

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA**

MARIA EDUARDA BEZERRA SALES QUEIROZ

**EFEITOS DA ELETROESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA ASSOCIADA À INTERVENÇÃO COGNITIVA NOS DEFECHOS
FUNCIONAIS E CONGNITIVOS NOS ESTÁGIOS LEVE E MODERADO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER: um estudo piloto randomizado e placebo-controlado.**

JOÃO PESSOA

2022

MARIA EDUARDA BEZERRA SALES QUEIROZ

EFEITOS DA ELETROESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA À INTERVENÇÃO COGNITIVA NOS DEFECHOS FUNCIONAIS E CONGNITIVOS NOS ESTÁGIOS LEVE E MODERADO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: um estudo piloto randomizado e placebo-controlado.

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) no formato de artigo científico, elaborado como requisito parcial para conclusão do Curso de Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba.

Orientadora: Prof.^a Dra. Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade

JOÃO PESSOA

2022

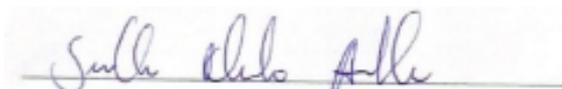
MARIA EDUARDA BEZERRA SALES QUEIROZ

EFEITOS DA ELETROESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA À INTERVENÇÃO COGNITIVA NOS DEFECHOS FUNCIONAIS E CONGNITIVOS NOS ESTÁGIOS LEVE E MODERADO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: um estudo piloto randomizado e placebo-controlado.

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) elaborado como requisito parcial para conclusão do Curso de Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba

Aprovado em 20/06/2022

ORIENTADORA:



Profa. Dra. Suellen Marinho dos Santos Andrade
(Departamento de Fisioterapia - UFPB)

BANCA EXAMINADORA:



Profa. Dra. Valéria Mayaly Alves de Oliveira
Departamento de Fisioterapia – UFPB (Membro Interno)



Profa. Dra. Eliane Araújo de Oliveira
Departamento de Fisioterapia - UFPB (Membro Externo)

JOÃO PESSOA

2022

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à Deus, por ser a luz
que ilumina e conduz a minha jornada.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à Deus, meu pai amado, por renovar as minhas forças todos os dias, e me tornar capaz de enfrentar qualquer desafio.

Aos meus queridos e incríveis pais, Surama e Edjean Queiroz, por me regarem com muito amor, pelas orações, por todo apoio e dedicação direcionada a mim, minha eterna gratidão. Vocês são a minha fonte de coragem.

Aos meus irmãos, Maria Heloísa e Edvaldo Neto, companheiros de crescimento, que trouxeram alegria e leveza aos meus dias difíceis. Também gostaria de destacar minha gratidão à Heloísa, por ter suportado meus incontáveis “aperreios”, e mesmo atarefada, me ajudado de bom grado durante a construção deste trabalho.

À minha professora orientadora, e também amiga, Suellen Andrade, pelo acolhimento, confiança, incentivo e apoio constante durante toda a minha trajetória até aqui. Minha eterna gratidão por ter me apresentado o mundo da Neurociência e por todo conhecimento que já compartilhou comigo.

Às minhas amigas Ana Catarine, Larissa e Elidianne. Grata à Ana por confiar tanto em mim, à Eli por incontáveis vezes reservar tempo para tirar minhas dúvidas, e à Larissa, por compartilhar da mesma ansiedade e me dar o suporte emocional e ajuda que eu precisava.

À toda equipe de pesquisadores do Laboratório de Estudos em Envelhecimento e Neurociências, por todo empenho dedicado ao projeto do NEUROAD. Sem eles nada disso teria sido possível.

À professora Eliane Araújo e Valéria Mayaly, que formam esta banca, por me proporcionarem a honra de passar por sua avaliação. Desde já sou grata pelo tempo disposto e por cada impressão e sugestão.

E em especial a todos os pacientes e familiares, que confiaram na equipe e se dispuseram a participar da pesquisa, meus sinceros votos de gratidão.

“Foi o tempo que dedicaste à tua rosa que a fez tão importante.”

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa caracterizada pelo declínio progressivo de habilidades cognitivas, funcionais e comportamentais. Diante da falta de eficácia do tratamento medicamentoso, terapias não-farmacológicas, como a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) e a Intervenção Cognitiva (IC), emergem como promissoras alternativas para a atenuação do quadro sintomatológico. Dessa forma, o presente estudo objetivou investigar os efeitos de um tratamento combinado com ETCC e IC nos desfechos funcionais e cognitivos, por meio da Avaliação da Incapacidade para a Demência (DAD) e do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), nos estágios leve e moderado da DA, separadamente. Trata-se, portanto, de um estudo piloto, ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, em que os pacientes com DA foram submetidos a protocolos de tratamento diferentes, a depender do estágio da doença. Ambos foram divididos e alocados em dois grupos: ETCC ativa anódica + IC e ETCC simulada + IC. Para os pacientes com DA leve, a intervenção foi realizada em 3 sessões semanais, totalizando 24 sessões, enquanto que para os pacientes com DA moderada, foram realizadas 2 sessões semanais, totalizando 16 sessões. Os participantes foram estimulados nas áreas mais acometidas pela DA: F3, F4, F5, CP5; P3 e P4, do Sistema Internacional 10/20 do EEG. Os resultados encontrados mostraram mudanças significativas no DAD dos pacientes com DA moderada submetidos à ETCC ativa + IC ($p < .0001$) e na ETCC placebo + IC ($p < .0001$), bem como melhora significativa no MEEM para o grupo ativo ($p < .0001$). Entretanto, nenhum efeito significativo foi encontrado nos pacientes com DA leve. Diante disso, observa-se que a ETCC + IC foi capaz de melhorar a funcionalidade e cognição de pacientes com DA moderada. Visto que este trabalho se trata de um estudo piloto, embora promissores, esses efeitos devem ser interpretados com cautela, necessitando de maiores investigações com uma maior tamanho amostral.

Palavras-chaves: Doença de Alzheimer; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Intervenção Cognitiva; Funcionalidade; Cognição.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas dos participantes

Tabela 2 - Efeito do tratamento da ETCC + IC sobre as escalas utilizadas (médias)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Desenho do estudo

Figura 2 - Protocolos de intervenção para grupo de pacientes com CDR-1 (DA leve)

Figura 3 - Protocolos de intervenção para grupo de pacientes com CDR-2 (DA moderado)

Figura 4 – Fluxograma dos pacientes

Figura 5 - Medida de impacto na funcionalidade por grupo antes e após o tratamento

Figura 6 - Medida de impacto na função cognitiva global por grupo antes e após o tratamento

LISTA DE SIGLAS, ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

ABRAz - Associação Brasileira de Alzheimer regional

CDR - Clinical Dementia Rating

CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials

DA – Doença de Alzheimer

DAD - Avaliação da Incapacidade para demência

ETCC -Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

HUWL - Hospital Universitário Lauro Wanderley

IC - Intervenção Cognitiva

NINCDS-ADRDA - The Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Criteria

NMDA - N-metil-D-aspartato

MEEM – Mini Exame do Estado Mental

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 METODOLOGIA	14
3.1 DESENHO DE ESTUDO	14
3.2 PARTICIPANTES E ASPECTOS ÉTICOS	16
3.2.1 Critérios de inclusão	16
3.2.2 Critérios de exclusão	16
3.2.3 Randomização e cegamento	17
3.2.4 Atrito e aderência	17
3.3 MEDIDAS DE AVALIAÇÃO	18
3.4 PROCEDIMENTOS DE INTERVENÇÃO	18
3.4.1 Neuroestimulação com ETCC	18
3.4.2 Treino Cognitivo	21
3.4.3 Efeitos Adversos e Segurança	21
3.5 ANÁLISE DOS DADOS	22
4 RESULTADOS	22
5 DISCUSSÃO	27
6 CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS	30
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	34
ANEXO A – SISTEMA INTERNACIONAL 10 X 20 DO EEG	37
ANEXO B – AVALIAÇÃO DA INCAPACIDADE FUNCIONAL NA DEMÊNCIA (DAD)	38
ANEXO C – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)	40

1 INTRODUÇÃO

Dentre as consequências do fenômeno de envelhecimento populacional, a epidemia da demência destaca-se como um problema emergente para a saúde pública (PRINCE *et al.*, 2013). Segundo a Organização Mundial da Saúde (2017), estima-se que até 2050 a prevalência dessa síndrome na população mundial alcance os 152 milhões de casos. Tal condição, caracteriza-se pelo seu caráter degenerativo, com alterações neuropatológicas e bioquímicas capazes de desencadear uma progressiva deterioração de domínios cerebrais (BOGGIO *et al.*, 2011).

Dentre suas causas, ressalta-se a Doença de Alzheimer (DA) como a mais comum, sendo essa responsável por 60% a 80% dos casos. Apesar de seu mecanismo fisiopatológico ainda não estar totalmente esclarecido, duas alterações são marcantes na DA: a presença de placas beta-amilóides e de emaranhados neurofibrilares de proteína Tau, implicados no quadro de neurodegeneração, envolvendo morte celular, neuroinflamação e atrofia cerebral (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2020; SENGOKU, 2020).

Nessa patologia, à medida que as células nervosas são danificadas, o cérebro do paciente não consegue mais compensar as alterações produzidas, desencadeando o aparecimento dos primeiros sintomas, e, posteriormente, danos celulares que se estendem às outras partes do cérebro. Destaca-se, assim, que a expressão clínica da doença é predita pelas regiões cerebrais acometidas pela perda neuronal. Dessa maneira, o quadro clínico de pacientes com DA evolui de sinais sutis de declínio cognitivo, para prejuízo cognitivo relevante, com aparecimento de sintomas neuropsiquiátricos (SNP) e, mais tarde, comprometimento de funções corporais básicas (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2019). Como consequência, tais alterações culminam com a perda gradual da autonomia e independência para realizar suas atividades de rotina (BUSCHERT; BOKDE; HAMPEL, 2010).

