



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

LARISSA PEREIRA COSTA

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA À INTERVENÇÃO
COGNITIVA NA FUNCIONALIDADE E COGNIÇÃO DE
PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER LEVE: ensaio clínico
duplo-cego randomizado**

**JOÃO PESSOA
2022**

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

LARISSA PEREIRA COSTA

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA À INTERVENÇÃO
COGNITIVA NA FUNCIONALIDADE E COGNIÇÃO DE
PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER LEVE: ensaio clínico
duplo-cego randomizado**

Trabalho de Conclusão de Curso -
artigo científico - submetido à banca
examinadora como requisito parcial
para conclusão do Curso de Graduação
em Fisioterapia da Universidade
Federal da Paraíba

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Suellen
Andrade

**JOÃO PESSOA
2022**

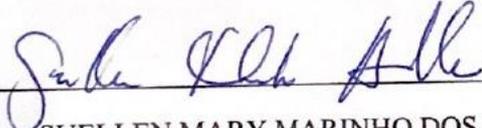
LARISSA PEREIRA COSTA

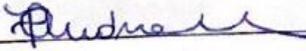
**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA ASSOCIADA À INTERVENÇÃO COGNITIVA NA
FUNCIONALIDADE E COGNIÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA DE
ALZHEIMER LEVE: ensaio clínico duplo-cego randomizado**

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: 20/06/22

BANCA EXAMINADORA


Prof.^a Dra. SUELLEN MARY MARINHO DOS SANTOS ANDRADE
(Orientadora)


Prof.^a Dra. PALLOMA RODRIGUES DE ANDRADE
(Membro interno da banca)


Prof.^a Dra. ELIANE ARAÚJO DE OLIVEIRA
(Membro externo da banca)

**JOÃO PESSOA
2022**

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Adriana e Pedro e a
minha avó Inês (in memoriam)*

AGRADECIMENTOS

À Deus, por permitir a realização desse sonho

À Nossa Senhora e a minha Santa Zita por me apoiarem quando eu mais preciso

Aos meus pais, Adriana e Pedro por todo amor incondicional e apoio ao longo da vida.

Aos meus avós (*in memoriam*) Inês, Paulo, Detinha e Luiz, que se estivessem aqui estariam felizes e orgulhosos dessa conquista. Ela também é de vocês!

A minha família de coração, minha avó/madrinha, Maria Otília, e meus melhores amigos/irmãos, Juliana e Igor. Obrigada por todo amor, companhia e incentivo todos esses anos.

A minha orientadora, a maravilhosa, Suellen Andrade. Obrigada por me apresentar o fascinante mundo da pesquisa científica, por todos os ensinamentos, conversas, figurinhas de *whatsapp*, paciência, risadas e compreensão. A senhora, minha eterna gratidão e admiração.

As minhas amigas, Eduarda e Ana Catarine por todo companheirismo durante nossa graduação. Obrigada por compartilharem todas as felicidades e agonias que o nosso curso nos proporciona.

A minha turma, por toda troca de experiências e amizade.

Às queridas professoras Eliane Araújo e Palloma Andrade por aceitarem participar da minha banca. Suas contribuições serão valiosas, e deixarão esse trabalho ainda mais enriquecido.

A coordenação do curso, em especial a Luciano, responsável por aguentar “meus apereios” ao longo da graduação.

Aos meus metes, por todos os ensinamentos.

A UFPB por permitir que eu realize o meu maior sonho: me tornar fisioterapeuta.

Às terapeutas ocupacionais responsáveis pela intervenção cognitiva desse projeto: Penha e Jéssica. Obrigada por conduzirem essa terapêutica com maestria, além da amizade e parceria proporcionada ao longo desses anos. Vocês foram e sempre serão indispensáveis aos nossos pacientes.

Aos amigos que o LABEN me proporcionou, em especial Elidianne

Aos meus amados pacientes que se voluntariaram a participar da pesquisa, e a seus familiares por confiarem a mim seus maiores amores. Obrigada por acreditarem em nossa pesquisa e na ciência!

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é definida como uma desordem neurodegenerativa caracterizada pela perda de memória e atrofia cortical generalizada que ocasiona deterioração progressiva das funções cognitivas, afetando assim a autonomia e influenciando negativamente na realização das atividades de vida diária (AVD's). À vista disso e em decorrência da vertiginosa progressão da doença, terapias não invasivas adjuvantes vêm sendo investigadas a fim de colaborar com o tratamento. Dentre essas técnicas daremos enfoque a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) e a Intervenção Cognitiva (IC).

Objetivo: Diante do exposto, objetivamos avaliar os efeitos da ETCC associada à IC no desempenho cognitivo e na funcionalidade de pacientes diagnosticados com DA em seu estágio leve.

Métodos: Foi realizado um ensaio clínico, duplo – cego, randomizado, no qual os pacientes com diagnóstico de DA leve foram submetidos em período de 8 semanas, a 24 sessões de ETCC e IC, com duas avaliações: linha de base (T0) e na semana 8 (T1) para observar os efeitos da terapêutica utilizada. Para seu desenvolvimento, seguiu-se as diretrizes Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). Participaram do estudo 50 pacientes (idade média: $77,5 \pm 1,89$ anos). Apresentavam um provável diagnóstico de DA, e foram recrutados da Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAZ), em João Pessoa (PB).

Resultados: As análises intergrupos do rastreio cognitivo realizadas por meio do ADAS-Cog revelaram que houve uma diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo (T0-T1) [$F(1,48) = 46,70, p < 0,0001$]. No teste de post - hoc identificou-se uma diminuição significativa nos escores dessa escala pós-tratamento, indicando melhora no grupo ativo ($p = 0,0087$; IC95% = 2,718 – 5,518) em comparação com o grupo simulado ($p = 0,8814$; IC95% = 6,602-12,60). Ao investigar a funcionalidade dos pacientes em suas AVD'S e AIVDs, por meio da DAD, foi possível verificar que não houve diferença significativa nas análises ao longo do tratamento [$F(1,48) = 1,566; p = 0,2169$]

Conclusão: O presente estudo sugere que a ETCC associada à IC pode ser considerada uma terapia promissora para modular a cognição em pacientes com diagnóstico de DA leve. Entretanto, para funcionalidade, não foi possível observar benefícios para tal público. Por isso, estudos com grupos amostrais maiores e com novas áreas que estimulação que abordem a funcionalidade são necessários para confirmar os achados e investigar os mecanismos neuronais subjacentes.

Registro do ensaio: clinicaltrials.gov. Identificador: NCT02772185

Palavras – chaves: Doença de Alzheimer. Estimulação Transcraniana Por Corrente Contínua. Cognição. Envelhecimento

ABSTRACT

Background: Alzheimer's disease (AD) is defined as a neurodegenerative disorder characterized by memory loss and generalized cortical atrophy that causes progressive deterioration of cognitive functions, thus affecting autonomy and negatively influencing the performance of activities of daily living (ADL's). In view of this and as a result of the dizzying progression of the disease, non-invasive adjuvant therapies have been investigated in order to collaborate with the treatment. Among these techniques we will focus on Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) and Cognitive Intervention (CI).

Objective: Given the above, the present study proposes to evaluate the effects of tDCS associated with CI on the cognitive performance and functionality of patients diagnosed with AD in its mild stage.

Methods: A double-blind, randomized clinical trial was carried out, in which patients diagnosed with mild AD were submitted, in an 8-week period, to 24 sessions of tDCS and CI, with two assessments: baseline (T0) and weekday. 8 (T1) to observe the effects of the therapy used. For its development, the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines were followed. A total of 50 people with a clinical diagnosis of probable AD (mean age $77,5 \pm 1,89$ years) were enrolled in the study, and were recruited from the Brazilian Alzheimer's Association (ABRAZ), in João Pessoa (PB).

