foi utilizado o neuroestimulador TCT-Research (Figura 2), desenvolvido pela Trans Cranial Technologies, contendo o Kit com o neuroestimulador, esponjas, prendedores de borracha, eletrodos e cabos conectores. Foram empregados eletrodos envoltos por esponjas de 5 x 7 cm, umedecidas com soro fisiológico (NaCl 0,9%). A corrente aplicada foi de 2mA, sendo a densidade de corrente equivalente a 0,05 A/m². O protocolo para estimulação placebo foi idêntico, porém o aparelho deixou de emitir corrente após 30 segundos do início da estimulação. Desta maneira, simulam-se os efeitos da estimulação ativa (leve sensação de formigamento e coceira), porém, pelo curto período de estimulação, não são induzidos efeitos clínicos.

Figura 2. Aparalho ETCC TCT Research.



Fonte: TCT Research (<https://www.trans-cranial.com/>)

O tratamento seguiu a estimulação dos pontos da seguinte maneira demonstrada no Tabela 1. Cada ponto foi estimulado por 10 minutos, a partir do dia 05 houve a repetição da estimulação na sequência. A estimulação placebo seguiu o mesmo regime de aplicação.

Tabela 1: Pontos estimulados por sessão.

Dia	Pontos estimulados
01	F3 + CP5
02	F4 + P3
03	F3 + P4
04	F4 + F5

Intervenção cognitiva (IC)

O protocolo desenvolvido foi aplicado por terapeutas ocupacionais especializadas no tratamento da DA e encontra-se referendado em estudos semelhantes que utilizaram ETCC associada à reabilitação cognitiva nesta população. Diversos paradigmas foram desenvolvidos para as tarefas, com correspondência às áreas estimuladas:

- Sintaxe e tarefas de gramática para a região de Broca e compreensão do significado lexical e categorização para a região de Wernicke;

- Nomeação de ação e objetos, e tarefas de memória espacial (formas, cores e letras) para o córtex pré-frontal dorsolateral;
- Tarefas de atenção espacial (formas e letras) para o córtex de associação somatossensorial.

Todas as tarefas foram aplicadas a ambos os grupos (ETCC ativa e placebo), de modo simultâneo à neuroestimulação, ou seja, durante a aplicação da corrente.

Instrumentos

Desfechos clínicos

Para a análise neuropsicológica, as seguintes escalas foram aplicadas:

- ❖ Mini Exame do Estado Mental - Mini-Mental (Folstein et al. 1975), que contém questões sobre memória, atenção, orientação, linguagem e habilidades visoespaciais;
- ❖ Avaliação da incapacidade para a demência (DAD; Gélinas et al., 1999): usado para avaliação das atividades da vida diária como higiene, vestimenta, continência e alimentação. A pontuação total máxima é 100 e quanto menor o escore, maior comprometimento;
- ❖ Inventário Neuropsiquiátrico - NPI (Cummings et al. 1994), para avaliação dos sintomas não-cognitivos da DA (delírios, alucinações, irritabilidade, desinibição, agitação, ansiedade, depressão, euforia, apatia e alterações psicomotoras).

Procedimentos

Avaliações e Orientações

Os participantes foram submetidos à avaliação neurológica, para coleta de informações sócio-demográficas, tais como idade e sexo; avaliação cognitiva, envolvendo os desfechos (rastreo cognitivo, atividades de vida diária e prejuízos psiquiátricos não-cognitivos).

Os examinadores foram cegos ao tipo de tratamento que o paciente estaria recebendo (estimulação ativa ou placebo) e às outras avaliações realizadas. Os mesmos avaliadores realizaram o acompanhamento dos participantes nas seguintes ocasiões: antes de iniciar o tratamento (semana 0, T0), logo após a aplicação da ETCC (semana 8, T1) e após o término do tratamento com ETCC (semana 12, T3), como descrito na Figura 1 (Desenho do Estudo) apresentada anteriormente.

O colaborador responsável pela execução dos procedimentos de neuroestimulação foi cego quanto ao estágio em que o paciente se encontrou, bem como ao resultado das avaliações e reavaliações. O responsável pelas randomizações informou apenas ao aplicador da corrente de estimulação do estudo se este deveria realizar a estimulação verdadeira ou placebo. Desta maneira, o estudo é um “duplo-simples-cego”, com emprego de alocação oculta, para controle do viés de seleção, e cegamento dos envolvidos (pesquisador responsável, participantes, avaliadores de desfecho e responsável pela análise estatística), para controle do viés de desempenho (Souza, 2009).