Quando manifestada, o *continuum* dessa patologia apresenta três estágios, sendo esses leve, moderado e grave. No estágio leve os pacientes conseguem realizar muitas atividades de forma independente, apresentam perda de memória episódica e dificuldade na aquisição de novas tarefas. Já no estágio moderado, os domínios da comunicação e funcionalidade para realizar atividades cotidianas são afetadas, aparecendo aqui também as alterações na personalidade e no comportamento. Por fim, no estágio grave da doença, o indivíduo

encontra-se bastante dependente de um cuidador para realização das atividades de vida diária (AVDs), necessitando assim de um cuidado em tempo integral. É importante ressaltar que a velocidade com que um o paciente progride do estágio leve para o moderado varia entre os indivíduos (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2020; MADUREIRA *et al.*, 2018; TALMELLI *et al.*, 2013).

Atualmente, o tratamento farmacológico, que inclui inibidores da colinesterase e antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), corresponde a principal terapêutica para alívio dos sintomas. Entretanto, além dos altos custos, os benefícios não são sustentados, promovem eficácia moderada e envolvem efeitos colaterais graves (MASSOUD; LÉGER, 2011; QIN *et al.*, 2019; VENTURA *et al.*, 2010). Nesse cenário, ensaios clínicos envolvendo terapias não farmacológicas têm demonstrado efeitos promissores sobre o quadro sintomatológico da doença. Dentre as abordagens, estão a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) e a Intervenção Cognitiva (IC) (BOGGIO *et al.*, 2012; COTELLI *et al.*, 2014; FERNÁNDEZ-CALVO *et al.*, 2015).

A terapêutica com ETCC tem sido investigada em muitos estudos com pacientes com doenças neuropsiquiátricas, tais como doença de Parkinson (DORUK *et al.*, 2014; SCHOELLMANN *et al.*, 2019), depressão (LIN *et al.*, 2021; LOO *et al.*, 2018), acidente vascular cerebral (BORNHEIM *et al.*, 2020; ELSNER *et al.*, 2016), epilepsia (TEKTURK *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2020), e na própria DA, nos estágios leve e moderado da doença (BOGGIO *et al.*, 2012; BYSTAD *et al.*, 2016; COTELLI *et al.*, 2014; FERRUCCI *et al.*, 2008; IM *et al.*, 2019; KHEDR *et al.*, 2014, 2019; RONCERO *et al.*, 2017; SUEMOTO *et al.*, 2014).

Essa terapêutica consiste em uma modalidade da neuroestimulação não invasiva, que funciona por meio da indução de uma corrente elétrica de baixa intensidade (1 - 2 mA), fluxo direto e contínuo, sobre as áreas corticais de interesse, a partir do posicionamento de um par de eletrodos de polaridades opostas sobre o escalpo do paciente. A nível neuronal, o mecanismo de ação primário da ETCC consiste na alteração da excitabilidade cortical por meio da modulação do potencial de repouso da membrana do neurônio. A depender da polaridade da corrente, a polarização somática, que ocorre abaixo do limiar para geração de potencial de ação, pode se direcionar para uma despolarização ou hiperpolarização (BIKSON *et al.*, 2019; NITSCHKE; PAULUS, 2011; STAGG; ANTAL; NITSCHKE, 2018).

A aplicação de uma corrente elétrica anódica (carga positiva), resulta em uma despolarização sublimiar da célula nervosa, de tal forma a favorecer um aumento da excitabilidade neuronal do córtex subjacente. Em contraposição, a estimulação catódica (carga negativa), hiperpolariza os potenciais de membrana, reduzindo a excitabilidade cortical (BRUNONI *et al.*, 2012; NITSCHKE *et al.*, 2003). Essa polarização das membranas celulares permanecem mesmo durante a atividade neuronal gerada pelo treinamento de uma tarefa no período de aplicação da corrente. Assim, proporcionando mudanças na forma como os neurônios processam as informações relacionadas à essa tarefa, bem como sua propensão à plasticidade (BIKSON *et al.*, 2019).

Além dos efeitos agudos supracitados, a corrente da ETCC desencadeia efeitos neuroplásticos, capazes de gerar mudanças duradouras na excitabilidade cortical. Por meio da modificação do microambiente sináptico, com alterações na atividade de receptores glutamatérgicos e GABAérgicos, a ETCC favorece efeitos moduladores na taxa de disparo, tempo e eficácia sináptica, compartilhando os mecanismos moleculares do potencial de longa duração (LTP) e potencial de longa depressão (LTD) (BIKSON *et al.*, 2019).

A plasticidade cerebral também é um dos mecanismos que fundamentam a aplicação de programas de IC. O emprego dessa terapêutica envolve um conjunto de tarefas-padrão que abrangem diversas funções mentais, com variações no nível de dificuldade, para estimulação de aspectos cognitivos específicos, tais como memória, atenção e funções executivas (CLARE; WOODS, 2003). As intervenções utilizadas são diversas, e orientadas segundo a necessidade do paciente, podendo abranger a utilização de elementos simples como papel e lápis ou de abordagens informatizadas, com terapias em grupo ou individuais (FERNÁNDEZ-CALVO *et al.*, 2011).

Estudos indicam que abordagens multimodais, podem otimizar o tratamento de doenças neuropsiquiátricas (SATHAPPAN; LUBER; LISANBY, 2019). Nesse contexto, a associação entre ETCC e IC têm sido exploradas visando a otimização dos benefícios para esses pacientes (ANDRADE *et al.*, 2018; COTELLI *et al.*, 2014). Entretanto, diante das diferenças no nível de acometimento nesses dois estágios da doença, ainda se fazem escassos estudos analisando o uso combinado dessas intervenções nesses dois estágios da DA, de forma isolada. Dessa forma, o presente estudo propõe avaliar os efeitos da ETCC combinada a IC sobre a performance funcional e cognitiva de dois diferentes estágios dessa patologia, na DA leve e moderada.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos da terapia combinada com ETCC e IC no quadro sintomatológico de dois diferentes estágios da DA.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Caracterizar os aspectos demográficos dos participantes do estudo;
- b. Investigar se a terapia simultânea com ETCC e IC desencadeia benefícios sobre a funcionalidade de pacientes com DA leve e com DA moderada;
- c. Avaliar se a ETCC associada à IC é capaz de produzir efeitos sobre a função cognitiva na DA leve e na DA moderada.

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DE ESTUDO

O presente estudo trata-se de um ensaio clínico piloto, placebo-controlado, duplo-cego e randomizado, em pacientes com provável DA, no estágio leve e moderado da doença. Para seu desenvolvimento, seguiu-se as diretrizes Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) (MOHER *et al.*, 2012), sendo o estudo registrado em Plataforma Internacional de ensaios clínicos e disponibilizado publicamente em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02772185>.

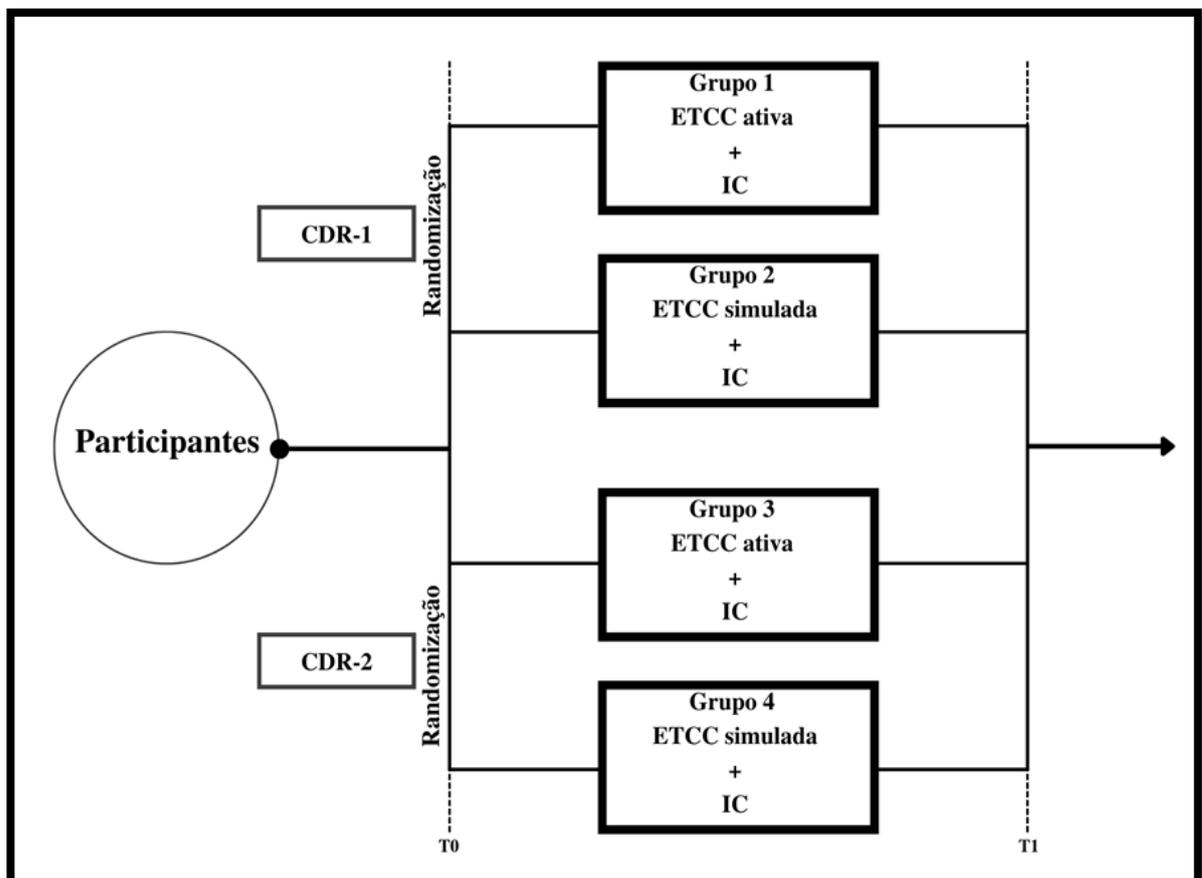
Primeiramente, os participantes foram separados em dois grupos, de acordo com o Clinical Dementia Rating (CDR), o qual corresponde ao estadiamento clínico da doença, sendo assim divididos em CDR-1 (pacientes no estágio leve da DA) e em CDR-2 (pacientes no estágio moderado da DA). Em seguida, todos passaram por uma avaliação na linha de base (T0) da funcionalidade e da cognição. Posteriormente, foram alocados aleatoriamente para os grupos ETCC ativa + IC e ETCC simulada + IC. O protocolo utilizado no presente estudo foi previamente publicado no estudo de Andrade *et al.* (2018).