Results: Intergroup analyzes of cognitive screening performed using the ADAS-Cog revealed that there was a statistically significant difference over time (T0-T1) [F (1.48) = 46.70, $p < 0.0001$]. In the post-hoc test, a significant decrease in the scores of this post-treatment scale was identified, indicating an improvement in the active group ($p = 0.0087$; 95%CI = 2.718 – 5.518) compared to the simulated group ($p = 0.8814$; 95%CI = 6.602-12.60). When investigating the functionality of patients in their ADLs and IADLs, through DAD, it was possible to verify that there was no significant difference in the analyzes throughout the treatment [F (1.48) = 1.566; $p = 0.2169$].

Conclusion: The present study suggests that tDCS associated with CI may be considered a promising therapy to modulate cognition in patients diagnosed with mild AD. However, for functionality, it was not possible to observe benefits for such an audience. Therefore, studies with larger sample groups and with new areas of stimulation that address functionality are needed to confirm the findings and investigate the underlying neuronal mechanisms.

Trial Registration: clinicaltrials.gov. Identifier: NCT02772185

Keywords: Alzheimer's Disease. Transcranial Direct Current Stimulation. Cognition. Neurostimulation. Cognition. Aging

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura fisiológica do cérebro e neurônios em um cérebro saudável e com DA

Figura 2 - Representação dos eletrodos de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) utilizados na intervenção

Figura 3 - Neuroestimulador TCT-Research

Figura 4 - Fluxograma de participantes do estudo

Figura 5 - Escore médio do Adas-Cog na linha de base e pós-tratamento nos grupos avaliados

Figura 6 - Escore médio da DAD na linha de base e pós-tratamento nos grupos avaliados

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRAZ - Associação Brasileira de Alzheimer

ADA – Alzheimer’s Disease Association

ADAS-cog - Alzheimer Disease Assessment Scale, sub-escala cognitiva

AVDs- Atividades de vida diárias

AVIDs – Atividades de vida diárias instrumentais

CDR - Clinical Dementia Rating

CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials

CP5 – Área de Wernicke

DAD - Disability assessment scale for dementia

DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual–IV

ETCC – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

F3 - Porção esquerda do córtex pré-frontal dorsolateral

F5 – Área de Broca

LTD- Depressão de longo prazo

LTP- Potenciação de longo prazo

NFTs - Neurofibrilares

NINCDS-ADRDA - National Institute of Neurology and Communication Disorder and

Stroke -The Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association Criteria

P3- Córtex de Associação Somatosensorial esquerdo

SPSS- Statistical Package for Social Sciences

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 OBJETIVOS	9
3 METODOLOGIA.....	11
3.1 DESENHO DE ESTUDO	11
3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	12
3.2.1 Critérios de inclusão	12
3.2.2 Critérios de exclusão	13
3.3 PARTICIPANTES.....	13
3.4 RANDOMIZAÇÃO E BLINDAGEM.....	13
3.5 PROCEDIMENTOS DE INTERVENÇÃO	14
3.5.1 Parâmetros de estimulação	14
3.5.2 Instrumentos de avaliação	16
3.5.3 Dificuldades e aceitação ao tratamento	16
3.5.4 Segurança.....	17
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	18
4 RESULTADOS	20
5 DISCUSSÃO	25
6 CONCLUSÃO.....	28
REFÊRENCIAS.....	30
APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	36
ANEXO 1 – Escala de Avaliação da Doenças de Alzheimer – subescala cognitiva (ADAS COG).....	40
ANEXO 2 - Escala de Avaliação de Incapacidade na Demência (DAD)	50

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

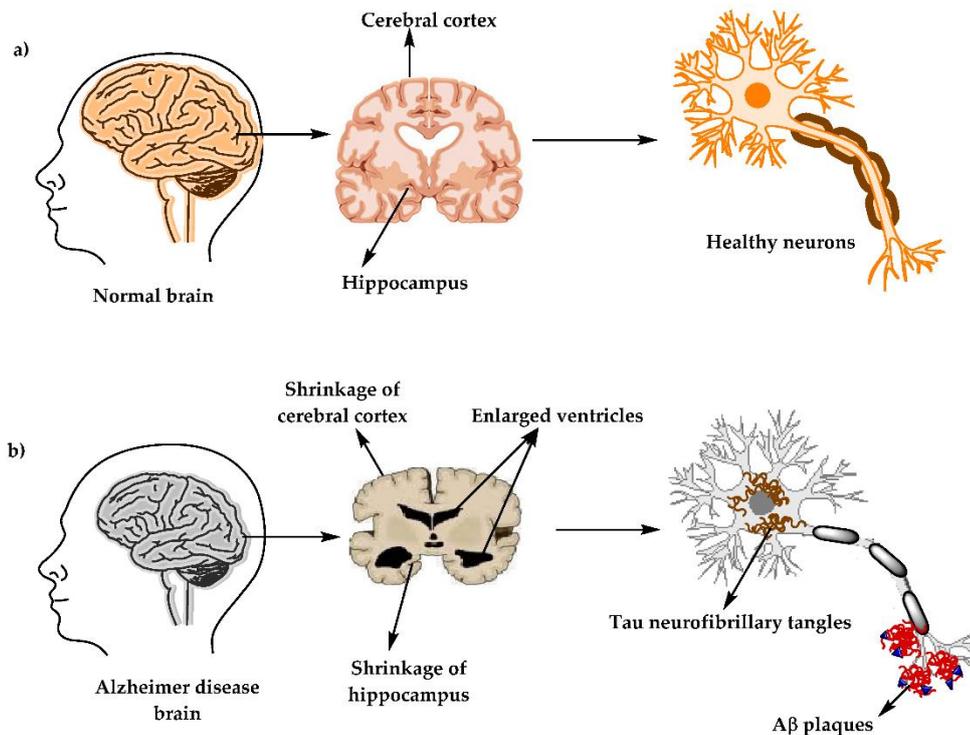
No decorrer dos últimos anos, é observável um crescente aumento na expectativa de vida da população mundial, promovendo uma mudança nesse perfil populacional que favorece os idosos, propiciando o processo de envelhecimento humano. (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016). A transição ocorrida nesse perfil, acarretou um acréscimo no surgimento de doenças crônicas não transmissíveis, capazes de ocasionar perda da funcionalidade e limitações que acometem a vida dos pacientes, gerando dependência e incapacidades (FIGUEIREDO, A; CECCON; FIGUEIREDO, J, 2021). Dentre as quais encontram – se as síndromes demenciais, com destaque para a doença de Alzheimer (DA) (KNOPMAN *et al.*, 2021).

Ela é definida como uma desordem neurodegenerativa, sendo caracterizada pela perda de memória e atrofia cortical generalizada que ocasiona deterioração progressiva das funções cognitivas, afetando assim a autonomia e influenciando negativamente na realização das atividades de vida diária (AVD's) (MARCEGLIA *et al.*, 2016; VILLAIN; DUBOIS, 2019).

A DA constitui a forma mais comum de demência, representando cerca de 60 a 70% de todos os casos registrados, o que corresponde a aproximadamente 50 milhões de pessoas vivendo com a DA no mundo. Estima-se ainda que em 2050 esse número possa elevar – se para 152 milhões, o que equivale a uma pessoa diagnosticada com DA a cada 3 segundos (BURLÁ *et al.*, 2013; LIVINGSTON *et al.*, 2020; TEIXEIRA *et al.*, 2015).

Diante desse cenário, esforços para pesquisar a etiologia da DA tem sido realizado, não obstante, considera-se que ela ainda é um grande desafio a ser desvendado pela ciência. Até o presente momento, sabe-se que sua principal marca patológica é o acúmulo de placas senis de peptídeos β -amilóides (A β) (figura 1), levando à perda de sinapses e neurônios, o que resulta em atrofia total das áreas afetadas do córtex (WANG; QIN; TANG, 2019).

Figura 1: Estrutura fisiológica do cérebro e neurônios em um cérebro saudável e com DA



Fonte: BREIJYEH; KARAMAN, 2020

Por isso, ainda diante desse cenário de obscuridade da fisiopatologia, e da ampliação exponencial de casos da doença, a busca por um tratamento adequado que traga melhores benefícios aos pacientes tem sido realizada incansavelmente (PINTO; PEREZ, 2017). À vista disso e em decorrência da vertiginosa progressão da doença, terapias não invasivas adjuvantes também vêm sendo investigadas a fim de colaborar com o tratamento farmacológico já utilizados. Dentre essas técnicas daremos enfoque neste trabalho a duas delas, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) e a Intervenção Cognitiva (IC) (BOGGIO *et al.*, 2011; OLANREWAJU *et al.*, 2015; OLAZARÁN *et al.*, 2010 ZHAO *et al.*, 2017).

