

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO

ALANA MARA INÁCIO DE AQUINO

EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA E DE BIOMARCADORES SANGUÍNEOS NO
COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE

JOÃO PESSOA - PB

2023

ALANA MARA INÁCIO DE AQUINO

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA E DE BIOMARCADORES SANGUÍNEOS NO
COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento (PPGNeC) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) como requisito parcial à obtenção do título de mestra em Neurociência Cognitiva e Comportamento

Orientadora: Professora Dra. Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade

Coorientador: Professor Dr. Eneas Ricardo de Moraes Gomes

JOÃO PESSOA - PB

2023

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A657e Aquino, Alana Mara Inácio de.

Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua e de biomarcadores sanguíneos no comprometimento cognitivo leve / Alana Mara Inácio de Aquino. - João Pessoa, 2023.

77 f. : il.

Orientação: Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade.

Coorientação: Enéas Ricardo de Moraes Gomes.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Comprometimento Cognitivo Leve - CCL. 2. Estimulação transcraniana - Corrente contínua. 3. Biomarcadores sanguíneos. I. Andrade, Suellen Mary Marinho dos Santos. II. Gomes, Enéas Ricardo de Moraes. III. Título.

UFPB/BC

CDU 159.9.019.4(043)

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA E DE BIOMARCADORES SANGUÍNEOS NO
COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE**

Alana Mara Inácio de Aquino

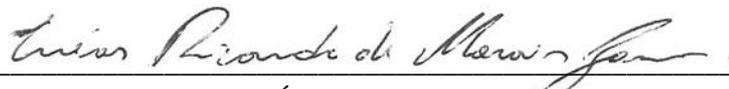
FOLHA DE APROVAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA



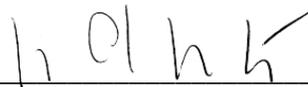
Professora Dr^a Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade
Orientadora - Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Professor Dr Éneas Ricardo de Moraes Gomes
Coorientador - Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Professora Dr^a Eliane Araújo de Oliveira
Membro Interno - Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Professor Dr Luiz Carlos Serramo López
Membro Interno - Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Professor Dr Alexandre Sergio Silva
Membro Externo ao Programa - Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

DEDICATÓRIA

Ao meu filho Rafael Aquino, aos nossos queridos idosos e colaboradores e a todos que me apoiaram, acreditaram e me incentivaram a concluir a presente pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me dar forças e sabedoria ao longo dessa caminhada;

Ao meu esposo Juciê, pelo incentivo e paciência, estando presente em todos os momentos;

Ao meu filho Amado, Rafael, que sempre entendeu o meu afastamento e minhas renúncias;

À minha orientadora, Professora Dr^a Suellen Andrade, por toda confiança depositada em mim, por sua humildade, atenção e compreensão em todos os momentos dessa difícil jornada, minha eterna gratidão e admiração;

Ao meu coorientador, Professor Dr. Eneas Ricardo, que sempre atencioso e compreensivo, doou seu tempo e expertise. Agradeço toda a paciência e dicas valiosas;

Aos queridos professores que aceitaram participar da minha banca de dissertação, Professor Dr. Luiz Serramo, Professora Dr^a Eliane Araújo, Professor Dr Alexandre Sérgio, por suas ricas contribuições para minha dissertação;

À toda equipe de Profissionais e colaboradores pela contribuição de cada um neste trabalho;

Às amigas conquistadas ao longo do processo, especialmente minha parceira Kedma Anne, pela troca de saberes, compartilhamento de emoções e de experiências, e que permaneçam ao longo da vida.

A todos que de alguma forma contribuíram para o andamento de todo esse processo, especialmente aos nossos queridos idosos participantes da pesquisa.

SUMÁRIO

CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO.....	1
CAPÍTULO II: PRECISÃO DIAGNOSTICA DO NIVEIS DAS CITOCINAS IL-6, IL-10 E TNF-α EM PACIENTES COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE.....	3
CAPÍTULO III: A ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA MELHORA DA FUNÇÃO COGNITIVA DE INDIVÍDUOS COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE: ENSAIO CLÍNICO, DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO.....	23
CAPÍTULO IV: DISCUSSÃO.....	47
CAPÍTULO V: CONCLUSÃO.....	48
REFERÊNCIAS.....	49
APÊNDICES.....	55
ANEXOS.....	59

LISTA DE TABELAS

- I - Tabela 1** - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise
- II - Tabela 2:** Comparação das variáveis do estudo entre os grupos.
- III - Tabela 3:** Sensibilidade e Especificidade dos estudos na meta-análise.
- IV - Tabela 4:** DOR, PLR+ e NRL- na meta-análise.
- V – Tabela 1:** Características clínicas e demográficas dos participantes no baseline.
- VI - Tabela 2:** Comparação das medidas de resultado por grupo.
- VII - Tabela 3:** Relações entre MoCA e as principais variáveis do estudo.
- VIII - Tabela 4:** Comparações para Respondedores e Não respondedores
- IX - Tabela 5:** Relações entre MMSE em linha de base e as principais variáveis do estudo.