Visto que a neurofisiologia de ambos os estágios da DA diferem, o protocolo de ambos os grupos foram diferentes. Assim, para os participantes com DA no estágio leve, o

protocolo de intervenção foi realizado três vezes por semana, em dias alternados, totalizando 24 sessões, no período de 8 semanas. Em contrapartida, uma vez que os pacientes com DA no estágio moderado apresentam maior comprometimento, a dinâmica de coleta implica em maiores dificuldades desses pacientes e suas famílias para deslocamento até o laboratório, assim como em maior sobrecarga sobre seus cuidadores. Assim, o protocolo seguiu um menor número de sessões, a fim de evitar uma perda amostral e maiores impactos sobre o nível de sobrecarga dos cuidadores. Dessa maneira, o protocolo de intervenção no estágio moderado da DA consistiu no tratamento sendo realizado apenas duas vezes por semana, em dias alternados, totalizando 16 sessões, no período de 8 semanas. Todos os desfechos tiveram sua reavaliação realizada após o período de intervenção (T1) (Figura 1).

Por questões éticas, posteriormente ao tratamento, foi realizado um *crossover*, a fim de propor aos participantes que receberam a estimulação simulada, a oportunidade de receber o protocolo ativo do estudo, com mesmo período e parâmetros de intervenção previstos para o grupo ativo.

Figura 1 - Desenho do estudo



3.2 PARTICIPANTES E ASPECTOS ÉTICOS

Um total de 44 pacientes com provável DA no estágio leve e moderado foram incluídos no presente estudo. Os participantes foram recrutados dos serviços de Geriatria e Neurologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HUWL) e da Associação Brasileira de Alzheimer Regional (ABRAZ Paraíba), centro de referência no atendimento da DA, ambos localizados em João Pessoa-PB. Todos os participantes assinaram de forma voluntária um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), devidamente elaborado de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que trata das diretrizes e normas de pesquisas envolvendo seres humanos. O protocolo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética, com número de protocolo de pesquisa de 44388015.7.0000.5188.

3.2.1 Critérios de inclusão

- Pacientes do sexo feminino e masculino;
- Faixa etária entre 55-85 anos;
- Diagnóstico de provável 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);
- Grau de comprometimento moderado, equivalente ao nível 1, segundo o Clinical Dementia Rating (CDR).
- Grau de comprometimento moderado, equivalente ao nível 2, segundo o Clinical Dementia Rating (CDR).

3.2.2 Critérios de exclusão

- Participantes com condições médicas instáveis;
- Portadores de implantes metálicos e marcapasso;
- Epilépticos;
- Usuários de drogas/álcool;
- Pacientes sob uso regular de hipnóticos e benzodiazepínicos até duas semanas antes do início do estudo;

- Pacientes sob uso de medicação com inibidores colinérgicos por mais que dois meses antes deste ensaio clínico.

3.2.3 Randomização e cegamento

No presente estudo, os participantes dos dois grupos de estadiamento (grupo CDR-1 e grupo CDR-2), foram subdivididos em dois grupos. No primeiro grupo, foi oferecido uma ETCC com corrente real, para 10 pacientes com CDR-1 e 12 pacientes com CDR-2; e no segundo grupo foi ofertado uma corrente simulada, para 10 pacientes com CDR-1 e 12 pacientes com CDR-2. Para ambos os grupos o treino cognitivo ocorreu de forma simultânea à estimulação. A distribuição desses participantes em um dos dois grupos ocorreu de forma aleatória, na proporção de 1:1, utilizando um gerador de números aleatórios por meio do programa de randomização online (www.random.org). O processo de alocação foi ocultada utilizando envelopes sequenciais numerados, opacos e lacrados.

A fim de manter o cegamento do estudo, os processos de randomização, alocação, avaliação, intervenção e análise dos dados foram realizados por pesquisadores independentes, não envolvidos nas demais etapas e sem conhecimento dos procedimentos um do outro. Entretanto, os pesquisadores responsáveis pela aplicação do tratamento, não eram cegos quanto ao tipo de intervenção (ativo ou placebo), caracterizando assim, o estudo como duplo-cego. O cegamento também se aplicou para os pacientes, que desconheciam o grupo de alocação a qual foram designados, bem como para seus cuidadores.

3.2.4 Atrito e aderência

O atrito ocorreu nas condições em que: a) participante faltou duas vezes consecutivas ou três vezes em dias alternados às sessões de tratamento; b) foi incapaz de completar o pós-teste; c) desenvolveu alguma condição que o incapacitou a continuar no estudo. Para evitar perdas na amostra, as estratégias de aderência utilizadas incluíam compensar até duas faltas de tratamento não consecutivas na semana seguinte; disponibilização de horários flexíveis para as sessões terapêuticas; e manutenção de contato com os participantes por meio de ligações telefônicas, reforçando os dias de avaliações e tratamento.

3.3 MEDIDAS DE AVALIAÇÃO

Todos os instrumentos utilizados para avaliação foram aplicados de forma presencial. Como desfecho primário, foi utilizado a Avaliação da Incapacidade para Demência (DAD) (Anexo B), a qual consiste em uma escala aplicada ao cuidador, que determina o grau de independência funcional do paciente com DA, por meio de 40 itens de desempenho ocupacional, relacionados às atividades básicas, instrumentais e de lazer. Quanto maior o escore nessa escala, maior o desempenho do paciente (GÉLINAS *et al.*, 1999).

Para o desfecho secundário, foi aplicado o Mini Exame do Estado Mental - Mini-Mental (MEEM) (Anexo C). Este trata-se de uma escala que abrange questões sobre memória recente e registro da memória imediata, orientação temporal e espacial, atenção, cálculo, linguagem - afasia, apraxia e habilidade construcional. A pontuação máxima para essa escala é de 30 pontos, em que quanto maior o valor do escore, melhor o desempenho (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975).

3.4 PROCEDIMENTOS DE INTERVENÇÃO

3.4.1 Neuroestimulação com ETCC

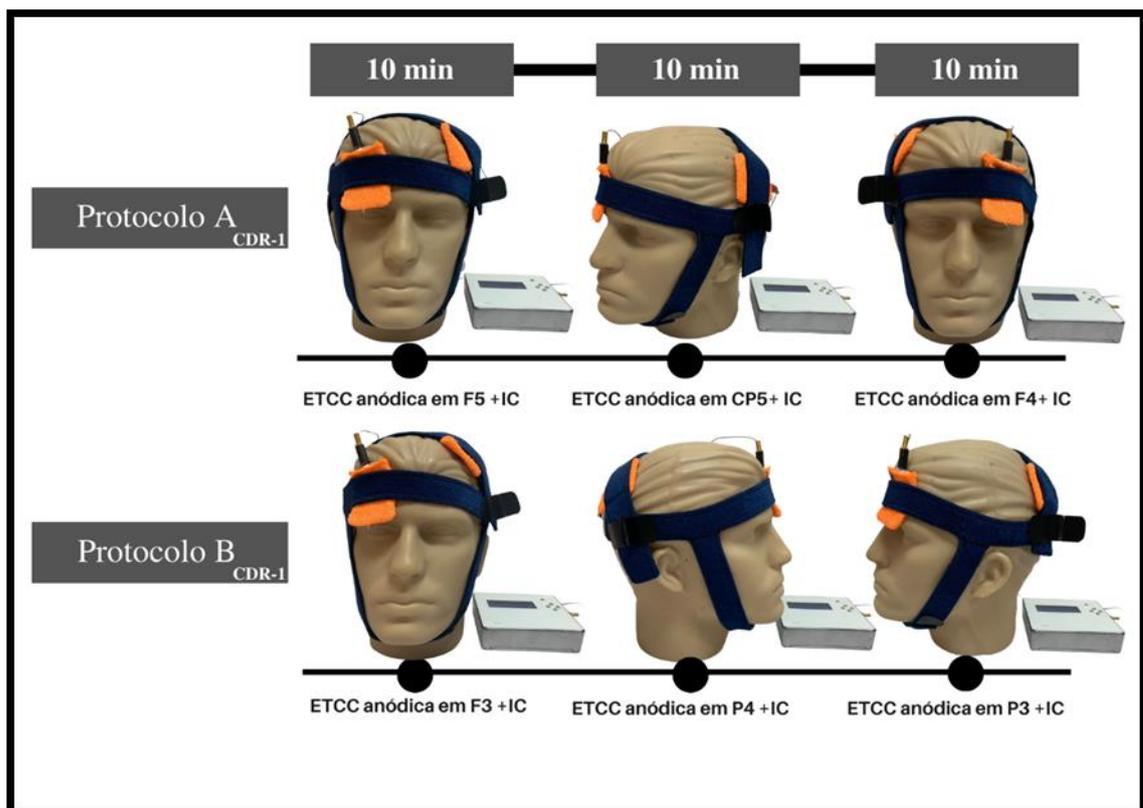
De acordo com estudos prévios, a corrente ativa será aplicada em seis regiões corticais afetadas pela DA, utilizando o Sistema de Classificação Internacional do EEG 10 x 20 (Anexo A). Estes locais representam centros primários envolvidos na manifestação dos sintomas clínicos da doença, incluindo o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e direito (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 o córtex de associação somatosensorial esquerdo e direito (P3 e P4, respectivamente), no lobo parietal, relacionado à orientação topográfica e espacial e praxia.

A corrente anódica da ETCC foi oferecida para as regiões corticais acima, de forma simultânea ao treino cognitivo específico direcionado para cada área. Todas as áreas não foram estimuladas em um mesmo dia, elas foram agrupadas de maneiras distintas a depender do estágio da doença. Para os pacientes com DA leve (CDR-1), as seis áreas foram subdivididas em: Protocolo A_{CDR-1} (F5, CP5 e F4) e Protocolo B_{CDR-1} (P3, P4 e F3) (Figura

2). Para os pacientes no estágio moderado da DA (CDR-2), a estimulação ocorreu na seguinte seqüência: protocolo A_{CDR-2} (F3 e CP5), protocolo B_{CDR-2} (F4 e P3), protocolo C_{CDR-2} (F3 e P4) e protocolo D_{CDR-2} (F4 e F5) (Figura 3). Em cada sessão era utilizado apenas um protocolo, e após o fim do último protocolo, a sessão seguinte reiniciava o seguimento com o protocolo A.