A Intervenção Cognitiva é considerada uma modalidade de reabilitação neuropsicológica. É uma terapia composta por intervenções que acontecem por meio de exercícios que reproduzem situações do cotidiano do paciente, a fim de proporcionar um melhor aproveitamento de funções que ainda estão preservadas (SÁ *et al.*, 2019). Também tem sido considerada uma intervenção eficiente para pacientes com DA (CAPPON; JAHANSHAH; BISIACCHI, 2016; FERNÁNDEZ-CALVO *et al.*, 2015) por ser capaz de promover uma melhora na qualidade de vida, associada a mudanças

biológicas substanciais pensadas exatamente para refletir no aumento da reserva cognitiva dos pacientes (BERNARDO, 2017; GEHRES *et al.*, 2016).

Já, a ETCC é uma técnica de neuromodulação não invasiva que consiste na aplicação de uma corrente elétrica contínua de baixa intensidade (1-2 mA) capaz de atingir o córtex cerebral e modular a atividade neuronal (BRUNONI *et al.*, 2012; WOODS *et al.*, 2016). Trata-se de uma terapia indolor, portátil, de baixo custo e fácil manuseio. Ela induz o mecanismo de plasticidade neural por meio de uma estimulação elétrica de baixa intensidade e fluxo contínuo, permitindo uma modulação cortical sem atuar diretamente nos neurônios, diminuindo assim, os riscos de efeitos adversos (FREGNI *et al.*, 2021; MOFFA *et al.*, 2014).

A ETCC pode ser capaz de produzir uma base neurobiológica e induzir alterações sinápticas a longo prazo, por meio da atividade GABAérgica, nos mecanismos de potenciação de longo prazo (LTP) e depressão de longo prazo (LTD) que estão relacionados à plasticidade, estabilizando assim a atividade neural e facilitando o aprendizado (AMADI *et al.*, 2015; BOGGIO *et al.*, 2011; GANGEMI; COLOMBO; FABIO, 2021; KARABANOV *et al.*, 2015; LEFAUCHEUR *et al.*, 2017; MARCEGLIA *et al.*, 2016; MEINZER *et al.*, 2013; YU *et al.*, 2015). Além dos efeitos longos ela também demonstrou ser capaz de manter ou melhorar o desempenho cognitivo geral dos pacientes com DA (ANDRADE *et al.*, 2016; IM *et al.*, 2019).

Entretanto, é necessário ressaltar que a maioria dos estudos avaliaram apenas os efeitos da ETCC sobre um único alvo nominal (o córtex pré – frontal dorso lateral (CPFDL) ou as áreas temporoparietais). Acredita-se portanto, que o uso da ETCC direcionada a múltiplos alvos nominais envolvidos na fisiopatologia da DA (regiões temporal posterior; parietal, e frontal), pode ser mais eficiente (ANDRADE *et al.*, 2018; RODRIGUES *et al.*, 2020). Desse modo, é necessário que novos ensaios apliquem a ETCC em suas diversas possibilidades com a finalidade de constatar qual seria sua melhor funcionalidade, pois, embora seus resultados tenham sido promissores, são preliminares e requerem investigação adicional (ANDRADE *et al.*, 2022).

Diante do exposto, o presente estudo propõe avaliar os efeitos da ETCC associada à IC no desempenho cognitivo e na funcionalidade de pacientes no estágio leve da Doença de Alzheimer (DA).

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos da aplicação da ETCC anódica associada a intervenção cognitiva no desempenho cognitivo e na funcionalidade dos pacientes com DA leve

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar o perfil sociodemográfico dos participantes diagnosticados com DA leve deste estudo;
- Investigar se a terapia simultânea com ETCC e IC desencadeia benefícios sobre a funcionalidade de pacientes com DA leve;
- Avaliar se a ETCC associada à IC é capaz de produzir efeitos sobre a função cognitiva na DA leve;
- Comparar o desempenho cognitivo e funcional entre os grupos submetidos à ETCC associada à IC.

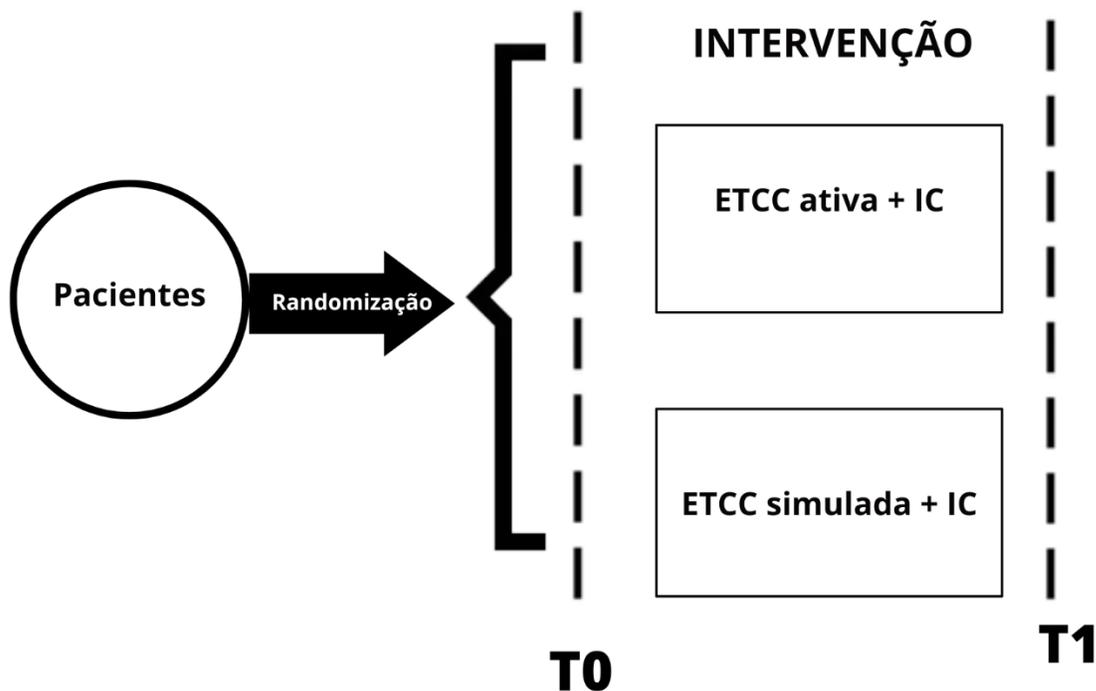
METODOLOGIA

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DE ESTUDO

Foi realizado um ensaio clínico, duplo – cego, randomizado, no qual os pacientes com estágio leve de DA foram submetidos a sessões de ETCC e IC em um período de oito semanas (dias alternados) (Quadro 1) com duas avaliações: linha de base (T0) e na semana 8 (T1) para observar os efeitos da terapêutica utilizada como mostra a Figura 2. 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.

Figura 2 - Desenho do estudo



Quadro 1: Apresentação do protocolo de IC e as áreas de aplicação da ETCC

Dias de estimulação	Área estimulada
1ª semana	
Segunda – feira	F5; CP5; F4 (Protocolo A)
Quarta – feira	F3; P4; P3 (Protocolo B)
Sexta - feira	F5; CP5; F4 (Protocolo A)
2ª semana	
Segunda – feira	F3; P4; P3 (Protocolo B)
Quarta – feira	F5; CP5; F4 (Protocolo A)
Sexta - feira	F3; P4; P3 (Protocolo B)

Nota: F3 e F4- Córtex Pré-Frontal Dorso Lateral esquerdo e direito; P3 e P4 – Córtex de Associação Somatossensorial esquerdo e direito; CP5 – Área de Wernicke; F5 - Área de Broca.