A rotina de atendimentos foi organizada com agendamento prévio, de forma que o paciente realizou as avaliações funcionais em um mesmo turno e em apenas um dia, diminuindo a quantidade de deslocamentos ao laboratório e inibindo possíveis perdas de seguimento.

Após o estudo, os pesquisadores que atenderam o participante forneceram orientações de como maximizar suas habilidades que possam estar prejudicadas. O acompanhante/parente ou cuidador também foi orientado sobre como poderia proceder para promover o bem-estar do paciente e minimizar os desconfortos decorrentes da DA (como ajudar no dia-a-dia, fazer atividades relacionadas à memória, como lembrar de fatos passados e recentes, dentre outras).

Estatística

Os dados foram analisados através do programa para *software* GraphPad Prism versão 8.0.1. Foi realizada a análise descritiva das variáveis sociodemográficas e considerada com nível de significância $p < 0,005$.

Foi realizada a análise dos dados através da ANOVA de 2 vias. O fator dentro dos sujeitos foi o tempo (três níveis: pré intervenção, pós intervenção e 1 mês após o término do tratamento) e os fatores entre os participantes foram grupo de intervenção (ETCC ativa + IC e ETCC placebo + IC) e resposta clínica. Foram realizadas diferentes análises para investigar se as pontuações do DAD, Mini-Mental e NPI mudaram (1) ao longo do tempo e de acordo com as interações, (2) entre tempo e grupo, (3) entre tempo e resposta clínica e (4) entre tempo, grupo e resposta clínica.

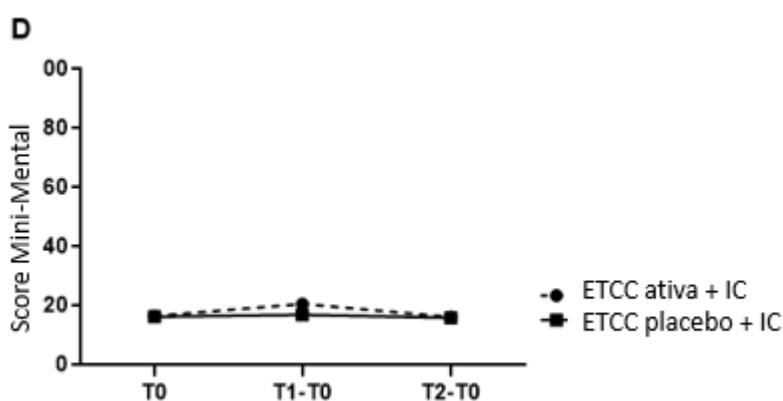
RESULTADOS

Para este estudo, foram analisados 24 sujeitos com diagnóstico e perfil neuropsicológico compatível com provável Doença de Alzheimer moderada. Destes, 14 eram mulheres e 10 eram

homens, com idade média de $77,33 \pm 7,337$.

As análises do rastreio cognitivo através do Mini Exame do Estado Mental - Mini-Mental, que contém questões sobre memória, atenção, orientação, linguagem e habilidades visuespaciais revelaram que o grupo dos pacientes ativos apresentou uma discreta melhora após a intervenção [$F(1, 66) = 11,87, p = 0,001$] (ver Figura 1). Isso, considerando T1 (após o término do tratamento). Considerando T2 (um mês depois de cessada a terapia, todos os pacientes voltam aos valores de linha de base). Já o grupo que recebeu a corrente placebo (sham tdc + MT) não obteve melhora. Como podemos observar no Gráfico 1.