As diferenças nos parâmetros de estimulação entre os dois estágios também ocorreu quanto ao tempo de estimulação. Para os pacientes no estágio leve, cada ponto recebeu 10 minutos de aplicação da corrente, totalizando 30 minutos de sessão, enquanto que para o estágio moderado, o tempo total da sessão durou 20 minutos. Para fechamento do circuito, o eletrodo de referência permaneceu durante todas as sessões posicionado sobre a região supra-orbital contralateral.

Figura 2 - Protocolos de intervenção para grupo de pacientes com CDR-1 (DA no estágio leve)



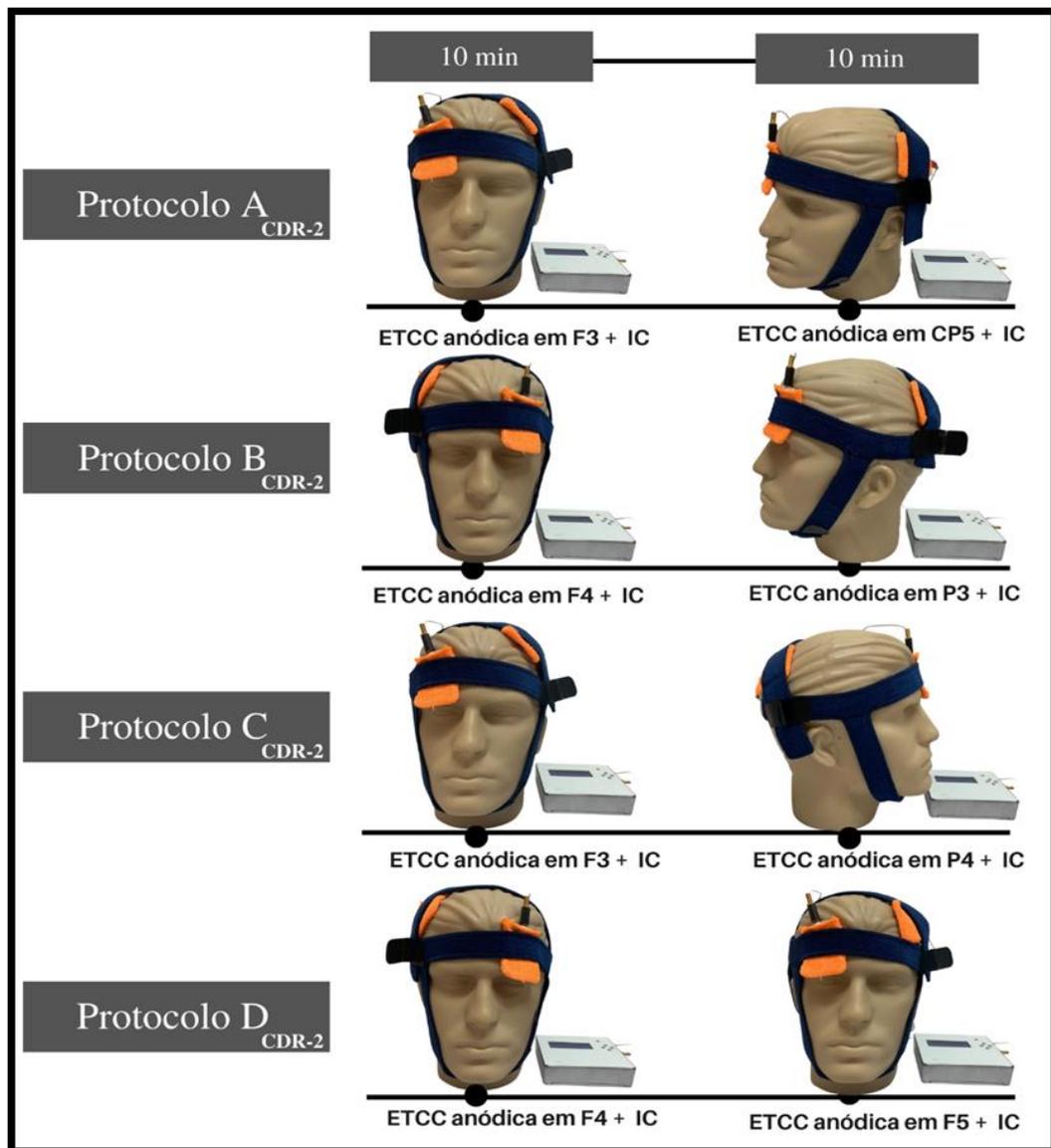
Fonte: Dados do Estudo (2022).

O dispositivo utilizado no experimento foi neuroestimulador TCT-Research, desenvolvido pela Trans Cranial Technologies, contendo o Kit com o neuroestimulador, esponjas, prendedores de borracha, eletrodos e cabos conectores. Os eletrodos utilizados

foram envoltos por esponjas de tamanho 5 x 5 cm e umedecidos com soro fisiológico (NaCl 0,9%). A intensidade de corrente empregada no estudo foi de 2 mA.

Para estimulação simulada, o protocolo de neuroestimulação ocorreu da mesma forma, contudo, o aparelho deixava de emitir a corrente após os 30 segundos iniciais do tempo de estimulação. Dessa forma, os efeitos da ETCC ativa, com leve sensação de formigamento e coceira, foram simulados no paciente, possibilitando a manutenção do cegamento para o tipo de estimulação (ativo ou simulada) empregado. Como esse período de estimulação é curto, não são induzidos efeitos clínicos.

Figura 3 - Protocolos de intervenção para grupo de pacientes com CDR-2 (DA no estágio moderado)



3.4.2 Treino Cognitivo

O protocolo de treino cognitivo foi planejado e aplicado por terapeutas ocupacionais, sendo neste emprego um conjunto de tarefas-padrão direcionadas às funções cognitivas específicas, objetivando o alcance de mudanças neurofisiológicas. A aplicação da IC ocorreu de forma simultânea à eletroestimulação, de maneira a abarcar as mesmas áreas estimuladas pela ETCC durante a sessão de tratamento (ANDRADE *et al.*, 2018). Assim, por exemplo, durante os 10 minutos de estimulação do ponto CP5, eram realizadas tarefas para a região de Wernick. Tal sistema se aplicou tanto para o grupo ativo como para o placebo. Nessa perspectiva, a IC ocorreu da seguinte maneira:

- ETCC em F5 (área de Broca): IC com abordagem orientada para a sintaxe e tarefas de gramática;
- ETCC em CP5 (área de Wernick): IC com abordagem orientada para a compreensão do significado lexical e categorização;
- ETCC em F3/ F4 (CPFDL): IC com abordagem orientada para a nomeação de ação e objetos, bem como tarefas de memória espacial (formas, cores e letras);
- ETCC em P3/P4 (Córtex de associação somatosensorial): IC com abordagem orientada para tarefas de atenção espacial (formas e letras).

3.4.3 Efeitos Adversos e Segurança

Visando garantir a segurança da terapia proposta, a cada sessão, era questionado aos pacientes se este havia experimentado algum efeito adverso como “formigamento”, “queimação”, “dor de cabeça”, “sonolência” e outros, sendo em seguida questionada qual a intensidade desta sensação (1 – nenhum, 2 – leve, 3 – moderada, 4 – forte), e se este efeito estaria relacionado com a estimulação, em uma escala Tipo Likert de 1 (nenhuma relação) a 5 (fortemente relacionado).

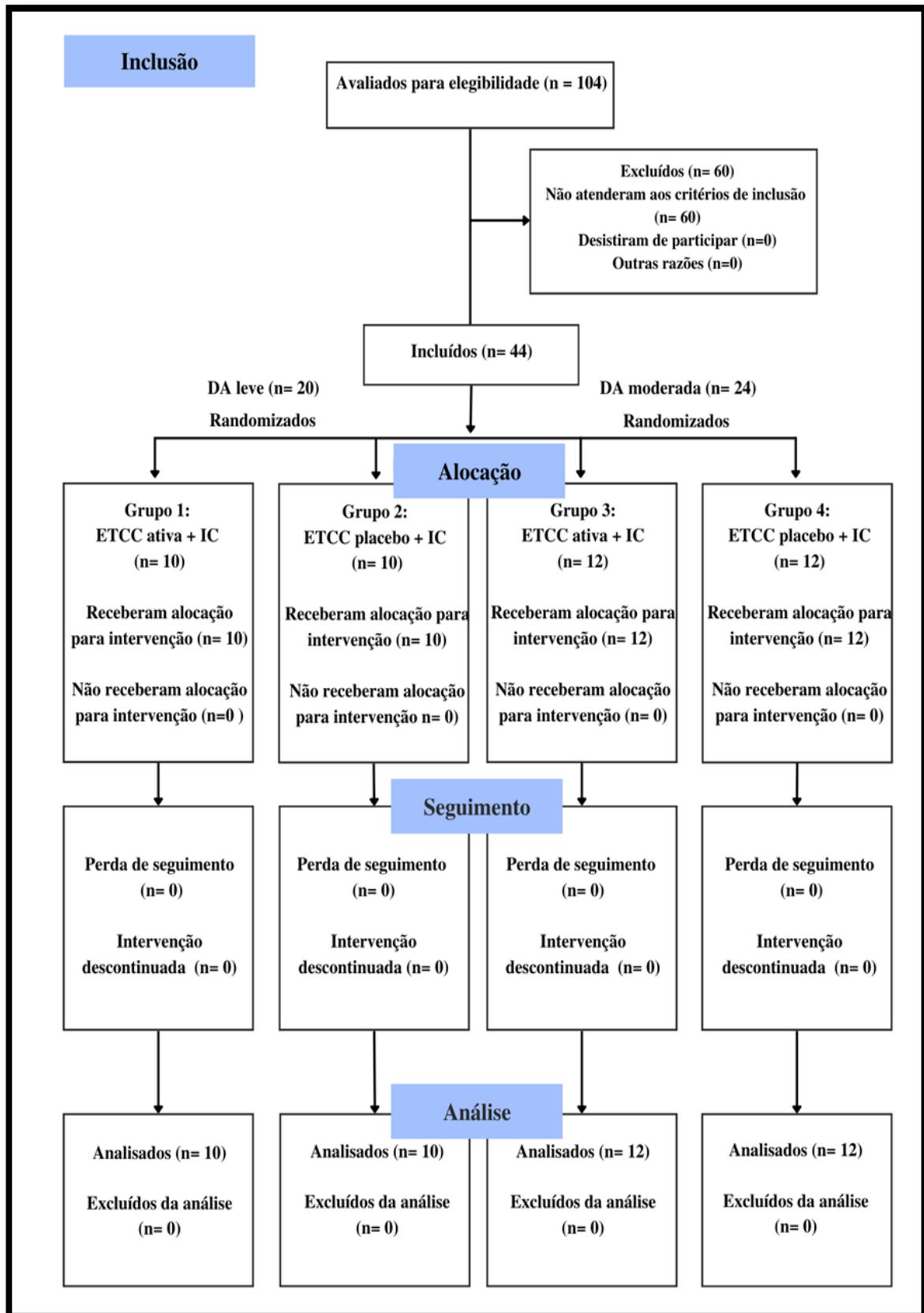
3.5 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados pelo presente estudo foram analisados utilizando o software GraphPad Prism versão 8.0.1. Para os dados demográficos foi realizada a estatística descritiva, enquanto que as medidas de eficácia do desfecho primário (escores do DAD) e secundário (escores do MEEM) foram analisadas por meio de uma ANOVA de três vias, utilizando o modelo de medidas repetidas. Dessa forma, o presente estudo envolveu um desenho fatorial, dividido em três fatores, “Tempo” (dois níveis: antes do tratamento - T0 e depois do tratamento - T1); “Grupo” (dois níveis: ETCC ativa + IC e ETCC placebo + IC) e “Nível de Estadiamento Clínico da Doença” (dois níveis: CDR-1 e CDR-2). Para correção do teste de múltiplas comparações, foi utilizado o teste de Bonferroni. O nível de significância foi estabelecido como $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