Fonte: Dados da Pesquisa (2022)

3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram adotados como critérios de inclusão no estudo: pacientes de ambos os sexos, com faixa etária entre 55-95 anos que apresentavam um provável 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), sendo seu grau de comprometimento considerado leve, equivalente ao nível 1, segundo o Clinical Dementia Rating (CDR).

3.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que apresentassem alguma condição médica instável; portadores de implantes metálicos e marcapassos; que estivessem sob utilização de drogas/álcool; que fizessem uso regular de hipnóticos e benzodiazepínicos até duas semanas antes do início do estudo, bem como aqueles que estivessem sob uso de inibidores colinérgicos por mais de dois meses antes do início deste ensaio clínico, conforme referendado por estudos semelhantes (BENTWICH *et al.*, 2011; RABEY *et al.*, 2013).

3.3 PARTICIPANTES

Os pacientes foram recrutados da Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAZ), em sua Regional de João Pessoa (PB), centro de referência no atendimento da doença na capital paraibana. A partir disso, firmaram sua participação no estudo de maneira voluntária assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que foi 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 (CAAE: 44388015.7.0000.5188).

3.4 RANDOMIZAÇÃO E BLINDAGEM

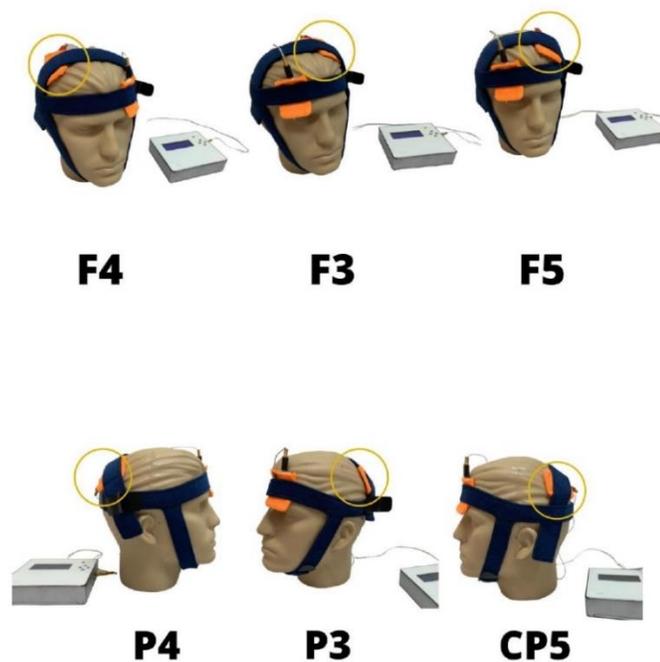
Os participantes inseridos no estudo foram alocados randomicamente por meio de uma permuta em blocos na taxa de 1:1:1, utilizando um gerador de números aleatórios empregando um programa de randomização online (www.random.org), com alocação oculta, manuseando envelopes sequenciais numerados, opacos e selados. 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 com as demais etapas. O cegamento também se aplicou para os pacientes e seus cuidadores, que desconheciam o grupo de alocação a qual seriam designados.

3.5 PROCEDIMENTOS DE INTERVENÇÃO

3.5.1 Parâmetros de estimulação

A corrente ativa foi aplicada nas seis regiões corticais mais afetadas pela DA, por meio de eletrodos posicionadas de acordo com estudos prévios, que utilizaram o Sistema 10x20 de Classificação Internacional do EEG (FREGNI; BOGGIO; BRUNONI, 2012). Estes locais podem ser observados na Figura 3. Eles são a representação dos centros primários envolvidos na manifestação dos sintomas clínicos da doença, incluindo as porções esquerda e direita do córtex pré-frontal dorsolateral (F3 e F4), relacionado à 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 do córtex esquerdo e direito de associação somatosensorial (P3 e P4), no lobo parietal, que estão relacionados à orientação topográfica, espacial e praxia. A ETCC anódica foi aplicada concomitante à intervenção cognitiva direcionada às seis regiões, tendo o eletrodo de referência (catódico) posicionado na região supra-orbital contralateral.

Figura 3 - Representação dos eletrodos de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) utilizados na intervenção



Fonte: Dados da Pesquisa (2022)

O protocolo foi executado 3 vezes por semana (em dias alternados), exceto nos finais de semana, durante 8 semanas. Cada área recebeu 10 minutos de aplicação da corrente, totalizando 30 minutos por sessão. Para a estimulação utilizou-se o neuroestimulador TCT-Research (Figura 4), desenvolvido pela Trans Cranial Technologies, que contém um kit com o neuroestimulador, com esponjas, prendedores de borracha, eletrodos e cabos conectores.

Figura 4: Neuroestimulador TCT-Research



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

Os eletrodos tinham 5 x 5 cm e estavam envoltos por esponjas do mesmo tamanho, umedecidas com soro fisiológico (NaCl 0,9%). A intensidade de corrente aplicada foi de 2 mA. O protocolo para estimulação simulada era idêntico, entretanto, o aparelho deixava de emitir corrente após 30 segundos do início da estimulação. Desta maneira, simulava-se os efeitos (leve sensação de formigamento e coceira), porém, por um curto período de estimulação, o qual não induzia efeitos clínicos.

Com relação à intervenção cognitiva, o protocolo desenvolvido empregou exercícios padronizados para proporcionar uma prática estruturada de tarefas relevantes para a cognição, com a intenção de abordar especificamente o funcionamento cognitivo, comportamental e promover mudanças neurofisiológicas (GATES; VALENZUELA, 2010). Diversos paradigmas foram desenvolvidos para as tarefas, com correspondência às áreas estimuladas, ou seja, sintaxe e tarefas de gramática para a região de Broca, compreensão do significado lexical e categorização para a região de Wernicke; nomeação de ação e objetos, tarefas de memória espacial (formas, cores e letras) para o córtex pré-frontal dorsolateral e tarefas de atenção espacial (formas e letras) para o córtex de associação somatossensorial.

3.5.2 Instrumentos de avaliação

Para avaliação da cognição, utilizou-se o Alzheimer Disease Assessment Scale, sub-escala cognitiva (ADAS-cog) (ROSEN *et al.*, 1984). O escore total desta escala é de 70 pontos, onde, quanto menor a pontuação atingida, melhor será o desempenho cognitivo do participante. Os principais domínios cognitivos avaliados por ela são: a memória, linguagem, praxia e compreensão. Para a análise da funcionalidade, foi utilizada a Avaliação da Incapacidade para a Demência (DAD). Ela é uma medida de avaliação funcional baseada no modelo de saúde proposto pela OMS. É responsável por avaliar as atividades de vida diária (AVD's) voltadas para o autocuidado, sendo representadas pelos domínios de higiene, ato de se vestir, controle de esfínteres e alimentação. As atividades instrumentais de vida diária (AIVDs) também são verificadas pela escala, sendo caracterizada pelas atividades de preparação de refeições, utilização do telefone, sair à rua, tratar das finanças e das correspondências, tomar medicações, além dos trabalhos domésticos. E por último, ainda temos as atividades de lazer, que são relevantes para finalidade de recreação. São avaliadas pelo interesse demonstrado pelos pacientes por este tipo de atividade. Ela tem uma pontuação de 0 a 100%, sendo que escores altos indicam menor comprometimento (GÉLINAS *et al.*, 1999).

3.5.3 Dificuldades e aceitação ao tratamento

Caso os pacientes e seus cuidadores tivessem alguma dificuldade para dirigir-se à sessão, considerou-se as seguintes condições: a permissão de duas ausências consecutivas ou três alternadas das sessões de tratamento em um período de um mês; a incapacidade de concluir o pós-teste e acompanhamento; e o desenvolvimento de qualquer condição de incapacidade que impeça a participação no estudo. Em relação às estratégias de aceitação, as sessões perdidas até o limite estabelecido foram redefinidas para a semana seguinte. Ademais, foram oferecidos horários flexíveis para a terapia, e os familiares foram informados diretamente por telefone ou mensagens de texto pelo aplicativo *Whatsapp* para confirmar as datas das avaliações. Realizaram – se medidas adicionais para evitar desistências, como avaliações periódicas da satisfação com a intervenção e discussão sobre dificuldades em continuar a terapêutica, como por exemplo, a logística das viagens até o laboratório, com a finalidade de evitar ao máximo atrito no tratamento.