LISTA DE FIGURAS

- I - Figura 1:** Fluxograma PRISMA de pesquisa e seleção dos estudos.
- II - Figura 2:** Box-plot das principais variáveis do estudo por grupo.
- III - Figura 3:** Curva Roc elíptica para sensibilidade e falsos positivos.
- IV - Figura 1:** Diagrama de fluxo dos pacientes.
- V - Figura 2.** Resultados primários da cognição pelos escores dos testes neuropsicológicos.
- VI - Figura 3:** Relação entre Idade e Delta MoCA.
- VII - Figura Suplementar 1:** Qualidade metodológica dos estudos incluídos (avaliação individual).
- VIII - Figura Suplementar 2:** Resumo da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

- CCL** - Comprometimento Cognitivo Leve (Mild cognitive impairment)
- ETCC** - Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (Transcranial direct current stimulation)
- DA** - Doença de Alzheimer
- A β** - Beta amiloide
- LABEN** - Laboratório de Estudos em Envelhecimento e Neurociências
- LCR** - Líquido Cefalorraquidiano
- MMSE** – Mini exame do estado mental (Mini-mental State Examination)
- MoCA** – Avaliação Cognitiva de Montreal (Montreal Cognitive Assessment);
- PET** - Tomografia por Emissão de Póstrons
- fMRI** - Ressonância Magnética Funcional
- DLPFC** - córtex pré-frontal dorsolateral
- NIA** - National Institute on Aging
- NRGs** – Neuregulinas
- SNCA** – Alfa-sinucleína
- DSM-IV** - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (Diagnostic and Statistical Manual–IV)
- FAS** - Teste de Fluência Verbal
- GDS-15** - Escala de Depressão Geriátrica – versão curta
- iPAQ** - Questionário Internacional de Atividade Física
- CAOT** - Capacidade antioxidante total
- TNF- α** - fator de necrose tumoral
- EROs** - espécies reativas de oxigênio

RESUMO

O comprometimento cognitivo leve (CCL) se refere ao estado de transição entre as mudanças cognitivas do envelhecimento normal e a demência precoce, mas não interfere notavelmente nas atividades de vida diária. Acredita-se que o CCL seja um estágio prodromático de demência que causa disfunção cognitiva grave, assim sua identificação para intervenção precoce é considerada uma importante estratégia terapêutica. Nesse contexto, intervenções não farmacológicas, como é o caso da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), que usa correntes elétricas diretas para estimular partes específicas do cérebro, vem sendo utilizada para melhora clínica desses pacientes. Processos bioquímicos estão associados à patogênese do CCL e à demência, e com isso surge a necessidade de biomarcadores sanguíneos que possam otimizar a prática clínica. Portanto, o objetivo geral deste estudo foi avaliar os efeitos da ETCC na função cognitiva de pacientes com CCL e identificar a influência de possíveis biomarcadores sanguíneos nessa condição clínica. Foram desenvolvidos dois estudos, o primeiro consistiu em uma revisão sistemática e meta-análise para identificar evidências sobre os parâmetros de precisão diagnóstica de citocinas (IL-6, IL-10 e TNF- α) no CCL e o segundo um ensaio clínico randomizado e duplo-cego que teve como objetivo avaliar os efeitos ETCC na função cognitiva de indivíduos com CCL. A revisão sistemática (estudo 1) concluiu que o envolvimento das citocinas inflamatórias como biomarcador para detecção do CCL, ainda são incertos e precisam ser melhor investigados. O Ensaio Clínico randomizado (estudo 2) foi desenvolvido com um grupo CCL e os voluntários foram divididos em 2 grupos de intervenção: grupo ETCC ativo ou grupo sham e não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, mesmo quando aplicadas análises exploratórias para aqueles que responderam ao tratamento. Apesar das limitações dos artigos desenvolvidos como a escassez e heterogeneidade dos estudos no primeiro artigo e pequena amostra no segundo artigo, espera-se que esses achados sejam encorajadores para a continuidade das investigações.

Palavras-chave: Comprometimento Cognitivo Leve; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Biomarcadores; Inflamação.

ABSTRACT

Mild cognitive impairment (MCI) refers to the transitional state between the cognitive changes of normal aging and early dementia, but does not noticeably interfere with activities of daily living. MCI is believed to be a prodromal stage of dementia that causes severe cognitive dysfunction, so its identification for early intervention is considered an important therapeutic strategy. In this context, non-pharmacological interventions, such as Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), which uses direct electrical currents to stimulate specific parts of the brain, have been used to clinically improve these patients. Biochemical processes are associated with the pathogenesis of MCI and dementia, and with this comes the need for blood biomarkers that can optimize clinical practice. Therefore, the general objective of this study was to evaluate the effects of tDCS on the cognitive function of patients with MCI and to identify the influence of possible blood biomarkers in this clinical condition. Two studies were developed, the first consisted of a systematic review and meta-analysis to identify evidence on the diagnostic accuracy parameters of cytokines (IL-6, IL-10 and TNF- α) in CCL and the second a randomized clinical trial and double-blind study that aimed to evaluate the effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on the cognitive function of individuals with MCI. The systematic review (study 1) concluded that the involvement of inflammatory cytokines as a biomarker for detection of MCI is still uncertain and needs to be better investigated. The randomized clinical trial (study 2) was developed with a CCL group and the volunteers were divided into 2 intervention groups: active or sham tDCS group and no significant differences were observed between groups, even when exploratory analyzes were applied for those who responded to the treatment. Despite the limitations of the articles developed, such as the scarcity and heterogeneity of the studies in the first article and the small sample in the second article, it is hoped that these findings are encouraging for further investigations.