Foram recrutados 104 sujeitos com diagnóstico de provável DA, com 44 sendo incluídos no estudo, com base nos critérios de elegibilidade. Os sujeitos primeiramente foram divididos quanto ao estágio da DA em que se encontravam, e alocados aleatoriamente para dois diferentes grupos de intervenção, ETCC ativa + IC e ETCC placebo + IC. Dessa forma, dos 20 indivíduos com DA leve, 10 receberam estimulação ativa e 10 receberam estimulação placebo, enquanto que, dos 24 sujeitos com DA moderada, 12 foram alocados para o grupo ativo, e 12 para o grupo placebo. A disposição dos participantes do estudo é retratada no fluxograma CONSORT abaixo (Figura 4).

Figura 4 – Fluxograma dos participantes



Quanto aos dados demográficos, a média da idade dos participantes foi de $78,5 \pm 7,07$ anos. Dos 44 sujeitos incluídos, 32 (72,7%) pertenciam ao sexo feminino e 12 (27,3%) ao sexo masculino. As informações detalhadas desses dados dos quatro grupos são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas dos participantes

Características demográficas	Grupo 1 (CDR-1 – ETCC ativa)	Grupo 2 (CDR-1 ETCC simulada)	Grupo 3 (CDR-2 – ETCC ativa)	Grupo 4 (CDR-2 – ETCC simulada)
Feminino/ Masculino (n/%)	7 (70%) / 3 (30%)	8 (80%) / 2 (20%)	9 (75%) / 3 (25%)	8 (66,7%) / 4 (33,3%)
Idade em anos, média (DP)	77,3 (10,2)	77,7 (6,9)	79,2 (5,2)	79,5 (6,4)

Fonte: Dados do Estudo (2022).

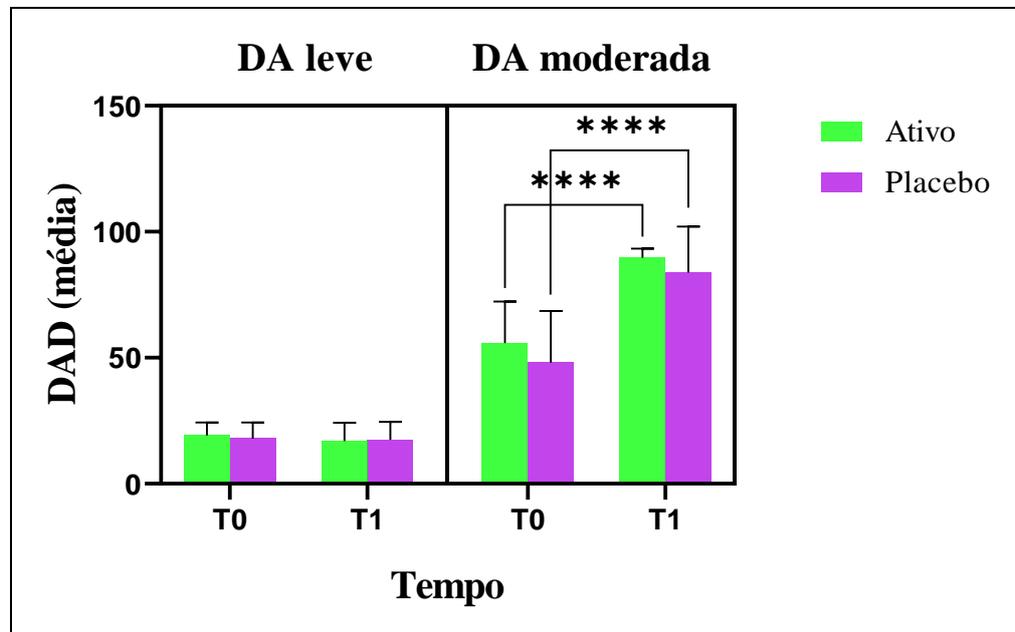
A partir da análise com ANOVA dos dados da escala DAD, confirmou-se que os pacientes de diferentes estágios, se apresentavam homogêneos em seus respectivos grupos, CDR-1 [IC95% (-17,10 – 19,70; $p > 0,99$) e CDR-2 [IC95% (-9,03 – 24,56); $p > 0,99$]. Entretanto, na comparação da linha de base entre os dois estágios, esses dois grupos de estadiamento se diferenciaram [F (1, 40) = 267,6; $p < 0,0001$]. A investigação revelou também que com base no tempo, os dois estágios se apresentaram diferentes [F (1, 40) = 66,39; $p < 0,0001$].

Por meio das comparações *post hoc*, verificou-se que o tratamento promoveu melhora significativa sobre as medidas de funcionalidade avaliados pelo DAD, apenas no grupo de DA moderada, como confirmado pelo gráfico reportado na Figura 5. Entretanto, essa diferença significativa de T0-T1 foi observada tanto nos grupos que receberam ETCC ativa + IC [IC95% (-44, 98 – -22,82); $p < 0,0001$], como na ETCC simulada + IC [IC95% (-46 – -24,62); $p < 0,0001$]. O grupo composto de pacientes com DA leve, tanto ativo [IC95% (-9,84 – 14,44); $p > 0,99$], como simulado [IC95% (-11,64 – 12,64); $p > 0,99$], não apresentaram diferença significativa.

No tratamento de dados do MEEM, a análise também mostrou homogeneidade do grupo CDR-1 [IC95% (-4,8 – 4,2; $p > 0,99$) e CDR-2 [IC95% (-3,86 – 4,36); $p > 0,99$]. Em linha de base, esses dois grupos diferiram entre si [F (1, 40) = 23,78; $p < 0,0001$]. Na

investigação intergrupo com base no tempo, os dois estágios da doença se apresentaram diferentes [$F(1, 40) = 9,838$; $p < 0,0032$].

Figura 5 - Medida de impacto na funcionalidade por grupo antes e após o tratamento

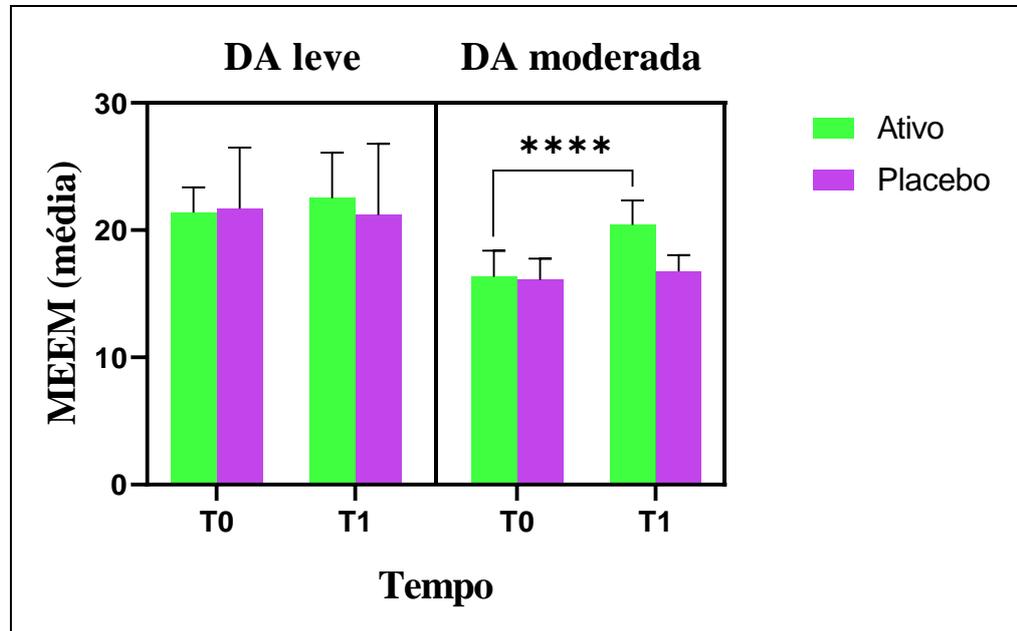


T0 – Linha de base; T1 – Pós-tratamento. Diferença estatisticamente significativa de $p < 0,0001$ representada pelo ****.