3.5.4 Segurança

A fim de examinar a ocorrência de efeitos adversos, os participantes sempre eram questionados ao final de cada sessão se haviam experimentado algum efeito como: “formigamento”, “queimação”, “dor de cabeça” e “sonolência”. Em seguida eram ser indagados sobre qual teria sido a intensidade dessa sensação: (1) - nenhum, (2) - leve, (3) - moderado, (4) – forte. Por fim, ainda foi perguntado se esse efeito poderia estar relacionado à estimulação usando uma escala tipo Likert que varia de 1 (não relacionada) a 5 (fortemente relacionada). Embora a ETCC seja considerada uma técnica segura que vem sendo aplicada em vários distúrbios neurológicos e psiquiátricos por muitos anos (NARDONE *et al.*, 2012), se o paciente apresentasse algum comprometimento ou desconforto grave, o tratamento seria interrompido de maneira imediata, e assistência médica, física e psicológica seria fornecida, para controlar possíveis problemas e promover a recuperação efetiva do participante.

3.6 CÁLCULO AMOSTRAL

O cálculo amostral foi estimado com base em estudos prévios que utilizaram grupos pareados de ETCC no tratamento da DA (FERRUCCI *et al.*, 2008 ; BOGGIO *et al.*, 2012). O cálculo para determinar o número de participantes em cada grupo foi feito com relação à mudança esperada no instrumento ADAS-Cog, pois esse questionário é comumente utilizado em estudos que envolvem avaliação cognitiva nesses pacientes (BALIETTI *et al.*, 2017; VELLAS *et al.*, 2007; XIAO *et al.*, 2017). A melhora significativa esperada era de que os pacientes atingissem 3,76 pontos na média, com desvio padrão (DP) de 1,32 pontos, segundo Rabey et al. (2013) . Portanto, um cálculo considerando o nível de $p < 0,05$ e poder de 90% como significativo sugere que seriam necessários pelo menos 10 pacientes em cada grupo para detectar se uma diferença encontrada condiz com o efeito do tratamento ativo ou simulado. Considerando a aplicação da ETCC em múltiplas áreas, tempo de estimulação e possibilidade de perdas amostrais ao longo do estudo (abandono, incapacidade de continuar o tratamento, óbito), serão incluídos 25 pacientes por grupo, totalizando 50 participantes, como descrito em Andrade et al. (2018).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

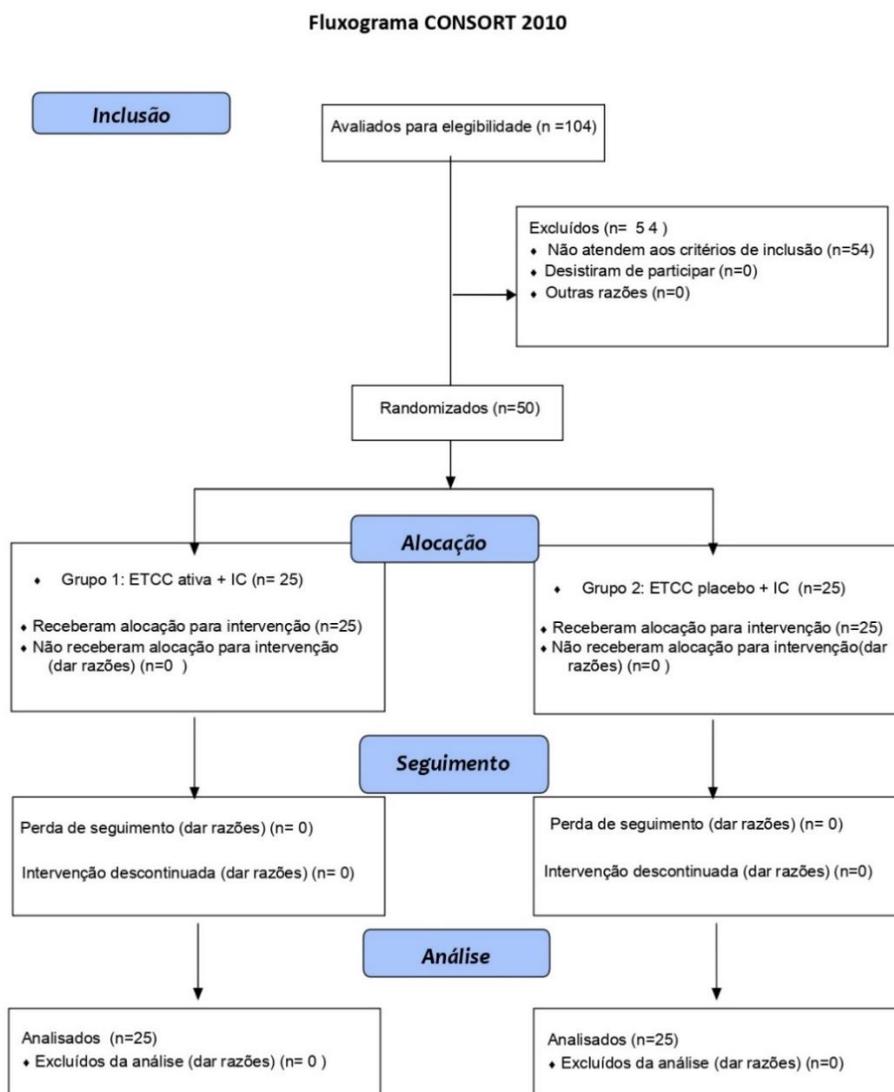
A partir dos dados obtidos, realizou-se uma análise por intenção de tratar. Os valores foram analisados por meio do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 e o *GraphPad Prism*, em sua versão 8.0.1. Para análises das variáveis sociodemográficas, utilizou-se a estatística descritiva. Enquanto os efeitos cognitivos e funcionais induzidos pela ETCC foram analisados com uma ANOVA de medidas repetidas de duas vias. Quando um efeito de tempo versus interação de grupos foi significativo, testes post hoc de Bonferroni foram usados para identificar diferenças específicas, considerado um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Foram elegíveis para o estudo 104 pacientes com provável diagnóstico e perfil neuropsicológico da DA no estágio leve. Deste universo, 54 foram excluídos, pois não aceitaram participar da pesquisa ou não apresentavam os critérios de interesse. Diante disso, foram eleitos 50 pacientes, sendo 33 do sexo feminino e 17 do sexo masculino, os quais foram aleatoriamente designados para um dos dois grupos do estudo (ETCC ativa + IC ou ETCC simulada + IC) como mostrado na Figura 5.

Figura 5: Fluxograma de participantes do estudo



Fonte: Dados da Pesquisa (2022)

Por meio da estatística descritiva, obtivemos as características basais dos participantes, que estão descritas na Tabela 2. Observou-se que a média de idade global foi de $77,5 \pm 1,89$ anos. Ao separarmos os dados a partir dos grupos randomizados, obtivemos que o grupo ETCC ativa + IC apresentava média de idade de $80,1 \pm 1,32$ anos e o ETCC placebo + IC, $77,4 \pm 1,15$ anos. Constatou-se que em ambos os grupos houve um predomínio do sexo feminino ($n=33$).