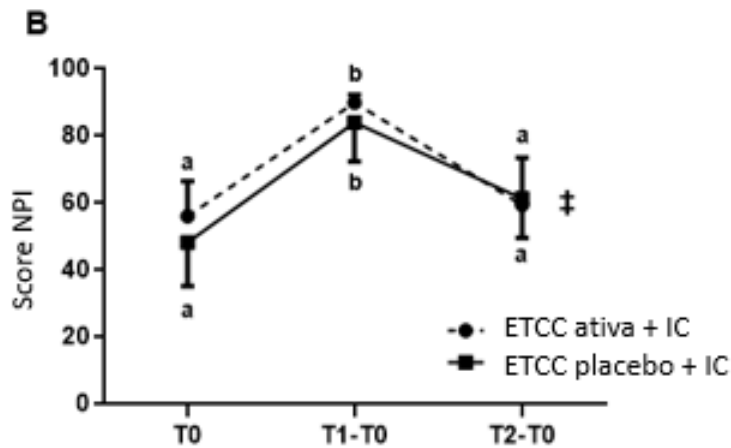
Gráfico 1: Score Mini-Mental



O gráfico exibe a interação do valores obtivos no Mini Exame do Estado Mental - Mini-Mental no T0: Início das sessões de estimulação; T1: Término das sessões de estimulação (oito semanas após o início do tratamento); T2: Equivalente a um mês após a intervenção.

Quanto a análise do NPI, que avalia sintomas não cognitivos da DA, como delírios, alucinações, euforia e apatia. Sua pontuação varia de 0 a 36 e quanto maior o escore, maior a presença de sintomas neuropsiquiátricos, houve uma piora de ambos os grupos, como pode ser observado na Gráfico 2. [$F(2, 66) = 25,58, p < 0,0001$]. Após 1 mês de encerrada a intervenção (T2), os pacientes voltaram aos escores da linha de base, tanto os dos ETCC ativa + IC quanto o grupo ETCC placebo + IC, como mostra o Gráfico 2.

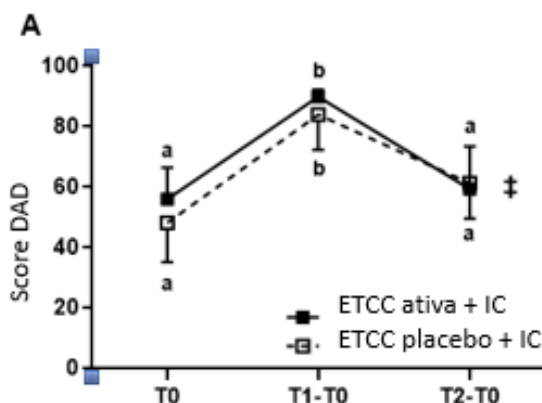
Gráfico 2: Score NPI



O gráfico exibe a interação do valores obtidos no Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) no T0: Início das sessões de estimulação; T1: Término das sessões de estimulação (oito semanas após o início do tratamento); T2: Equivalente a um mês após a intervenção.

Quando analisada a avaliação da incapacidade para a demência (DAD), que avaliou as atividades da vida diária como higiene, vestimenta, continência e alimentação, ambos os grupos melhoram, mas quando comparado o grupo da ETCC ativa + IC com o grupo da ETCC placebo + IC, os pacientes do grupo placebo apresentaram uma melhora maior. [F (2, 44) = 39,54, P<0,0001]. Na reavaliação após 1 mês de intervenção (T2), os pacientes de ambos os grupos voltaram a linha de base como pode ser observado no Gráfico 3.

Gráfico 3: Score DAD



O gráfico exibe a interação do valores obtidos na Avaliação da incapacidade para a demência (DAD) no T0: Início das sessões de estimulação; T1: Término das sessões de

estimulação (oito semanas após o início do tratamento); T2: Equivalente a um mês após a intervenção.

DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou analisar os efeitos terapêuticos da ETCC associada a IC em pacientes com doença de Alzheimer moderada. As terapias coadjuvantes ao tratamento farmacológico foram testadas simultaneamente e, como demonstradas no desenho do estudo DA Figura1, o grupo com ETCC ativa + IC foi comparado ao grupo ETCC placebo + IC.

Inicialmente foram descritas as características sociodemográficas da amostra, buscando caracterizar os sujeitos do estudo encontrando assim, 24 sujeitos com diagnóstico e perfil neuropsicológico compatível com provável Doença de Alzheimer moderada. Destes, 14 eram mulheres e 10 eram homens, com idade média de $77,33 \pm 7,337$.