Fonte: Dados do Estudo (2022).

A análise post hoc destacou um aumento significativo nos escores dessa escala pós-tratamento com ETCC ativa, indicando uma melhora na função cognitiva global, apenas para os sujeitos com DA moderada [IC95% (-5,73 – -2,43); $p < 0,0001$], como representado graficamente pela Figura 6. Não houve mudanças significativas para o grupo placebo na DA moderada [IC95% (-2,32 – 0,98); $P > 0,99$]. Também não foram observadas diferenças significativas tanto para os pacientes com DA leve submetidos à ETCC ativa [IC95% (-2,9 – 0,7); $p = > 0,99$], como placebo [IC95% (-1,3 – 2,3; $p > 0,99$].

Figura 6 - Medida de impacto na função cognitiva global por grupo antes e após o tratamento



T0 – Linha de base; T1 – Pós-tratamento. Diferença estatisticamente significativa de $p < 0,0001$ representada pelo ****.

Fonte: Dados do Estudo (2022).

As médias obtidas nas escalas são sumarizadas na Tabela 2, onde observa-se o efeito do tratamento proposto para cada grupo de tipo de intervenção e estágio da doença. Como visto, as diferenças significativas foram encontradas nas medidas do DAD, tanto para ETCC ativa como para placebo, enquanto a ETCC ativa no MEEM promoveu mudança apenas para pacientes com DA moderada.

Tabela 2 – Efeito do tratamento da ETCC + IC sobre as escalas utilizadas (médias)

		DA leve			DA moderada		
		T0	T1	Dif.	T0	T1	Dif
DAD	Ativo	19,2	16,9	2,3	55,8	89,7	33,9*
	Placebo	17,9	17,4	0,5	48	83,8	35,8*

MEEM	Ativo	21,4	22,5	1,1	16,3	20,4	4,1*
	Placebo	21,7	21,2	0,5	16,1	16,7	0,6

T0 – Linha de base; T1 – Pós-tratamento. Dif - Diferença média: calculada subtraindo os valores pós tratamento dos da linha de base. Diferença estatisticamente significativa representada pelo *.

Fonte: Dados do Estudo (2022).

5 DISCUSSÃO

O *continuum* da DA envolve gradativo impacto no quadro sintomatológico dos pacientes, de forma correspondente às alterações neurofisiológicas progressivas de cada estágio da doença (BOGGIO *et al.*, 2011). Diante disso, foram propostos protocolos de tratamento diferentes (ETCC ativa e simulada) para dois diferentes grupos (DA com CDR-1 e CDR-2). Isto posto, é imperioso destacar que o objetivo do presente estudo não foi comparar a resposta terapêutica dos pacientes acometidos pela DA leve com pacientes no estágio moderado, mas de fato, apresentar a resposta clínica de um tratamento com ETCC combinada à IC nos pacientes com DA em dois estágios diferentes da doença.

Os achados da presente investigação salientam as diferenças de linha de base sobre os domínios cognitivos entre os dois estágios da doença, no qual os pacientes com DA moderada apresentaram-se com quadro sintomatológico mais agravado, com maior prejuízo observado pela média nos instrumentos em T0, em comparação com a DA leve. Essa informação corrobora para evidenciar a necessidade dos estudos considerarem as características distintas das redes neuronais nos dois estágios da doença, para o planejamento de protocolos de neuroestimulação. Isto justifica-se, uma vez que, com a progressão da doença, os pacientes são mais gravemente acometidos pela atrofia cerebral e por alterações na excitabilidade cortical. Dessa forma, tais alterações podem mudar a forma como a ETCC impacta a região cortical alvo (SABBAGH *et al.*, 2020).

Contudo, os resultados das nossas análises indicam que, de forma diferente do que se esperava, a ETCC ativa + IC não melhorou o quadro funcional, mensurado pela escala DAD, nos pacientes com DA leve, mas foi capaz de promover uma melhora significativa nos

pacientes com DA moderada. Contrasta-se ainda que esses benefícios também foram observados no grupo de pacientes submetidos a ETCC simulada + IC, o que pode ser explicado pela aplicação ativa da IC. Essa terapêutica é capaz de promover aumento da reserva cognitiva, relacionada com a capacidade do cérebro de melhor utilizar as redes cerebrais, possibilitando a realização de atividades cognitivas mesmo na presença do dano nervoso causado pela patologia (BUSCHERT; BOKDE; HAMPEL, 2010).

Ademais, é importante ressaltar que existe uma escassez de estudos utilizando medidas de funcionalidade em pacientes com DA moderada, após tratamentos com neuroestimulação. Na literatura, apenas Cotelli *et al.* (2014) avaliou esse desfecho após um protocolo de 10 sessões de ETCC anódica (2 mA; 25 min; sobre o CPFDL esquerdo – F3) associado ao treino cognitivo computadorizado. Entretanto, não foram encontradas mudanças funcionais significativas no grupo submetido à ETCC e IC ativos. Todavia, a análise amostral realizada pelos autores considerou os pacientes desses dois estágios da doença em um grupo único, dificultando a interpretação dos resultados da terapia de forma separada para a DA leve e moderada.

Corroborando com a falta de diferença significativa em nossos resultados funcionais nos pacientes com DA leve, o ensaio clínico piloto de Andrade (2018), empregou os mesmos parâmetros de tratamento utilizados pelo presente estudo, em quatro grupos pareados para comparar a intervenção ativa versus placebo, e não encontrou melhora funcional após ETCC ativa + IC ativa nesses pacientes. De fato, esse grupo apresentou uma piora significativa. Em contrapartida, o mesmo foi encontrado nos sujeitos submetidos as duas intervenções de forma simulada. Também foi verificado que o grupo que recebeu ETCC ativa + IC placebo, e o grupo com ETCC placebo + IC ativa, não apresentaram nem piora, nem melhora estatisticamente significativa. Apesar da falta de efeito significativa em ambos estudos, esses achados podem ser resultantes do pequeno tamanho amostral.

Quanto aos desfechos cognitivos mensurados pelo MEEM, apenas os pacientes com DA moderada submetidos ao protocolo ativo de neuroestimulação, apresentaram melhora significativa. Isto contrapõe os achados observados no trabalho de Suemoto *et al.* (2014), no qual foi investigado os efeitos cognitivos de um protocolo de 6 sessões com ETCC anódica (2 mA; 20 min; sobre o CPFDL esquerdo – F3) apenas em pacientes com DA moderada, não sendo encontrado resultados significativos. Essa diferença de resposta entre ambos estudos pode ter sido influenciada pelo nosso maior número de sessões, a associação da

neuroestimulação com à IC, bem como pelo fato de incluirmos no protocolo seis diferentes alvos corticais mais acometidos pela DA.

De maneira distinta ao que foi encontrado em nossas análises no grupo de participantes com DA leve, em Im *et al.* (2019), a ETCC ativa bi-hemisférica, administrada em domicílio todos os dias durante 6 meses (2 mA; 30 min; CPFDL - ânodo F3/cátodo F4) foi capaz de melhorar significativamente a performance cognitiva dos pacientes nesse estágio da doença, em comparação com o grupo que recebeu intervenção placebo.

Outros ensaios clínicos randomizados placebo-controlados também investigaram os efeitos da ETCC sobre a função cognitiva global, entretanto, as análises foram realizadas de forma conjunta, com pacientes com DA leve e moderada formando um único grupo a ser randomizado para a terapêutica ativa e placebo. Tal como encontrado nos ensaios clínicos de Khedr *et al.* (2019), que verificou melhoras sobre a cognição de pacientes com DA leve a moderada, após um protocolo de 10 sessões de ETCC anódica bi-hemisférica (2 mA; 20 min para cada hemisfério; lobo temporo-parietal -T3-P3 e T4-P4); e em Khedr *et al.* (2014), após ETCC anódica unilateral (2 mA; 24 min; CPFDL esquerdo – F3), em comparação com o grupo placebo. Todavia, no estudo conduzido por Boggio *et al.* (2012), não foi demonstrado mudanças significativas após 5 sessões de ETCC anódica bi-hemisférica (2 mA; 30 min; córtex temporal – T3 e T4).

A partir dos estudos citados acima, percebe-se que existe uma heterogeneidade dos ensaios clínicos disponíveis na literatura científica atual. Isso se diz respeito tanto no que se refere a parâmetros da aplicação da ETCC, como intensidade e duração da corrente, número e intervalo das sessões, e alvos corticais a serem estimulados; como também quanto às variações intersujeitos, tal como o nível de acometimento da doença no indivíduo.

Quanto aos aspectos de segurança avaliados, a ETCC demonstrou ser bem tolerada pelos pacientes, não apresentando efeitos colaterais significativos. Tal resultado corrobora com o é demonstrado na literatura (BOGGIO *et al.*, 2012; BYSTAD *et al.*, 2016; KHEDR *et al.*, 2019; SUEMOTO *et al.*, 2014), ajudando a fundamentar a segurança e tolerabilidade dessa terapêutica nesses pacientes.

Apesar dos achados, este trabalho apresenta algumas limitações, visto que não foi incluso em nossas análises a interferência de variáveis como o nível de escolaridade, doenças coexistentes e medicação. Dessa forma, os resultados aqui colocados devem ser interpretados com cautela. Estudos futuros devem incluir um número amostral maior, e levar em

consideração a variabilidade intra e intersujeito, tais como o estado da reserva cognitiva de cada indivíduo, como possíveis preditores de resposta à terapia neuromoduladora com ETCC. Assim, os resultados das pesquisas possibilitarão inferir com segurança o tamanho de efeito dessa terapêutica.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo buscou avaliar os efeitos de dois protocolos diferentes de ETCC combinada à IC, sobre os domínios cognitivos e funcionais de pacientes com DA em dois estágios diferentes da doença, analisados separadamente. Os resultados encontrados revelaram que a neuroestimulação é segura e tolerável em pacientes com DA, e quando combinada à IC, foi capaz de aumentar significativamente a performance funcional e cognitiva dos pacientes com DA moderada, porém, não induzindo efeitos significativos sobre pacientes com DA leve.