Keywords: Mild Cognitive Impairment; Transcranial Direct Current Stimulation; Biomarkers; Inflammation.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

A medida que os indivíduos envelhecem, a qualidade da função cognitiva torna-se um tópico cada vez mais importante e com isso, a identificação precoce de indivíduos em risco de demência é crucial para maximizar uma terapia de resultado positivo (Iulita et al., 2019). O Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) refere-se à condição clínica entre o envelhecimento normal e a Demência clínica, onde os indivíduos apresentam um comprometimento mínimo das atividades de vida diária (Petersen et al., 2001). Vários estudos de base populacional documentaram uma taxa acelerada de progressão para demência e Doença de Alzheimer (DA) em indivíduos diagnosticados com CCL. Essa taxa anual de progressão varia entre 8% e 15% ao ano (Petersen & Negash, 2008), com estimativas de prevalência para sexo e idade em torno de 28,6% para CCL geral, 17,0% para CCL amnésico e 11,5% para CCL não amnésico (Lee et al, 2009).

Possíveis fatores de risco que podem promover ou predizer essa progressão já são bem explorados nos atuais estudos e dentre eles pode-se citar a idade mais avançada e menor escolaridade (Luck et al., 2010), a possível associação com o sexo masculino (Caracciolo et al., 2008; Roberts et al., 2013), Polimorfismos no gene Apolipoproteína E (apoE), alelo $\epsilon 4$ (Boyle et al., 2010; Lopez et al., 2003), presença de comorbidades, em particular doenças vasculares (Di Carlo et al., 2000; Frisoni et al., 2000), Diabetes Mellitus (Artero et al., 2008; Atti et al., 2010; Roberts et al., 2008) e Depressão (Enache et al., 2011; Monastero et al., 2009).

Em contra partida, o estilo de vida parece estar diretamente relacionado a um fator chave na prevenção, e a atividade física é atualmente considerada um contribuinte para adiar ou prevenir o CCL (Ahlskog et al., 2011; Miller et al., 2012., Marioni et al., 2012).

Estudos como o de Petersen e colaboradores (2018), avaliaram a eficácia de tratamentos farmacológicos no CCL e apontam possível ineficácia para reduzir as chances de progressão para demência ou provável demência de Alzheimer. Benefícios de bebidas com altas doses de flavonoides (Desideri et al., 2012), suplementação com vitaminas do complexo B (Smith et al., 2010), e com vitamina E, isolada (Petersen et al, 2005) ou combinada a vitamina C (Naeini et al, 2014), também precisam ser melhor investigadas, pois apresentam eficácia incerta, e baixo nível de evidência.

Assim, a aplicação de estimulação cerebral não invasiva através da ETCC vem sendo explorada dentre os recursos não farmacológicos, e tem se mostrado uma ferramenta com

potencial para melhorar as funções cognitivas (André *et al.*, 2016). Acredita-se que o ETCC altere o potencial de repouso da membrana dos neurônios e regule a excitabilidade neuronal (He *et al.*, 2021).

Outro objetivo para os estudos atuais é fornecer um biomarcador altamente informativo ou um conjunto de marcadores que permitam o diagnóstico precoce que prediz o curso das doenças Neurodegenerativas (Hakobyan *et al.*, 2016), e nos últimos anos, houveram avanços na identificação de biomarcadores, como a detecção de peptídeos de Beta amiloide (A β) e níveis de Tau no fluido cérebro espinhal (CSF), imagem de ressonância magnética estrutural e funcional e imagem de tomografia por emissão de pósitrons (PET). No entanto, esses métodos de detecção são invasivos e caros, e os biomarcadores plasmáticos ou séricos podem ser uma opção de investigação mais atraente (Su *et al.*, 2019).

Por acreditar que os processos inflamatórios sejam parte da patologia cerebral da DA, estudos mostram citocinas como a interleucina (IL) -6 (Chi *et al.*, 2016; Dukic *et al.*, 2015; Dursun *et al.*, 2015; Keegan *et al.*, 2017; Economos *et al.*, 2013), na condição de um marcador de inflamação sistêmica que tem sido associada ao declínio cognitivo, a alterações na morfologia cerebral e risco aumentado de demência, DA (Schoonenboom *et al.*, 2004; Engelhart *et al.*, 2004). Outro biomarcador potencialmente citado é o fator de necrose tumoral (TNF- α), importante mediador de inflamação sistêmica, ativador do sistema inato central, assim como discorrem sobre outras interleucinas que modulam a inflamação como as IL-2 e IL-10 (Fiala & Veerhuis, 2010). No entanto, essas descobertas ainda são confusas e de precisão limitada.