Quanto às escalas aplicadas, encontramos neste estudo um resultado estatisticamente significativo na escala do Mini-mental, onde os pacientes apresentaram uma discreta melhora na avaliação após a intervenção em comparação aos pacientes que receberam a corrente placebo. Este dado vai de encontro ao estudo de Cotelli, e colaboradores (2014), que avaliou os efeitos da ETCC anódica combinada com o treinamento de memória nas associações de nomes de faces em uma amostra de pacientes com DA e não encontrou diferença entre o grupo ativo e placebo. Tal diferença pode ser explicada, pelo fato do estudo de Cotelli e colaboradores ter usado a estimulação apenas no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e utilizado apenas treinamento de memória computadorizada individualizada, em contraste com o nosso que estimulou regiões de linguagem, do córtex frontal dorsal lateral e também do córtex parietal.

Já o estudo de Kherdr e colaboradores (2014), avaliou a neuroreabilitação em pacientes com DA e dividiu sua amostra em três grupos: ETCC anódica, catódica e simulada e teve como resultado a melhora tanto ETCC anódica quanto a catódica (ctDCS) melhoraram o Mini-Mental em contraste com a ETCC simulada, corroborando com os nossos dados. Sugerindo assim, novos estudos com uma amostra maior.

Quanto ao NPI, desfecho que avalia dos sintomas não-cognitivos da DA e é respondido pelo cuidador/familiar, os nossos resultados corroboram com os do estudo do Suemoto e colaboradores (2014) que avaliou 40 pacientes com DA moderada randomizados e divididos em dois grupos: receber tDCS ativa ou sham-tDCS sobre o dorso lateral esquerdo córtex pré-frontal (DLPFC). Neste estudo a ETCC também não fez efeito nos grupos e não obteve resultados

significativos nos desfechos estudos, onde mostra que as complicações da doença no estado moderado afetam tanto o paciente com as pessoas que convivem com ele. Deixando assim, uma janela aberta para o estudo e cuidado também com o cuidador/familiar do paciente com DA.

Quanto ao resultado do DAD, comparando o grupo que recebeu a corrente e a IC e o grupo placebo + IC, o grupo placebo teve uma melhora maior. Este resultado placebo também ocorreu no estudo de Melo e colaboradores (2020) e pacientes com fibromialgia, onde a simples assistência ocasionou uma melhora devido a fragilidade provada pela doença. No nosso estudo, os pacientes receberam também a intervenção cognitiva e a ETCC não foi capaz de ampliar o efeito da intervenção cognitiva. Os dois grupos melhoraram, mas devido a IC e não a ETCC, o que abre margem para um novo estudo com o tempo de assistência maior ou com uma intensidade maior da corrente para esses pacientes que são mais graves.

Nos três desfechos utilizados (Mini-Mental, NPI e DAD), os pacientes de ambos os grupos voltaram ao score da linha de base na reavaliação após 1 mês encerrada a intervenção (T2), indo de encontro ao estudo de Boggio e colaboradores 2012, onde os pacientes com DA receberam ETCC anódica sobre o córtex cerebral temporal em cinco sessões diárias consecutivas, sua memória de reconhecimento visual melhora e a melhora persiste por pelo menos 4 semanas após a terapia. No estudo do Boggio e colaboradores 2012, foram avaliados 15 pacientes, dentre eles 13 com DA leve (cdr1) e 2 com DA moderada (cdr2). No nosso estudo com pacientes com DA moderada, a ETCC não foi capaz de persistir a melhor após 4 semanas de intervenção, nos possibilitando novos estudos comprando os pacientes em estágios diferentes da doença e vendo como eles se comportam.

CONCLUSÃO

Podemos então concluir, que ETCC associada a IC foi capaz de melhorar as funções cognitivas em pacientes com DA moderada, mas não provocou melhora significativa no NPI e no DAD, os pacientes receberam a corrente placebo apresentaram uma melhora maior que a dos pacientes que receberam a corrente ativa. A ETCC em pacientes com DA moderada também não foi capaz de perdurar sua melhora após 4 semanas de cessada a intervenção. Sugerindo assim, novos estudos com amostras maiores, um tempo de assistência mais duradouro e um aumento da intensidade da corrente em pacientes com DA moderada. Além de assistência aos cuidadores e familiares.