Visto que este trabalho se trata de um estudo piloto, embora promissores, esses efeitos devem ser interpretados com cautela. Diante disso, faz-se necessário maiores investigações, com protocolos padronizados, que levem em consideração as características intra e intersujeito para controlar as variáveis preditoras de resposta à essa terapêutica.

REFERÊNCIAS

- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 11, n. 3, p. 332–384, 2015.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 15, n. 3, p. 321–387, 2019.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **2020 Alzheimer's disease facts and figures - 2020 - Alzheimer's & Dementia - Wiley Online Library**. Disponível em: <<https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12068>>. Acesso em: 22 abr. 2022.
- ANDRADE, S. M. et al. Neurostimulation Combined With Cognitive Intervention in Alzheimer's Disease (NeuroAD): Study Protocol of Double-Blind, Randomized, Factorial Clinical Trial. **Front. Aging Neurosci**, v. 10, p. 334, 2018.
- ASSOCIATION, A. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 15, n. 3, p. 321–387, 2019.

BIKSON, M. et al. Mechanisms of Acute and After Effects of Transcranial Direct Current Stimulation. Em: KNOTKOVA, H. et al. (Eds.). **Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation: Principles, Procedures and Applications**. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 81–113.

BOGGIO, P. S. et al. Non-invasive brain stimulation to assess and modulate neuroplasticity in Alzheimer's disease. **Neuropsychological Rehabilitation**, v. 21, n. 5, p. 703–716, out. 2011.

BOGGIO, P. S. et al. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. **Brain Stimulation**, v. 5, n. 3, p. 223–230, jul. 2012.

BORNHEIM, S. et al. Transcranial direct current stimulation associated with physical-therapy in acute stroke patients - A randomized, triple blind, sham-controlled study. **Brain Stimulation**, v. 13, n. 2, p. 329–336, abr. 2020.

BRUNONI, A. R. et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. **Brain Stimulation**, v. 5, n. 3, p. 175–195, jul. 2012.

BUSCHERT, V.; BOKDE, A. L. W.; HAMPEL, H. Cognitive intervention in Alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 6, p. 517–508, 2010.

BYSTAD, M. et al. Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. **Alzheimer's research & therapy**, v. 8, p. 7–1, 2016.

CLARE, L.; WOODS, B. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2003.

COTELLI, M. et al. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. **Front. Aging Neurosci**, v. 6, p. 38, 2014.

DORUK, D. et al. Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. **Neuroscience Letters**, v. 582, p. 27–31, 17 out. 2014.

ELSNER, B. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 3, p. CD009645, 21 mar. 2016.

FERNÁNDEZ-CALVO, B. et al. [Efficacy of cognitive training programs based on new software technologies in patients with Alzheimer-type dementia.]. **Psicothema**, v. 23, n. 1, p. 44–50, 2011.

FERNÁNDEZ-CALVO, B. et al. Effect of unawareness on rehabilitation outcome in a randomised controlled trial of multicomponente intervention for patients with mild Alzheimer's disease. **Neuropsychological Rehabilitation**, v. 25, p. 477–448, 2015.

FERRUCCI, R. et al. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. **Neurology**, v. 71, n. 7, p. 493–498, 12 ago. 2008.

- FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. Mini-estado mental”: um método prático para classificar o estado cognitivo de pacientes para o clínico. **Journal of Psychiatric Research**, v. 198, n. 189, 1975.
- GÉLINAS, I. et al. Development of a functional measure for persons with Alzheimer’s disease: the disability assessment for dementia. **The American Journal of Occupational Therapy: Official Publication of the American Occupational Therapy Association**, v. 53, n. 5, p. 471–481, out. 1999.
- IM, J. J. et al. Effects of 6-month at-home transcranial direct current stimulation on cognition and cerebral glucose metabolism in Alzheimer’s disease. **Brain Stimulation**, v. 12, n. 5, p. 1222–1228, out. 2019.
- KHEDR, E. M. et al. 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**, v. 6, p. 275, 2014.
- KHEDR, E. M. et al. Therapeutic Role of Transcranial Direct Current Stimulation in Alzheimer Disease Patients: Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 33, n. 5, p. 384–394, 1 maio 2019.
- LIN, Y.-Y. et al. Efficacy and neurophysiological predictors of treatment response of adjunct bifrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) in treating unipolar and bipolar depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 280, n. Pt A, p. 295–304, 1 fev. 2021.
- LOO, C. K. et al. International randomized-controlled trial of transcranial Direct Current Stimulation in depression. **Brain Stimulation**, v. 11, n. 1, p. 125–133, 1 jan. 2018.
- MADUREIRA, B. G. et al. Efeitos de programas de reabilitação multidisciplinar no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 26, p. 222–232, jun. 2018.
- MASSOUD, F.; LÉGER, G. C. Pharmacological Treatment of Alzheimer Disease. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 56, n. 10, p. 579–588, 1 out. 2011.
- MOHER, D. et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **International Journal of Surgery (London, England)**, v. 10, n. 1, p. 28–55, 2012.
- NITSCHKE, M. A. et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. **Supplements to Clinical neurophysiology**, v. 56, p. 255–276, 2003.
- NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Transcranial direct current stimulation – update 2011. **Restorative Neurology and Neuroscience**, v. 29, n. 6, p. 463–492, 1 jan. 2011.
- QIN, L.-H. et al. Spore powder of *Ganoderma lucidum* for Alzheimer’s disease: A protocol for systematic review. **Medicine**, v. 98, n. 5, p. e14382, fev. 2019.
- RONCERO, C. et al. Inferior parietal transcranial direct current stimulation with training improves cognition in amnestic Alzheimer’s disease and frontotemporal dementia. **Alzheimers Dement**, v. 3, p. 253–247, 2017.

SATHAPPAN, A. V.; LUBER, B. M.; LISANBY, S. H. The Dynamic Duo: Combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 89, p. 347–360, 8 mar. 2019.

SCHOELLMANN, A. et al. Anodal tDCS modulates cortical activity and synchronization in Parkinson's disease depending on motor processing. **NeuroImage. Clinical**, v. 22, p. 101689, 2019.

SENGOKU, R. Aging and Alzheimer's disease pathology. **Neuropathology**, v. 40, n. 1, p. 22–29, 2020.

STAGG, C. J.; ANTAL, A.; NITSCHKE, M. A. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. **The Journal of ECT**, v. 34, n. 3, p. 144–152, set. 2018.

SUEMOTO, C. K. et al. Effects of a non-focal plasticity protocol on apathy in moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. **Brain stimulation**, v. 7, p. 313–308, 2014.

TALMELLI, L. F. DA S. et al. Doença de Alzheimer: declínio funcional e estágio da demência. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, p. 219–225, 2013.

TEKTURK, P. et al. The effect of transcranial direct current stimulation on seizure frequency of patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 149, p. 27–32, 1 out. 2016.

VENTURA, A. L. M. et al. Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 37, p. 66–72, 2010.

YANG, D. et al. Transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in patients with refractory focal epilepsy: A randomized, double-blind, sham-controlled, and three-arm parallel multicenter study. **Brain Stimulation**, v. 13, n. 1, p. 109–116, fev. 2020.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



Universidade Federal da Paraíba

Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes

Departamento de Psicologia

Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento
(PPGNeC)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

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

PROCEDIMENTOS: Inicialmente, serão levantadas informações demográficas (idade, sexo, escolaridade, entre outras) e clínicas (comprometimentos físicos e psicológicos, uso de medicação, entre outras). Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa com um novo aparelho que existe para a

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

POSSIBILIDADE DE SEGUIMENTO: Se você tiver apresentado melhora clínica com corrente real, será convidado a permanecer na pesquisa, recebendo estimulação ativa por 12 meses. A corrente será aplicada durante 05 dias seguidos, por 20 minutos, a cada 02 meses. Também serão aplicados os mesmos testes cognitivos explicados acima após as 05 sessões periódicas de estimulação até o término do período (01 ano). Desta forma, objetivamos realizar um acompanhamento de sua evolução por um período mais longo de tempo. Caso você tenha conseguido melhorar clinicamente, sem ter recebido estimulação ativa, você será dispensado para tratamento em outros serviços de reabilitação, pois este é um indicativo de que, para você, não foi necessária a aplicação de corrente real para que o benefício cognitivo fosse gerado, não existindo justificativa de lhe submeter a sessões com esta corrente por um ano.

RISCOS E BENEFÍCIOS: Este aparelho gera uma corrente de intensidade muito baixa (2 mA), quase não se percebe, e essa corrente é dirigida para o seu cérebro através de duas esponjas úmidas que facilitam a passagem da corrente elétrica. Portanto, esse aparelho funciona como se fosse uma grande pilha. A corrente que passará sobre essas esponjas e pela sua cabeça será extremamente baixa. Para você ter uma ideia: essa corrente é centena de vezes mais baixa do que a corrente que passa nas tomadas em sua casa ou ainda a intensidade dessa corrente é mesma que aquela gerada por 4 pilhas pequenas. Portanto, você será submetido a uma corrente semelhante a 4 pilhas pequenas por 20 minutos. Dessa forma, a pesquisa traz riscos mínimos, pois você poderá sentir um leve formigamento no local em que as esponjas encostam no seu couro cabeludo. Este procedimento já é utilizado há algum tempo em vários países. As queixas mais frequentes dos pacientes que já utilizaram este tratamento são formigamento no local de aplicação da estimulação e leve sonolência durante a aplicação. As pesquisas mostram que não existe risco de qualquer dano cerebral. Além disso, participar das avaliações e reavaliações pode trazer um desconforto transitório por ter que responder a muitas perguntas. Mesmo assim, você poderá desistir em qualquer momento de participar da pesquisa sem nenhuma penalidade. Com este estudo, buscamos ajudar as pessoas que sofrem da Doença de Alzheimer. A pesquisa tratará um grande benefício para o aprimoramento dos procedimentos de avaliação e intervenção, principalmente no que diz respeito aos possíveis benefícios no quadro cognitivo com o uso dessa ferramenta de neuroestimulação. Após o estudo, a equipe que lhe atendeu irão fornecer orientações de como maximizar suas habilidades motoras, funcionais e cognitivas que possam estar prejudicadas. O seu acompanhante/parente ou cuidador também será orientado sobre como poderá proceder para promover seu bem-estar e minimizar os desconfortos decorrentes da Doença de Alzheimer (como lhe ajudar no dia-a-dia, fazer atividades relacionadas à memória, como lembrar de fatos passados e recentes, dentre outras). Toda assistência oferecida aqui será gratuita e livre de ônus/custos para você.