O acúmulo de produtos de danos dos radicais livres no sistema nervoso central e nos tecidos periféricos (Padurariu *et al.*, 2010), tal como, fatores de risco genético em indivíduos com DA ou CCL vem sendo documentados copiosamente na literatura (Hollingsworth *et al.*, 2011). Assim, investigar um conjunto de marcadores em indivíduos com CCL, torna-se relevante para um possível diagnóstico precoce, viabilizando uma melhor intervenção terapêutica, ajudando na redução dos riscos, prologando a autonomia e em alguns casos retardando o início de um quadro demencial.

Para isso, a presente dissertação foi estruturada com os capítulos II e III que se referem aos dois estudos desenvolvidos com base na temática proposta. O primeiro corresponde a uma revisão sistemática e meta-análise que buscou identificar a precisão diagnóstica de citocinas inflamatórias no diagnóstico do CCL. O segundo estudo corresponde a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e sham controlado com o objetivo de avaliar os efeitos da ETCC na função cognitiva de pacientes com CCL.

CAPÍTULO II

PRECISÃO DIAGNOSTICA DO NIVEIS DAS CITOCINAS IL-6, IL-10 E TNF- α EM PACIENTES COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

*Alana Mara Inácio de Aquino, Kedma Anne Lima Gomes, Letícia Lorena Melo de Brito,
Luciana Domingos de Lima, Eneas Ricardo de Moraes Gomes, Suellen Mary Marinho dos
Santos Andrade*

RESUMO

Introdução: Existem evidências crescentes que sugerem uma associação entre Neurodegeneração e Inflamação desempenhando um papel na patogênese de doenças associadas à idade, incluindo a doença de Alzheimer (DA) e o Comprometimento cognitivo leve (CCL). Uma revisão sistemática e meta-análise foram realizadas para verificar evidências sobre os parâmetros de precisão diagnóstica das citocinas inflamatórias Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-10 (IL-10) e Fator de necrose tumoral (TNF- α). **Método:** Uma busca nos bancos de dados da Medline, Scielo, Web of Science e Science Direct foi realizada e 9 estudos observacionais associados a biomarcadores inflamatórios periféricos no CCL foram identificados. As concentrações médias (\pm DP) desses biomarcadores e os valores de verdadeiros positivos (VP), verdadeiros negativos (VN), falsos positivos (FP) e falsos negativos (FN) para CCL e controles saudáveis (CS) foram extraídas desses estudos. **Resultado:** Níveis significativamente mais altos da IL-10 foram observados nos indivíduos do grupo CCL e escores do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) foram mais baixos em comparação com o CS. Para as demais investigações, não foram encontradas diferenças entre os grupos. Nossa meta-análise para o biomarcador TNF- α revelou alta heterogeneidade entre os estudos quanto a sensibilidade e especificidade. **Limitações:** Falta de dados essenciais nos estudos observacionais, o que impactou diretamente no número de estudos incluídos. **Conclusão:** Esses achados não suportam o envolvimento dos biomarcadores inflamatórios para detecção do CCL, embora heterogeneidade significativa tenha sido observada. Mais estudos são necessários para avaliar o papel dessas citocinas no CCL, assim como em outras fases de declínio cognitivo e demências de todas as causas.

Palavras-chave: Comprometimento Cognitivo Leve, Inflamação, IL-6, IL-10, TNF- α

ABSTRACT

There is increasing evidence to suggest an association between Neurodegeneration and Inflammation, and these mechanisms have been hypothesized to have played a role in the pathogenesis of age-associated diseases, including Alzheimer's disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI). A systematic review and meta-analysis were performed to verify evidence on the parameters of diagnostic accuracy of the inflammatory cytokines Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-10 (IL-10) and Tumor Necrosis Factor (TNF- α), thus being able to complement CCL detection, providing support in clinical decision-making. A database search was performed and 9 observational studies associated with peripheral inflammatory biomarkers in CCL were identified. Mean (\pm SD) concentrations of these biomarkers and values of true positives (VP), true negatives (VN), false positives (FP) and false negatives (FN) for CCL and healthy controls (CS) were extracted from these studies. Significantly higher levels of IL-10 were observed in subjects in the MCI group and Mini Mental State Examination (MMSE) scores were lower compared to CS. For others, there were ethnic differences between groups. Our meta-analysis for the TNF- α biomarker revealed high heterogeneity between studies in terms of sensitivity and specificity, which may have had a direct impact on the result of the weighted test. These findings do not support the involvement of inflammatory biomarkers for detection of MCC, although significant heterogeneity was observed. More studies are needed to evaluate the role of these cytokines in MCI, as well as in other stages of cognitive decline and all-cause abilities.

Keywords: Mild Cognitive Impairment, Inflammation, IL-6, IL-10, TNF- α

INTRODUÇÃO

O termo Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) teve seu conceito refinado por Petersen e cols¹, que o definiu pela primeira vez como o estágio inicial da Doença de Alzheimer (DA) caracterizada predominantemente por um declínio na memória mais do que o esperado para uma idade específica, mas ainda não suficiente para o diagnóstico de demência. Em 2004, esse termo foi ampliado e passou a ser descrito não só como uma fase da DA, mas foi dividido em quatro subtipos, abrangendo assim outros domínios cognitivos e estando associado a outras etiologias^{2,3}.