REFERÊNCIAS

- Bentwich, J., Dobronevsky, E., Aichenbaum, S., Shorer, R., Peretz, R., Khaigrekht, M., ... Rabey, J. M. (2011). Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 118(3), 463–471. doi:10.1007/s00702-010-0578-1
- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Revisão abrangente sobre a doença de Alzheimer: causas e tratamento. *Molecules*, 25 (24), 5789.
- Cecato, J. F., & Martinelli, J. E. (2015). Contribuição Do Questionário De Atividades Funcionais De Pfeffer No Diagnóstico Da Doença De Alzheimer. *Revista Sul Americana de Psicologia*, 3(2).
- 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.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308–2314.
- Foerster, S., Buschert, V. C., Buchholz, H. G., Teipel, S. J., Zach, C., Hampel, H., ... Buerger, K. (2009). Positive effects of a 6-month stage-specific cognitive intervention program on brain metabolism in subjects with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and mild Alzheimer's Disease (AD). *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 5(4), P205–P206.
- Fregni, F., Boggio, P., & Brunoni, A. (2011). Neuromodulação Terapêutica: Princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia. São Paulo: Sarvier.
- Gélinas, I., Gauthier, L., McIntyre, M., & Gauthier, S. (1998). Development of a Functional Measure for Persons With Alzheimer's Disease: The Disability Assessment for Dementia. *The American Journal of Occupational Therapy*, 53-5
- Higgins, J.P.T., Green, S. (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Recuperado em 20 de abril de 2013, de: <http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook>.
- Khedr, E. M., Gamal, N. F. E., El-Fetoh, N. A., Khalifa, H., Ahmed, E. M., Ali, A. M., ... & Karim, A. A. (2014). A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 275.
- Madureira, B. G., Pereira, M. G., Avelino, P. R., Costa, H. S., & Menezes, K. K. P. D. (2018). Efeitos de programas de reabilitação multidisciplinar no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Cadernos Saúde Coletiva*, 26(2), 222-232.
- Martelli, A., & Martelli, F. P. (2015). Alterações Cerebrais e Análise Histopatológica dos

Emaranhados Neurofibrilares na Doença de Alzheimer. *Uniciências*, 18(01)

- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Melo, G. A., de Pontes, V. A., de Oliveira, E. A., dos Santos Andrade, S. M. M., & Torro, N. (2020). Efeito placebo da neuromodulação sobre sintomas da fibromialgia: um relato de caso. *Research, Society and Development*, 9(10), e4549108653-e4549108653.
- Mendonça, C. T. P. L. de, Alves, N. T., & Fernández-Calvo, B. (2017). Doença de Alzheimer: do diagnóstico ao tratamento tradicional. In S. M. Andrade (Ed.), *Fisioterapia e Neurociências: práticas baseadas em evidências* (1a, pp. 20–32). Pará de Minas: VirtualBooks Editora.
- Ministério da Saúde. (2012). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gøtzsche, P. C., Devereaux, P. J., ... CONSORT. (2012). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery (London, England)*, 10(1), 28–55. doi:10.1016/j.ijso.2011.10.001
- Rabbito, A., Dulewicz, M., Kulczyńska-Przybik, A., & Mroczko, B. (2020). Marcadores bioquímicos na doença de Alzheimer. *Jornal internacional de ciências moleculares*, 21 (6), 1989.
- Rabey, J. M., Dobronevsky, E., Aichenbaum, S., Gonen, O., Marton, R. G., & Khaigrekht, M. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind study. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 120(5), 813–819. doi:10.1007/s00702-012-0902-z
- Sá, C. D. C., Silva, D. F. D., Bigongiari, A., & Machado-Lima, A. (2019). Eficácia da reabilitação cognitiva na melhoria e manutenção das atividades de vida diária em pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 68(3), 153-160.
- Silva, R. D. M. F. D., Brunoni, A. R., Miguel, E. C., & Shavitt, R. G. (2016). Transcranial direct current stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: report on two cases and proposal for a randomized, sham-controlled trial. *Sao Paulo medical journal*, 134(5), 446-450.
- Suemoto, C. K., Apolinario, D., Nakamura-Palacios, E. M., Lopes, L., Leite, P., Elaine, R., ... 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: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation,
7(2), 308–313. doi:10.1016/j.brs.2013.10.003

CAPÍTULO V

CONCLUSÃO

No relato de caso, foi demonstrado que as mudanças mais proeminentes foram observadas no desempenho cognitivo e que além dessas melhorias cognitivas, em menor grau, nosso tratamento ETCC também melhorou os sintomas depressivos em ambos os pacientes. Também pôde-se observar que mesmo que uso da ETCC como coadjuvante no tratamento da DA tenha se demonstrado promissor, vale ressaltar que o paciente 1 apresentou piora súbita do desempenho cognitivo, sintomas depressivos e capacidade funcional no terceiro ciclo bimestral de intervenção da ETCC (semana 35), quando a sua esposa havia sido hospitalizada. Vimos, então que, embora o uso da ETCC tenha melhorado seu desempenho cognitivo ao final do nosso estudo, não evitou a piora dos sintomas durante uma fase de instabilidade emocional, sugerindo que a eficácia da ETCC no tratamento da DA se limita a uma condição sem crise.