Tabela 2: Características basais da população do estudo ($n = 50$)

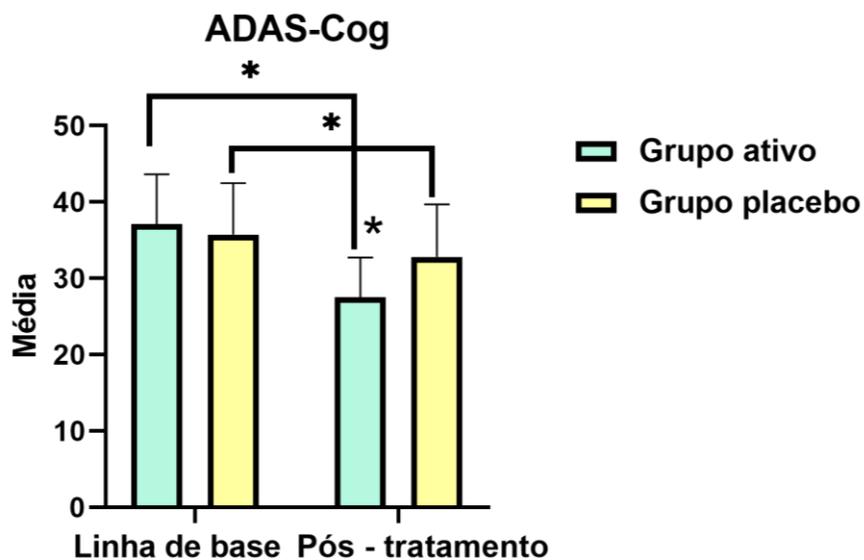
Variáveis	ETCC ativa + IC ($n=25$)	ETCC placebo + IC ($n=25$)
Idade (anos)	$80,1 \pm 1,32$	$77,4 \pm 1,15$
	Mínimo - 67 Máximo - 94	Mínimo - 66 Máximo - 86
Sexo	<i>f</i>	<i>f</i>
	Feminino - 19	Feminino 14
	Masculino - 6	Masculino 11

Fonte: Dados da Pesquisa (2022)

- Desempenho cognitivo

As análises intergrupos do rastreio cognitivo realizadas por meio do ADAS-Cog revelaram que houve uma diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo (T0-T1) [$F(1,48) = 46,70, p < 0.0001$]. No teste de post-hoc identificou-se uma diminuição significativa nos escores dessa escala pós-tratamento, indicando melhora no grupo ativo ($p=0.0087$; IC95% = 2,718 – 5,518) em comparação com o grupo simulado ($p=0.8814$; IC95% = 6,602-12,60), ambos os resultados podem ser vistos na Figura 6.

Figura 6: Escore médio do Adas-Cog na linha de base e pós-tratamento nos grupos avaliados



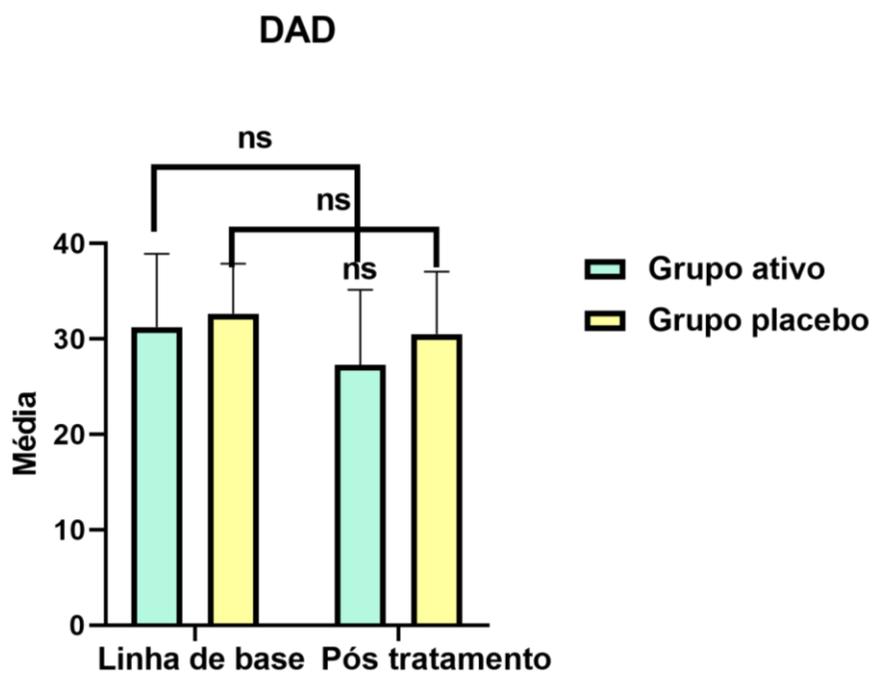
Nota: * = valor de $p < .005$

Fonte: Dados da Pesquisa (2022)

- Desempenho funcional

Ao investigar a funcionalidade dos pacientes em suas AVD'S e AIVDs, por meio da DAD, foi possível verificar que não houve diferença significativa nas análises ao longo do tratamento [F(1,48 = 1,566; $p=0,2169$)]. Esses achados podem ser observados na Figura 7.

Figura 7: Escore médio no DAD na linha de base e pós-tratamento nos grupos avaliados



Nota: ns: não significativo

Fonte: Dados da Pesquisa (2022)

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Realizou-se um ensaio clínico randomizado utilizando a combinação da ETCC com IC para verificar seus efeitos na DA em estágio leve. Observou-se diferença estatisticamente significativa ao longo do tempo (T0-T1) nos escores médios do ADAS-Cog, o que demonstra melhora da função cognitiva dos participantes. Esses achados sugerem que, como ambos os grupos receberam IC ao longo do tempo, essa melhora do grupo placebo pode ter sido derivada dessa intervenção, concordando com as evidências existentes de que a IC é eficaz na modelagem da atividade cortical em pessoas que apresentam comprometimento cognitivo (BERNARDO, 2017; LAVY *et al.*, 2019).

No entanto, quando separamos essas médias intragrupos, é possível perceber que houve uma melhora significativa do grupo ETCC ativa+IC em relação ao grupo placebo +IC, após o tratamento, sendo possível inferir que essa vantagem terapêutica pode ter sido causada pela ETCC. Corroborando assim com o estudo de Cotelli *et al.* (2014), que demonstrou maiores ganhos também no grupo ativo, quando a ETCC foi aplicada em associação com a IC, do que quando as tarefas foram realizadas de maneira independentes.

Na DAD, ao investigar a funcionalidade, verificou-se que a ETCC na análise intergrupos não diferiu significativamente ao longo do tempo (T0-T1), assim como, não foi capaz de produzir efeitos significativos entre os grupos presentes no estudo. Diante desse resultado, é possível supor que as mudanças na funcionalidade dos participantes provavelmente só poderiam ser verificadas com um valor amostral maior. Dessa forma, nossos dados corroboram com os de Andrade (2018). Em seu estudo, os pacientes com DA leve foram submetidos a ETCC + IC, entretanto, também não foram encontradas alterações significativas ao longo do tempo e entre os grupos participantes da intervenção. Além do mais, o protocolo adotado no presente estudo estimulou mais áreas cognitivas do que funcionais, e esse fator pode ter influenciado nos resultados obtidos.

Ademais, diante de uma vasta variabilidade de respostas à neuroestimulação, é necessário que novas perspectivas metodológicas sejam adotadas, principalmente no que tange a promoção de uma terapia personalizada. Nesse cenário, recomendamos novas pesquisas com esse público utilizando biomarcadores neurofisiológicos a exemplo do eletroencefalograma (EEG) e da espectroscopia funcional por infravermelho próximo (fNIRS) como mecanismos promissores para orientar o atendimento clínico individualizado (ANDRADE *et al.*, 2022).

Além disso, o uso de protocolos que possam realizar a aplicação de estimulações mais focais, ainda são escassos na literatura, e podem ser uma boa alternativa para novas pesquisas. Como é o caso da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua de alta densidade (ETCC-HD). Ela se diferencia da ETCC convencional (técnica utilizada nesse estudo) por utilizar pequenos eletrodos de gel que delimitam a estimulação, fazendo com que haja um direcionamento mais focal do fluxo da corrente para às áreas corticais alvo, permitindo assim uma estimulação mais eficaz (RASMUSSEN *et al.*, 2021).