Os estudos de prevalência mostram taxas de conversão de CCL para DA em torno de 10 a 15% ao ano, enquanto que em indivíduos normais a evolução para DA é de 1 a 2 % por ano, embora admita-se uma variação extensa dessas taxas em razão de diferentes estratégias metodológicas de investigação, distintos instrumentos de avaliação cognitiva, idade da população estudada e variabilidade dos critérios operacionais de diagnóstico^{3,4}.

Estudos como o de Petersen e cols⁵, avaliaram a eficácia de tratamentos farmacológicos no CCL e apontam possível ineficácia para reduzir as chances de progressão para demência ou provável demência de Alzheimer. Com isso, tratamentos não farmacológicos como é o caso da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS) ganhou significativa atenção como uma possível intervenção para o tratamento de sintomas em CCL e DA, mas os resultados divergentes levaram a incertezas sobre o uso dessa estimulação cerebral não invasiva como terapia clínica⁶. Benefícios de bebidas com altas doses de flavonoides⁷, suplementação com vitaminas do complexo B⁸, e com vitamina E, isolada⁹ ou combinada a vitamina C¹⁰, também precisam ser melhor investigadas, pois apresentam eficácia incerta, e baixo nível de evidência.

Diante das discrepâncias encontradas, estudos tem buscado identificar com uma maior precisão, biomarcadores biológicos uteis que possam ser correlacionados a mecanismos que podem estar no desenvolvimento e progressão da gravidade do comprometimento cognitivo¹¹, e desse modo, por acreditar que os processos inflamatórios sejam parte da patologia cerebral da DA, estudos mostram citocinas como a interleucina (IL)-6^{12,13,14,15}, na condição de um marcador de inflamação sistêmica que tem sido associada ao declínio cognitivo, a alterações na morfologia cerebral e risco aumentado de demência,^{16,17}. Outro biomarcador potencialmente citado é o fator de necrose tumoral (TNF- α), importante mediador de inflamação sistêmica, ativador do sistema inato central, assim como discorrem sobre outras interleucinas que modulam a inflamação como as IL-2 e IL-10¹⁸. No entanto, essas descobertas ainda são confusas e de precisão limitada.

Nesse cenário, a avaliação de marcadores inflamatórios nos indivíduos em risco de demência, pode refletir uma medida mais robusta de diagnóstico e a condução desta pesquisa, objetivou buscar evidências sobre os parâmetros de precisão diagnóstica das citocinas (IL-6, IL-10 e TNF- α) para sanar dúvidas e complementar a detecção do Comprometimento Cognitivo Leve, fornecendo assim suporte na tomada de decisão clínica. Também buscou-se destacar possíveis lacunas pertinentes a esta temática presentes na literatura científica que possam evidenciar a necessidade de novos estudos mais criteriosos.

MÉTODO

Design do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais. O protocolo deste estudo foi elaborado de acordo com a lista de verificação dos Itens de relatório preferidos para uma revisão sistemática e meta-análise de estudos de precisão de testes de diagnóstico (PRISMA) ¹⁹ e as recomendações da Cochrane Collaboration. Além disso, foi registrada no International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews - PROSPERO, sob o número de registro ID: CRD42021254894.

Critérios para seleção dos estudos

Esta revisão focou em estudos observacionais nos quais foram comparados os níveis séricos dos marcadores de interesse IL-6, IL-10 e TNF- α no plasma ou soro de pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve. Foram considerados para meta-análise aqueles estudos que apresentavam valores de verdadeiros positivos (VP), verdadeiros negativos (VN), falsos positivos (FP) e falsos negativos (FN), além de informar o cegamento dos participantes e profissionais envolvidos no diagnóstico e realização dos testes sanguíneos.

Tipos de participantes

Foram selecionados estudos que incluíam participantes de ambos os sexos; com faixa etária ≥ 50 anos; diagnosticados com Comprometimento Cognitivo Leve, de acordo com os critérios de Petersen e cols²⁰, e sem diagnóstico de demência de acordo com o Diagnostic and Statistical Manual–IV (DSM-IV) e do National Institute of Neurology and Communication Disorders and Stroke and The Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Criteria (NINCDS-ADRDA) ²¹.

Critério de elegibilidade

Os estudos foram incluídos nesta revisão sistemática se atendessem aos seguintes critérios de elegibilidade: (1) Nosso estudo incluiu artigos associados aos biomarcadores inflamatórios (IL-6, IL-10, TNF- α) como preditores no diagnóstico do CCL; (2) os estudos devem incluir controles saudáveis (HC) e pacientes com CCL como participantes; (3) ter descrito claramente todos os critérios de inclusão e exclusão; (4) descrever os critérios diagnósticos e exames Neuropsicológicos para avaliação da função cognitiva. Não foram utilizadas restrições para os subtipos do CCL.

Os critérios de exclusão incluíram: (1) artigos que foram associados a outras doenças e distúrbios, como demência vascular, esquizofrenia, depressão e outros; (2) resumos de conferências, cartas ao editor, artigos de opinião ou editoriais; (3) literatura ou revisões sistemáticas; (4) Estudos de caso sem estatísticas em nível de grupo; (5) estudos envolvendo animais ou trabalhos não relacionados com a temática abordada também foram excluídos. Todos os estudos longitudinais foram considerados, desde que atendessem aos critérios de inclusão acima descritos e de qualidade.