No ensaio clínico piloto, duplo-cego, randomizado e placebo controlado com pacientes com DA moderada, ETCC associada a IC demonstrou-se foi capaz de melhorar as funções cognitivas em pacientes com DA moderada, mas não provocou melhora significativa no NPI e no DAD, os pacientes receberam a corrente placebo apresentaram uma melhora maior que a dos pacientes que receberam a corrente ativa. A ETCC em pacientes com DA moderada também não foi capaz de perdurar sua melhora após 4 semanas de cessada a intervenção. Sugerindo assim, novos estudos com amostras maiores, um tempo de assistência mais duradouro e um aumento da intensidade da corrente em pacientes com DA moderada. Além de assistência aos cuidadores e familiares.

Podemos, então perceber que a ETCC demonstrou-se diferente em pacientes com DA em estágios diferentes, mas devemos levar em consideração que relatamos apenas 2 casos de pacientes com DA leve e um estudo piloto com pacientes com DA moderada, o que abre uma lacuna para um novo estudo com comparando os dois estágios da doença e com amostras maiores.

REFERÊNCIAS

- Andrade, J. D. C. (2018). Eficácia da neuromodulação e intervenção cognitiva sobre desempenho funcional e cognitivo global em pacientes com doença de Alzheimer em fase leve.
- Andrade, S. M., de Oliveira, E. A., Alves, N. T., Dos Santos, A. C. G., de Mendonça, C. T. P. L., Sampaio, D. D. A., ... & Fernández-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.
- Antonenko, D., Külzow, N., Sousa, A., Prehn, K., Grittner, U., & Flöel, A. (2018). Neuronal and behavioral effects of multi-day brain stimulation and memory training. *Neurobiology of aging*, *61*, 245-254.
- Barthold, D., Joyce, G., Brinton, R. D., Wharton, W., Kehoe, P. G., & Zissimopoulos, J. (2020). Association of combination statin and antihypertensive therapy with reduced Alzheimer's disease and related dementia risk. *PloS one*, *15*(3), e0229541.
- Bernardo, L. D. (2017). Intervenções cognitivas em idosos com doença de Alzheimer: uma revisão integrativa da atuação da terapia ocupacional. *Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento*, *22*(3).
- Boese, A. C., Hamblin, M. H., & Lee, J. P. (2020). Neural stem cell therapy for neurovascular injury in Alzheimer's disease. *Experimental neurology*, *324*, 113112.
- Boggio, P. S., Valasek, C. A., Campanhã, C., Giglio, A. C. A., Baptista, N. I., Lapenta, O. M., & Fregni, F. (2011). Non-invasive brain stimulation to assess and modulate neuroplasticity in Alzheimer's disease. *Neuropsychological rehabilitation*, *21*(5), 703-716.
- Borrione, L., Bellini, H., Razza, L. B., Avila, A. G., Baeken, C., Brem, A. K., ... & Brunoni, A. R. (2020). Precision non-implantable neuromodulation therapies: a perspective for the depressed brain. *Brazilian Journal of Psychiatry*, (AHEAD).
- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, *25*(24), 5789.
- Cecato, J. F., & Martinelli, J. E. (2015). Contribuição Do Questionário De Atividades Funcionais De Pfeffer No Diagnóstico Da Doença De Alzheimer. *Revista Sul Americana de Psicologia*, *3*(2).
- Chang, C. H., Lane, H. Y., & Lin, C. H. (2018). Brain stimulation in Alzheimer's disease. *Frontiers in psychiatry*, *9*, 201.
- Chaves, J. C., de Toledo, P. D., Rodrigues, M., Filho, M. L., & Marins, F. R. (2018). TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E ASSISTÊNCIA PSICOLÓGICA NA DOENÇA DE ALZHEIMER.
- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of*

computer assisted tomography, 18(2), 192-205.