Ainda é válido ressaltar que existiram algumas limitações em nosso estudo. Em primeiro lugar, o protocolo foi idealizado para ocorrer em 8 semanas, porém, esse tempo pode ter sido considerado curto para obtenção de melhorias nos pacientes. Além disso, alguns participantes faltavam as sessões por motivos pessoais, enfermidades ou dificuldades de locomoção. Desse modo, faz – se necessário um maior acompanhamento logitudinal dessa população para que sejamos capazes de otimizar ainda mais a tradução clínica dessa terapia.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

O presente estudo sugere que a ETCC associada à IC pode ser considerada uma terapia promissora para modular a cognição em pacientes com diagnóstico de DA leve. Entretanto, para funcionalidade, não foi possível observar benefícios para tal público. Por isso, estudos com grupos amostrais maiores e com novas áreas que estimulação que abordem a funcionalidade são necessários para confirmar os achados e investigar os mecanismos neuronais subjacentes. Ademais, diante de uma vasta variabilidade de respostas à neuroestimulação, é necessário que novas perspectivas metodológicas sejam adotadas, principalmente no que tange a promoção de uma terapia personalizada. Nesse cenário, ferramentas como os biomarcadores neurofisiológicos a exemplo do eletroencefalograma (EEG) e da espectroscopia funcional por infravermelho próximo (fNIRS) podem ser usados como mecanismos promissores para orientar o atendimento clínico individualizado. Associado a isso, também podemos usar técnicas como modelagem computacional e o aprendizado de máquina para a elaboração de protocolos mais específicos para os pacientes, a fim de que sejamos capazes de otimizar ainda mais a tradução clínica dessa terapia.

REFERÊNCIAS

REFÊRENCIAS

AMADI, U. *et al.* The homeostatic interaction between anodal transcranial direct current stimulation and motor learning in humans is related to GABAA activity. **Brain stimulation**, v. 8, n. 5, p. 898-905, 2015.

ANDRADE, S. M. *et al.* Adjuvant transcranial direct current stimulation for treating Alzheimer's disease: A case study. **Dementia & neuropsychologia**, v. 10, p. 156-159, 2016.

ANDRADE, S. M. *et al.* Neurostimulation Combined with Cognitive Intervention in Alzheimer's Disease (NeuroAD): Study Protocol of Double-Blind, Randomized, Factorial Clinical Trial. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 10, p. 334, 2018.

ANDRADE, J.C. Eficácia da neuromodulação e intervenção cognitiva sobre desempenho funcional e cognitivo global em pacientes com doença de Alzheimer em fase leve. 2018.

ANDRADE, S. M. *et al.* Effects of multisite anodal transcranial direct current stimulation combined with cognitive stimulation in patients with Alzheimer's disease and its neurophysiological correlates: A double-blind randomized clinical trial. **Clinical neurophysiology**, 2022.

BALIETTI, M. *et al.* Effect of a comprehensive intervention on plasma BDNF in patients with Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 57, n. 1, p. 37-43, 2017.

BENTWICH, J. *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. **Journal of Neural Transmission**, Viena, Áustria, v. 118, n.3, p.463-471, 1996.

BERNARDO, L. D. Intervenções cognitivas em idosos com doença de Alzheimer: uma revisão integrativa da atuação da terapia ocupacional. **Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento**, v. 22, n. 3, 2017.

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, 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, 2012.

BORRIONE, L. *et al.* Precision non-implantable neuromodulation therapies: a perspective for the depressed brain. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 42, p. 403-419, 2020.

BURLÁ, C. *et al.* Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 2949-2956, 2013.

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. **Molecules**, v. 25, n. 24, p. 5789, 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, 2012.

CAPPON, D.; JAHANSHAHI, M.; BISIACCHI, P. Value and efficacy of transcranial direct current stimulation in the cognitive rehabilitation: a critical review since 2000. **Frontiers in neuroscience**, v. 10, p. 157, 2016.

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

FERNÁNDEZ-CALVO, B. *et al.* Effect of unawareness on rehabilitation outcome in a randomised controlled trial of multicomponent intervention for patients with mild Alzheimer's disease. **Neuropsychological Rehabilitation**, v. 25, n. 3, p. 448-477, 2015.

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

FIGUEIREDO, A. E. B.; CECCON, R. F.; FIGUEIREDO, J.H. C. Doenças crônicas não transmissíveis e suas implicações na vida de idosos dependentes. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 77-88, 2021.

FREGNI, F.; BOGGIO, P. S.; BRUNONI, A. R. **Neuromodulação terapêutica: Princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia**. 1. ed. São Paulo: Sarvier, 2012.

FREGNI, F. *et al.* Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 4, p. 256-313, 2021.

GANGEMI, A.; COLOMBO, B.; FABIO, R. A. Effects of short-and long-term neurostimulation (tDCS) on Alzheimer's disease patients: two randomized studies. **Aging clinical and experimental research**, v. 33, n. 2, p. 383-390, 2021.

GATES, N; VALENZUELA, M. Cognitive exercise and its role in cognitive function in older adults. **Curr Psychiatry**, v.12, p. 20-27, 2010.

GEHRES, S. W. *et al.* Cognitive intervention as an early non-pharmacological strategy in Alzheimer's disease: a translational perspective. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 8, p. 280, 2016.

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**, v. 53, n. 5, p. 471-481, 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, 2019.

KARABANOV, A. *et al.* Consensus paper: probing homeostatic plasticity of human cortex with non-invasive transcranial brain stimulation. **Brain stimulation**, v. 8, n. 5, p. 993-1006, 2015.

KNOPMAN, D. S. *et al.* Alzheimer disease. **Nature reviews Disease primers**, v. 7, n. 1, p. 1-21, 2021

LAVY, Y. *et al.* Neurofeedback improves memory and peak alpha frequency in individuals with mild cognitive impairment. **Applied psychophysiology and biofeedback**, v. 44, n. 1, p. 41-49, 2019.

LEFAUCHEUR, J.P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). **Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 1, p. 56-92, 2017.

LIVINGSTON, G. *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the *Lancet* Commission. **The Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2673-2734, 2020.

MC KHANN, G.M; KNOPMAN, D.S; CHERTKOW, H; HYMAN, B.T; JACK, C.R; KAWAS, C.H; PHELPS, C.H. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association work groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*. **The Journal of the Alzheimer's Association**, v.7, n.3, p. 263-269, 2011.

MARCEGLIA, S. *et al.* Transcranial direct current stimulation modulates cortical neuronal activity in Alzheimer's disease. **Frontiers in neuroscience**, v. 10, p. 134, 2016.

MEINZER, M. *et al.* Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. **Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 30, p. 12470-12478, 2013.

MIRANDA, G. M. D.; MENDES, A.C. G.; SILVA, A. L. A. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. **Revista brasileira de geriatria e gerontologia**, v. 19, p. 507-519, 2016.

MOFFA, A. H. *et al.* Novel neurotherapeutics in psychiatry: use and rationale of transcranial direct current stimulation in major depressive disorder. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 41, p. 15-20, 2014.

NARDONE, R. *et al.* Effect of Transcranial Brain Stimulation for the Treatment of Alzheimer Disease: A Review. **International Journal of Alzheimer's Disease**, v.2012, p. 1-5, out 2012.

OLANREWAJU, O. *et al.* A multimodal approach to dementia prevention: a report from the Cambridge Institute of Public Health. **Alzheimer's & Dementia: translational research & clinical interventions**, v. 1, n. 3, p. 151-156, 2015.

OLAZARÁN, J. *et al.* Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 30, n. 2, p. 161-178, 2010.

PINTO, R. B. R.; PEREZ, M. Trinta anos da escala Clinical Dementia Rating: o que sabemos sobre o CDR?. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 16, n. 1, p. 44-50, 2017.

RABEY, J. M. *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. **Journal of Neural Transmission**, Viena, Austria, v. 120, n.5, p. 813- 819, 2013.

RASMUSSEN, I. D. *et al.* High-definition transcranial direct current stimulation improves delayed memory in Alzheimer's disease patients: a pilot study using computational modeling to optimize electrode position. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 83, n. 2, p. 753-769, 2021.

RODRIGUES, E. T. A. *et al.* Multisite transcranial direct current stimulation in two patients with Alzheimer's disease: a 10-month follow-up study. **Clinical neurophysiology**, v. 50, n. 5, p. 393-395, 2020.

ROSEN, W.G; MOHS, R.C; DAVIS, K.L. A new rating scale for Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, v.141, n.11, p. 1356-1364, nov 1984.