Métodos de busca para identificação dos estudos

Dois pesquisadores (BLLM e LLD) realizaram independentemente a coleta dos dados usando os termos mesh: “Mild Cognitive Impairment”, “Cognitive Dysfunction”, “Inflammation mediators”, “Inflammation”, “Interleukins” e outros termos com uma combinação dos Operadores Booleanos “AND” e “OR” nas seguintes bases de dados online: MEDLINE (*Medical Analysis and Retrieval System Online*) via PubMed; Scielo (*Scientific Electronic Library Online*); Scopus (*Elsevier*); Web of Science (*atual Clarivate Analytics*); e Science Direct, sem restrições de idioma para captar todos os títulos relevantes possíveis. Também foram realizadas buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos, artigos relacionados, citações de artigos e na literatura cinzenta. A coleta dos dados foi realizada de março até agosto de 2022.

Os estudos selecionados foram reavaliados pelos demais autores (GKAL, GERM e ASSMS) para ponderar os trabalhos potencialmente elegíveis e determinar se eles realmente atenderam aos critérios de seleção.

Primeiramente houve a leitura dos resumos e uma segunda triagem pela leitura do texto integral dos demais artigos. As divergências foram resolvidas por discussão e consenso com

outros revisores, se necessário. Todos os artigos foram gerenciados no Software Rayyan (Intelligent Systematic Review) que também foi utilizado para remover duplicatas. A **Figura 1** mostra o Fluxograma (PRISMA) resumindo o processo de seleção de estudos.

Extração e tabulação dos dados

Os artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos foram lidos de forma independente pelos pesquisadores (GKAL, GERM e ASSMS) e analisados criteriosamente para obtenção dos resultados. Os dados foram extraídos usando uma planilha de categorias pré definidas que foi composta por informações gerais e individuais de cada estudo selecionado, como por exemplo, autor, ano de publicação, dados demográficos dos participantes (tamanho da amostra, idade, sexo, escolaridade), pontuação média do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), valores dos testes diagnósticos de interesse e se a amostra foi coletada no soro ou no plasma. Este instrumento permitiu que cada revisor fizesse a extração dos dados da amostra de forma individual e facilitou a posterior análise dos dados obtidos. Na ocasião em que houve ausência de dados ou de clareza de detalhes, os autores dos estudos foram contactados para possíveis esclarecimentos, porém apenas um respondeu ao pedido de dados dos pesquisadores.

Os dados dos estudos selecionados foram concatenados e analisados. A análise foi procedida no *software* R versão 4.2.1, disponível livre e gratuitamente em <https://www.r-project.org/>. O nível de significância adotado em toda a análise foi de 5%.

Avaliação de qualidade e risco de viés

A qualidade dos estudos foi avaliada usando a ferramenta desenvolvida pela Universidade de Bristol conhecida como QUADAS-2 ([https:// www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/ quadas-2 /](https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/quadas-2/)) e recomendada pela Cochrane Collaboration. O risco de viés em estudos individuais incluía 4 domínios: (1) seleção dos pacientes; (2) teste índice; (3) padrão de referência e (4) fluxo e tempo, sendo analisado o risco de viés e aplicabilidade em cada categoria.

Os resultados foram incorporados em nossa análise de sensibilidade, onde apenas estudos com risco de viés baixo a moderado foram incluídos. A avaliação foi realizada usando o software Review Manager versão 5.3 e o resultado da avaliação de cada um dos artigos está apresentado em forma de tabela.

Análise dos dados

Ao final do levantamento e organização dos dados foi feita uma análise descritiva das variáveis do estudo por grupo (CCL ou Controle) utilizando a média e o desvio-padrão como medidas resumo. Após a análise descritiva, para a escolha da metodologia adequada de análise, inicialmente foi aplicado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para testar a hipótese nula de que os dados seguem uma distribuição normal *versus* a hipótese alternativa de que os dados não seguem uma distribuição normal. Adicionalmente, para testar a hipótese de que não houve diferença entre os grupos caso e controle para as variáveis do estudo *versus* a hipótese alternativa de que houve diferença entre os grupos caso e controle para as variáveis do estudo foi utilizado o teste t de student para amostras independentes para as variáveis com distribuição aproximadamente normal. Para as variáveis que não seguem uma distribuição aproximadamente normal foi utilizado o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para testar tal hipótese.

A meta-análise foi realizada de acordo com a técnica e tipo de amostra de cada estudo (ou seja, por subgrupos). Sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva (PLR) e razão de verossimilhança negativa (NLR) foram medidos com um intervalo de confiança de 95% com base nas taxas de VP, VN, FP e FN que foram extraídas dos estudos incluídos.

A sensibilidade, definida como a probabilidade de um resultado de teste ser positivo quando a doença existe (taxa de verdadeiro positivo) foi calculada como $= VP/(VP + FN)$. A especificidade, definida como a probabilidade de um resultado de teste ser negativo quando a doença não está presente (taxa de verdadeiro negativo) foi calculada como $= VN/(VN + VP)$. O PLR é a razão entre a probabilidade de um resultado positivo do teste dada a presença da doença e a probabilidade de um resultado positivo do teste dada a ausência da doença, ou seja $= \text{taxa de verdadeiro positivo}/\text{taxa de falso positivo}$, ou expressa como $\text{sensibilidade}/(1 - \text{especificidade})$. A RNL é a razão entre a probabilidade de um resultado de teste negativo dada a presença da doença e a probabilidade de um resultado de teste negativo dada a ausência da doença, ou seja $= \text{taxa de falso negativo}/\text{taxa de verdadeiro negativo}$. Curvas SROC baseadas nas taxas de VP e FP também foram construídas sempre que possível para descrever a relação entre sensibilidade e especificidade do teste.