- Cotelli, M., Manenti, R., & Miniussi, C. (2012). Non-pharmacological intervention for memory decline. *Frontiers in human neuroscience, 6, 46.*
- 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.*
- de Oliveira, L. C., & Batista, F. L. (2020). A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER. *FACULDADE ALFREDO NASSER, 206.*
- Elsner, B., Kugler, J., & Mehrholz, J. (2020). Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) para melhorar a afasia após o AVC: uma revisão sistemática com meta-análise de rede de ensaios clínicos randomizados. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 17 (1), 1-11.*
- Fan, D. Y., & Wang, Y. J. (2020). Early intervention in Alzheimer's disease: How early is early enough?. *Neuroscience bulletin, 36(2), 195-197.*
- Fernandes, J. D. S. G., & Andrade, M. S. D. (2017). Revisão sobre a doença de alzheimer: diagnóstico, evolução e cuidados. *Psicologia, Saúde & Doenças, 18(1), 131-140.*
- Fregni, F., El-Hagrassy, M. M., Pacheco-Barrios, K., Carvalho, S., Leite, J., Simis, M., ... & Brunoni, A. R. (2020). Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation (tDCS) in neurological and psychiatric disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology.*
- Gangemi, A., Colombo, B., & Fabio, R. A. (2020). Effects of short-and long-term neurostimulation (tDCS) on Alzheimer's disease patients: two randomized studies. *Aging clinical and experimental research, 1-8.*
- Kao, Y. C., Ho, P. C., Tu, Y. K., Jou, I., & Tsai, K. J. (2020). Lipids and Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences, 21(4), 1505.*
- Khedr, E. M., Gamal, N. F. E., El-Fetoh, N. A., Khalifa, H., Ahmed, E. M., Ali, A. M., ... & Karim, A. A. (2014). A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience, 6, 275.*
- Kumar, A., & Tsao, J. W. (2018). Alzheimer disease.
- Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2012). Effects of transcranial electrical stimulation on cognition. *Clinical EEG and neuroscience, 43(3), 192-199.*
- LIMA, I. S. D. (2020). DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER E SEU REGISTRO HISTÓRICO.
- Lin, Y. C., & Wang, Y. P. (2018). Status of Noninvasive Brain Stimulation in the Therapy of Alzheimer's Disease. *Chinese medical journal, 131(24), 2899.* *Saúde Coletiva, 26(2), 222-232.*
- Martelli, A., & Martelli, F. P. (2015). Alterações Cerebrais e Análise Histopatológica dos Emaranhados Neurofibrilares na Doença de Alzheimer. *Uniciências, 18(01)*
- Mendonça, C. T. P. L. de, Alves, N. T., & Fernández-Calvo, B. (2017). Doença de

- Alzheimer: do diagnóstico ao tratamento tradicional. In S. M. Andrade (Ed.), *Fisioterapia e Neurociências: práticas baseadas em evidências* (1a, pp. 20–32). Pará de Minas: VirtualBooks Editora.
- Pinto, R. B. R., & Perez, M. (2017). Trinta anos da escala Clinical Dementia Rating: o que sabemos sobre o CDR?. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, *16*(1), 44-50.
- Sá, C. D. C., Silva, D. F. D., Bigongiari, A., & Machado-Lima, A. (2019). Eficácia da reabilitação cognitiva na melhoria e manutenção das atividades de vida diária em pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, *68*(3), 153-160.
- Schilling, L. P. (2016). Interação de biomarcadores de neuroimagem na Doença de Alzheimer: β -amiloide, substância branca e metabolismo cerebral.
- Silva, V. A. H., & Seabra, P. R. C. (2020). Estimulação cognitiva em pessoas com doença mental na comunidade: revisão integrativa. *Revista Brasileira de Enfermagem*, *73*(1).
- Thams, F., Kuzmina, A., Backhaus, M., Li, S. C., Grittner, U., Antonenko, D., & Flöel, A. (2020). Cognitive training and brain stimulation in prodromal Alzheimer's disease (AD-Stim)—study protocol for a double-blind randomized controlled phase IIb (monocenter) trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, *12*(1), 1-12.
- Wang, M., Qin, L., & Tang, B. (2019). MicroRNAs in Alzheimer's disease. *Frontiers in genetics*, *10*, 153.