SÁ, C.C. *et al.* 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**, v. 68, p. 153-160, 2019.

TEIXEIRA, J. B. *et al.* Doença de Alzheimer: estudo da mortalidade no Brasil, 2000-2009. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, p. 850-860, 2015.

VELLAS, B. *et al.* Disease-modifying trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. **The Lancet Neurology**, v. 6, n. 1, p. 56-62, 2007.

VILLAIN, N.; DUBOIS, B. Alzheimer's disease including focal presentations. In: **Seminars in neurology**, v.39, n.02, p. 213-226, 2019.

WANG, M.; QIN, L.; TANG, B. MicroRNAs in Alzheimer's disease. **Frontiers in genetics**, v. 10, p. 153, 2019.

WOODS, A.J. *et al.* A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. **Clinical neurophysiology**, v. 127, n. 2, p. 1031-1048, 2016.

XIAO, S. *et al.* Efficacy and safety of a novel acetylcholinesterase inhibitor octohydroaminoacridine in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase II multicenter randomised controlled trial. **Age and Ageing**, v. 46, n. 5, p. 767-773, 2017.

YU, X. *et al.* Intensity-dependent effects of repetitive anodal transcranial direct current stimulation on learning and memory in a rat model of Alzheimer's disease. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 123, p. 168-178, 2015.

ZHAO, H. *et al.* Modulation of brain activity with noninvasive transcranial direct current stimulation (tDCS): clinical applications and safety concerns. **Frontiers in psychology**, v. 8, p. 685, 2017.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Fisioterapia

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 trará a análise dos efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da Doença de Alzheimer em seu estágio leve e está sendo desenvolvida por Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade, pesquisadora vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, da Universidade Federal da Paraíba.

TÍTULO DA PESQUISA: Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua associada a Intervenção Cognitiva em pacientes com Doença de Alzheimer leve: um estudo piloto controlado e randomizado

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

PROCEDIMENTOS: Inicialmente, serão levantadas informações demográficas (idade, sexo, escolaridade, entre outras) e clínicas (comprometimentos físicos e psicológicos, uso de medicação, entre outras). Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa com um novo aparelho que existe para a estimulação do cérebro humano. Esse aparelho (estimulação transcraniana com corrente contínua) tem sido usado há vários anos em estudos de estimulação cerebral. Os resultados desses estudos mostram que esse aparelho pode melhorar as queixas cognitivas (como memória e atenção) e os sintomas neuropsiquiátricos (delírios, alucinações, irritabilidade, desinibição, agitação, ansiedade, depressão, euforia, apatia e alterações psicomotoras, por exemplo) de algumas pessoas. Todos os pacientes que concordarem em participar do estudo vão ser estimulados com o aparelho mencionado acima por 30 minutos, três vezes por semana (em dias alternados), 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 e depois 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 (em dias alternados, durante 8 semanas, por 30 minutos), a fim de lhe assegurar a garantia de tratamento com corrente real, respeitando as normas éticas.

RISCOS E BENEFÍCIOS: Este aparelho gera uma corrente de intensidade muito baixa (2 mA), quase imperceptível. 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 esponjase pela sua cabeça será extremamente baixa. Para você ter uma ideia: essa corrente é centena de vezes mais baixa do que a corrente que passa nas tomadas em sua casa ou ainda a intensidade dessa corrente é mesma que aquela gerada por 4 pilhas pequenas. Portanto, você será submetido a uma corrente semelhante a 4 pilhas pequenas por 30 minutos. Dessa forma, a pesquisa traz riscos mínimos, pois você poderá sentir um leve formigamento no local em que as esponjas encostam no seu couro cabeludo. Este procedimento já é utilizado há algum tempo em vários países. As queixas mais frequentes dos pacientes que já utilizaram este tratamento são formigamento no local de aplicação da estimulação e leve sonolência durante a aplicação. As pesquisas mostram que não existe risco de qualquer dano cerebral. Além disso, participar das avaliações e reavaliações pode trazer um desconforto transitório por ter que responder a muitas perguntas. Mesmo assim, você poderá desistir em qualquer momento de participar da pesquisa sem nenhuma penalidade. Com este estudo, buscamos ajudar as pessoas que sofrem da DA. 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 irá fornecer orientações de como maximizar suas habilidades 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 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



Polegar direito

OBSERVAÇÃO: Em caso de analfabeto – acrescentar

ANEXOS

**ANEXO 1 – Escala de Avaliação da Doenças de Alzheimer – subescala cognitiva
(ADAS COG)**

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

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

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

Nome: _____

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

Profissão: _____

Escolaridade: _____

Dados sobre a história clínica: _____

Data de Observação: ____/____/____

Observador: _____

ADAS COGNITIVA

1. Tarefa de evocação de palavras

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

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

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

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

2. Nomeação de objectos e dedos

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

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

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

3. Compreensão de ordens

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

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

4. Capacidade Construtiva

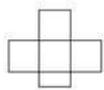
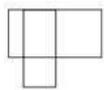
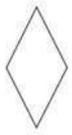
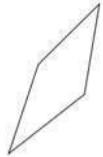
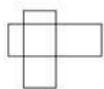
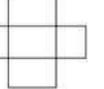
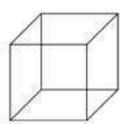
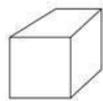
Esta prova avalia a capacidade de copiar quatro figuras geométricas que vão desde um figura simples (um círculo) até uma mais complexa (um cubo). As formas devem ser apresentadas individualmente, em folhas de papel planas e brancas (na metade superior de uma folha A4).

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

NOTA: O uso de borracha não é permitido.

Critérios de pontuação para cada forma

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

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

5. Praxia Ideativa

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

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

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

6. Orientação

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

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

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

7. Reconhecimento de palavras

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

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

Total de respostas incorrectas = _____
 Total Rec = _____

NOTA: Rec = Recordação da instrução.

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

Pontuação = _____
 (pontuação máxima de 10)

8. Recordar as instruções do teste

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

Pontuação:

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

Pontuação = _____
(pontuação máxima de 5)

9. Linguagem oral

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

Pontuação:

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

Pontuação = _____
(pontuação máxima de 5)

ESCALA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER – ADAS COGNITIVA

Nome: _____ Idade: _____

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

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

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

ANEXO 2 – Escala de Avaliação de Incapacidade 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 (passado, visita, compras), numa altura apropriada			
Preparar uma saída de forma adequada, prevendo o transporte, as chaves, o destino, as condições do tempo, o dinheiro necessário e a lista de compras			
Sair e dirigir-se a um local conhecido, sem se perder			
Utilizar de forma segura o transporte adequado (automóvel, autocarro, táxi)			
Regressar com as compras certas			

FINANÇAS E CORRESPONDÊNCIA

Revelar Interesse pelos seus assuntos pessoais, tais como as finanças ou a correspondência			
Organizar as suas finanças para fazer os pagamentos (cheques, caderneta bancária, etc)			
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/# Items aplicáveis	/	/	/
TOTAL DA IFD/# Items aplicáveis	/	/	/
TOTAL DA IFD em percentagem			

ANEXO 3 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

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

Pesquisador: Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 44388015.7.0000.5188

Instituição Proponente: Universidade Federal da Paraíba

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.339.735

Apresentação do Projeto:

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

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

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

Objetivos Secundários:

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

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

Mensurar as modificações fisiológicas ocorridas com a neuroestimulação, por meio do potencial evocado P300;

Endereço: UNIVERSITARIO S/N

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA



Continuação do Parecer: 3.339.735

Folha de Rosto	Folha de Rosto.jpg	14/04/2015 21:00:35		Aceito
----------------	--------------------	------------------------	--	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOAO PESSOA, 22 de Maio de 2019

Assinado por:
Eliane Marques Duarte de Sousa
(Coordenador(a))

Endereço: UNIVERSITARIO S/N
Bairro: CASTELO BRANCO **CEP:** 58.051-900
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3216-7791 **Fax:** (83)3216-7791 **E-mail:** comitedeetica@ccs.ufpb.br