A heterogeneidade dos estudos foi estabelecida utilizando o teste χ^2 , sendo os valores de inconsistência (I^2) superiores a 50% considerados como heterogeneidade moderada, e I^2

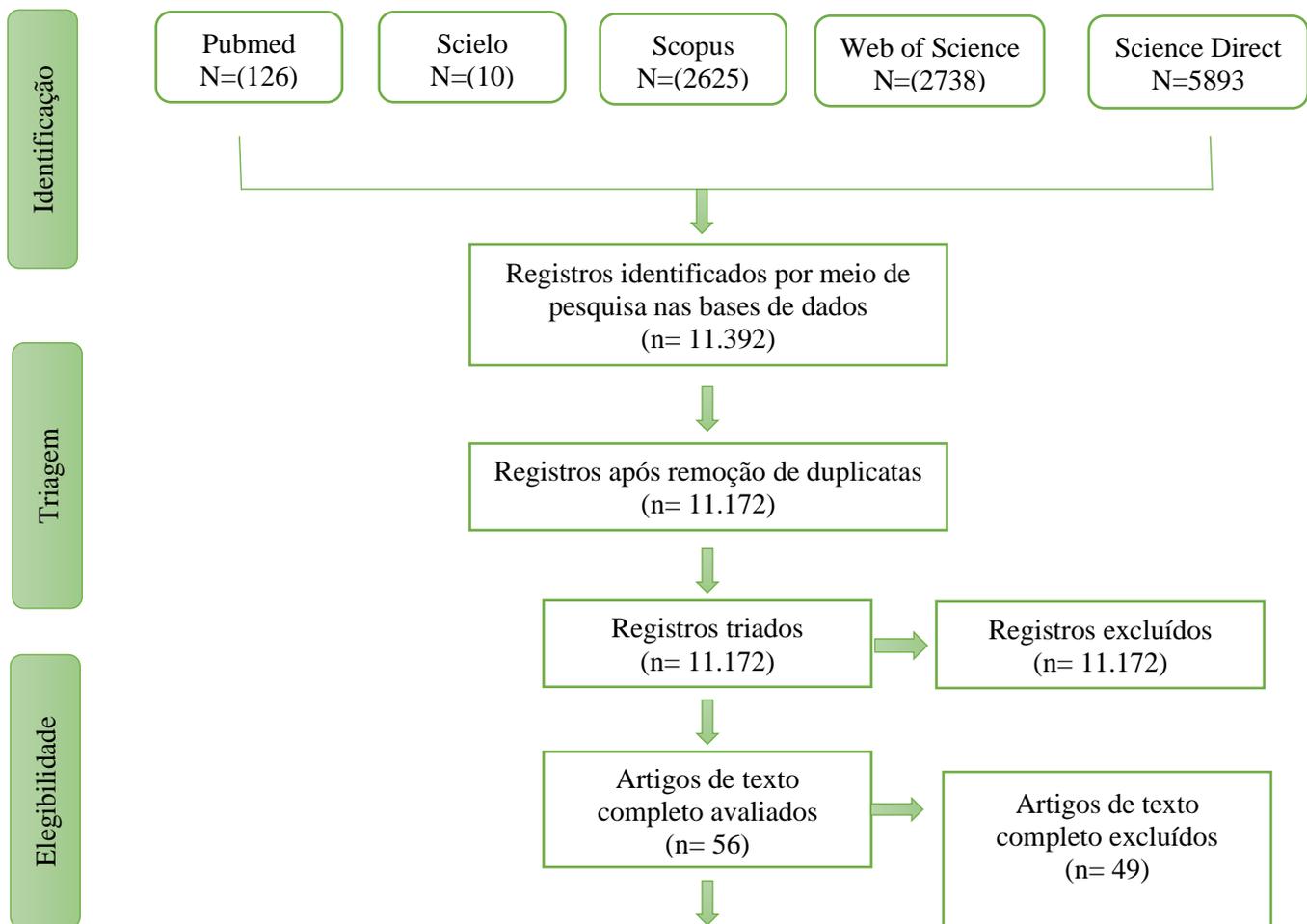
superior a 75% definido como heterogeneidade alta. Os resultados com valores de I^2 superiores a 50% foram submetidos à análise de sensibilidade (ou seja, hipotética remoção de estudos).