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

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

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

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

Ou

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

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

Assinatura do Participante da Pesquisa

ou Responsável Legal

OBSERVAÇÃO: (em caso de analfabeto - acrescentar)

Assinatura da Testemunha

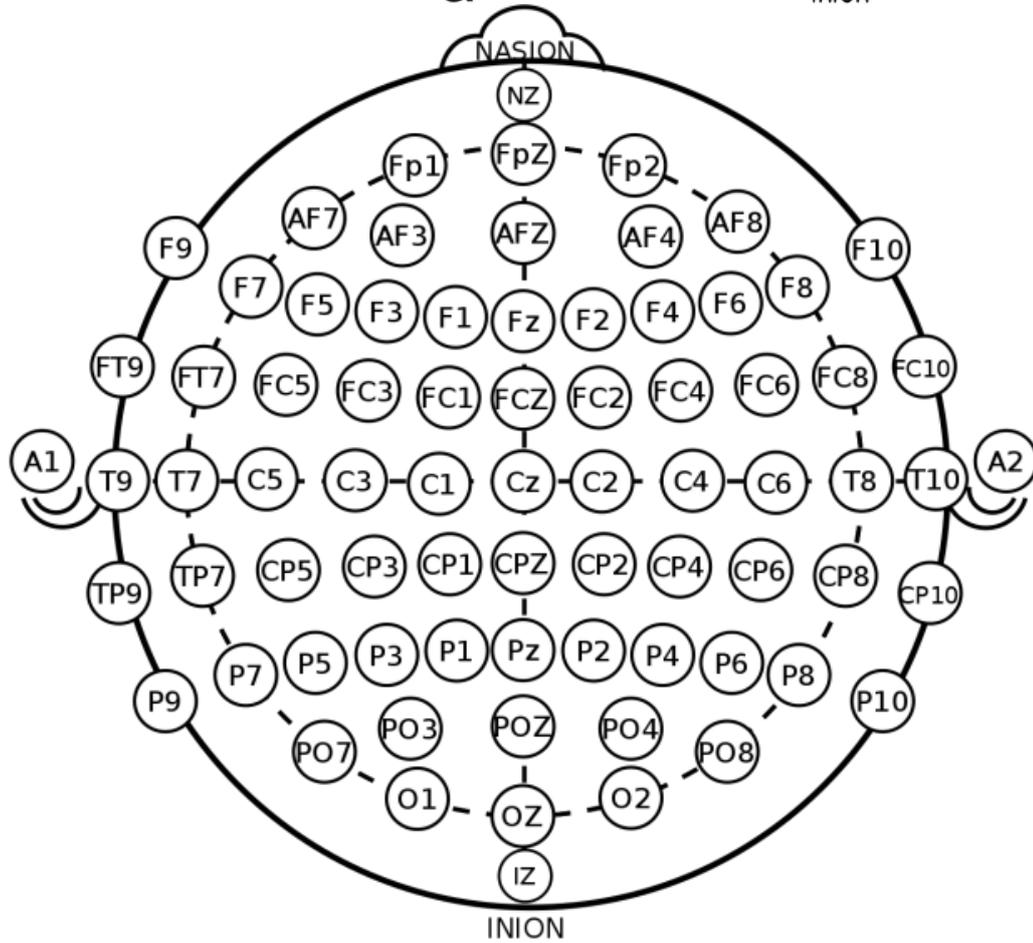
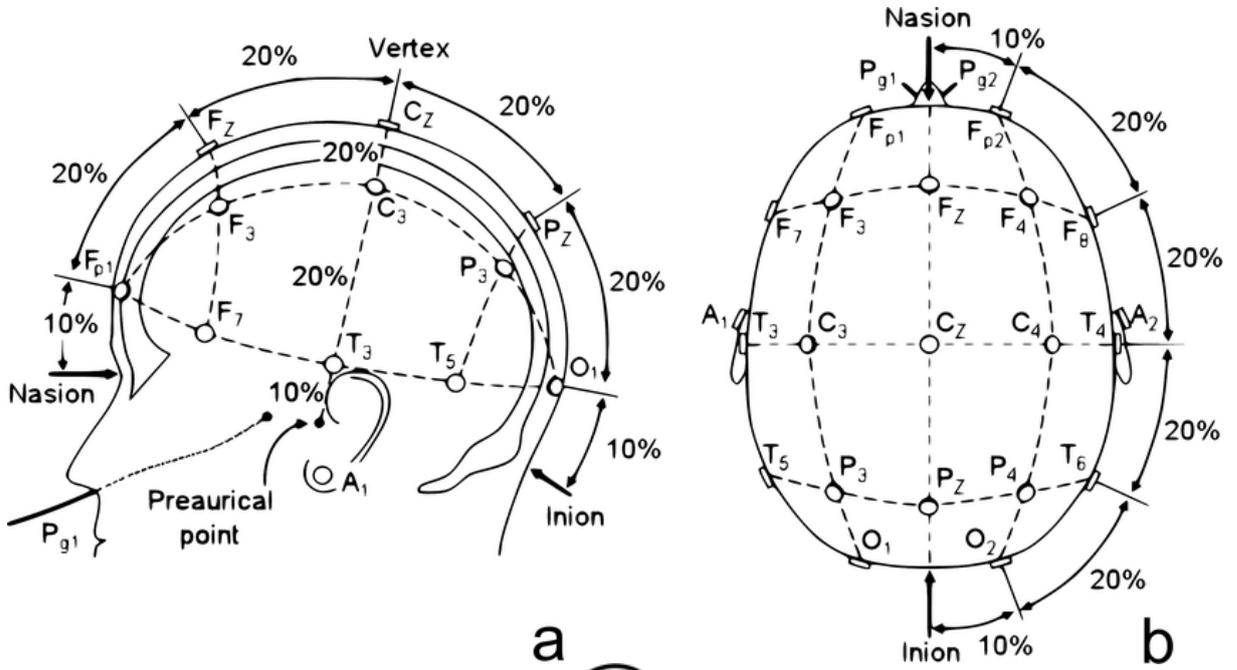


Polegar Direito

Assinatura do Pesquisador Responsável

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

ANEXO A – SISTEMA INTERNACIONAL 10 X 20 DO EEG



ANEXO B – AVALIAÇÃO DA INCAPACIDADE FUNCIONAL NA DEMÊNCIA (DAD)

AVALIAÇÃO DA INCAPACIDADE FUNCIONAL NA DEMÊNCIA

DISABILITY ASSESSMENT FOR DEMENTIA SCALE (DAD)

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

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

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

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

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

HIGIENE

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

VESTIR

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

CONTROLO DE ESFINCTERES

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

ALIMENTAÇÃO

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

PREPARAÇÃO DA REFEIÇÃO

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

UTILIZAÇÃO DO TELEFONE

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

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

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

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

SAÍR À RUA

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

FINANÇAS E CORRESPONDÊNCIA

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

MEDICAÇÃO

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

LAZER E TRABALHO DOMÉSTICO

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

Comentários:

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

ANEXO C – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

Orientação Temporal Espacial – questão 2.a até 2.j pontuando 1 para cada resposta correta, máximo de 10 pontos.

Registros – questão 3.1 até 3.d pontuação máxima de 3 pontos.

Atenção e cálculo – questão 4.1 até 4.f pontuação máxima 5 pontos.

Lembrança ou memória de evocação – 5.a até 5.d pontuação máxima 3 pontos.

Linguagem – questão 5 até questão 10, pontuação máxima 9 pontos.

Identificação do cliente

Nome: _____

Data de nascimento/idade: _____ Sexo: _____

Escolaridade: Analfabeto () 0 à 3 anos () 4 à 8 anos () mais de 8 anos ()

Avaliação em: ____/____/____ Avaliador: _____.

Pontuações máximas	Pontuações máximas
<p>Orientação Temporal Espacial</p> <p>1. Qual é o (a) Dia da semana? ___ 1 Dia do mês? _____ 1 Mês? _____ 1 Ano? _____ 1 Hora aproximada? ___ 1</p> <p>2. Onde estamos?</p> <p>Local? _____ 1 Instituição (casa, rua)? ___ 1 Bairro? _____ 1 Cidade? _____ 1 Estado? _____ 1</p>	<p>Linguagem</p> <p>5. Aponte para um lápis e um relógio. Faça o paciente dizer o nome desses objetos conforme você os aponta _____ 2</p> <p>6. Faça o paciente. Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá”. _____ 1</p>
<p>Registros</p> <p>1. Mencione 3 palavras levando 1 segundo para cada uma. Peça ao paciente para repetir as 3 palavras que você mencionou. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. -Vaso, carro, tijolo _____ 3</p>	<p>7. Faça o paciente seguir o comando de 3 estágios. “Pegue o papel com a mão direita. Dobre o papel ao meio. Coloque o papel na mesa”. _____ 3</p> <p>8. Faça o paciente ler e obedecer ao seguinte: FECHE OS OLHOS. _____ 1</p> <p>09. Faça o paciente escrever uma frase de sua própria autoria. (A frase deve conter um sujeito e um objeto e fazer sentido). (Ignore erros de ortografia ao marcar o ponto) _____ 1</p>
<p>3. Atenção e cálculo</p> <p>Sete seriado (100-7=93-7=86-7=79-7=72-7=65). Estabeleça um ponto para cada resposta correta. Interrompa a cada cinco respostas. Ou soletrar a palavra MUNDO de trás para frente. _____ 5</p>	<p>10. Copie o desenho abaixo. Estabeleça um ponto se todos os lados e ângulos forem preservados e se os lados da interseção formarem um quadrilátero. _____ 1</p>
<p>4. Lembranças (memória de evocação)</p> <p>Pergunte o nome das 3 palavras aprendidas na questão 2. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. _____ 3</p>	