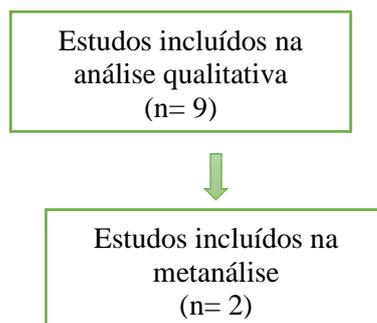
RESULTADOS

Identificação dos Estudos

A busca nas bases de dados informadas encontrou um total de 11.392 artigos, onde 11.172 artigos foram identificados após a remoção de duplicatas. Destes, 11.116 foram excluídos durante a fase de triagem (leitura do título e resumo) por não se adequarem ao perfil da pesquisa, sendo 56 registros avaliados integralmente. Finalmente 9 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade estabelecidos pelos pesquisadores foram incluídos na revisão sistemática, e destes apenas dois puderam ser incluídos na meta-análise. Os itens de relatório que contemplam o processo de identificação e seleção dos estudos estão detalhados na **Figura 1**.

Figura. 1 Fluxograma PRISMA resumindo o processo de seleção do estudo.





Os artigos incluídos compreenderam um total de 2.436 participantes onde podemos observar que um quantitativo de 653 indivíduos que foram alocados no grupo CCL, enquanto 1783 foram alocados no grupo controle. As informações em comum da maioria dos estudos dizem respeito ao tamanho e tipo de amostra, idade, sexo, pontuações do MMSE, valores séricos IL-6, IL-10 e TNF- α e estão dispostos na **Tabela 1**.

Adicionalmente, notamos que os estudos incluídos foram publicados entre 2012 - 2019, e que quatro deles utilizaram amostras de plasma, quatro estudos utilizaram amostras de soro e um estudo não especificou o tipo de amostra. Sete dos 9 estudos incluíram participantes com 60 anos ou mais e 2 tiveram integrantes a partir dos 50 anos^{22,23}. Apenas um estudo não especificou a proporção homem/ mulher, porém considerando os demais pode-se observar um total de 1.279 homens (339 casos e 940 controles) e 1.095 mulheres (284 casos e 811 controles). O estudo de Wennberg e cols²³ foi o único que não utilizou o MMSE como parte da avaliação neuropsicológica. Oito dos 9 estudos avaliaram os níveis séricos da IL-6, quatro os da IL-10 e seis os TNF- α .

Tabela 1: Características dos estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise.

Estudo	Tipo	Amostra		Idade		% mulheres		MMSE		IL-6		IL-10		TNF- α	
		caso	ctrl	caso	ctrl	caso	ctrl	caso	ctrl	caso	ctrl	caso	ctrl	caso	ctrl
²² Zhao 2012	soro	150	150	70,67	69,85	47,30	41,30	26,55	27,06	1,86	1,72	-	-	-	-
²³ Wennberg 2019	plasma	186	1416	79,70	71,90	40,90	47,30	-	-	3,10	2,50	0,91	0,80	3,30	4,30
²⁴ Shen 2019	plasma	57	57	68,77	67,77	31,58	31,58	25,82	29,46	-	-	-	-	15,43	14,29
²⁵ Magalhães 2017	soro	55	42	71,00	68,00	63,54	71,43	25,80	28,51	3,75	3,40	1,08	0,71	4,86	3,76
²⁶ King 2019	plasma	77	20	76,13	75,90	40,00	25,00	26,47	29,10	2,07	1,70	1,03	0,50	1,70	4,30
²⁷ Johansson 2017	soro	11	18	72,00	76,00	54,54	44,44	28,00	29,00	0,88	1,04	-	-	-	-
²⁸ Kim 2017	ns	29	28	75,03	72,00	61,50	57,10	23,62	27,41	9,72	4,60	-	-	5,89	4,60
²⁹ King 2017	plasma	58	20	77,05	75,90	45,76	25,00	26,45	29,10	3,11	1,66	0,95	0,46	2,66	4,26
³⁰ Dursun 2015	soro	30	32	74,40	72,10	-	-	27,59	28,57	-	-	-	-	-	-

Comparação entre grupos

Após a realização das análises descritivas das variáveis do estudo que estão disponíveis na **Tabela 2**, podemos observar que houve diferença significativa entre os valores de MMSE dos grupos CCL e controle (p-valor = 0,0065), de forma que o grupo controle apresentou um maior valor médio do que o grupo CCL. Houve diferença significativa também entre os valores de IL-10 dos grupos CCL e controle (p-valor = 0,0126) de forma que os indivíduos do grupo CCL apresentaram valor médio superior aos indivíduos do grupo controle. Podemos melhor observar os resultados obtidos na comparação entre os grupos das principais variáveis do estudo na **Figura 2**.

Tabela 2: Comparação das variáveis do estudo entre os grupos.

Variável	caso (n = 653)	controle (n = 1783)	p-valor
Idade	73,86 ± 3,51	72,158 ± 3,25	0,3020 ¹
% mulheres	48,14 ± 11,06	42,89 ± 16,07	0,4611 ¹
MMSE	26,63 ± 1,51	28,19 ± 1,29	0,0442 ^{1*}
IL-6	3,50 ± 2,91	2,37 ± 1,24	0,3735 ¹
IL-10	0,99 ± 0,08	0,62 ± 0,16	0,0126 ^{1*}
TNFα	5,64 ± 5,03	5,92 ± 4,11	0,8099 ²

*-resultados significativos; 1- teste t de student para amostras independentes; 2-teste de Wilcoxon-Mann-Whitney.

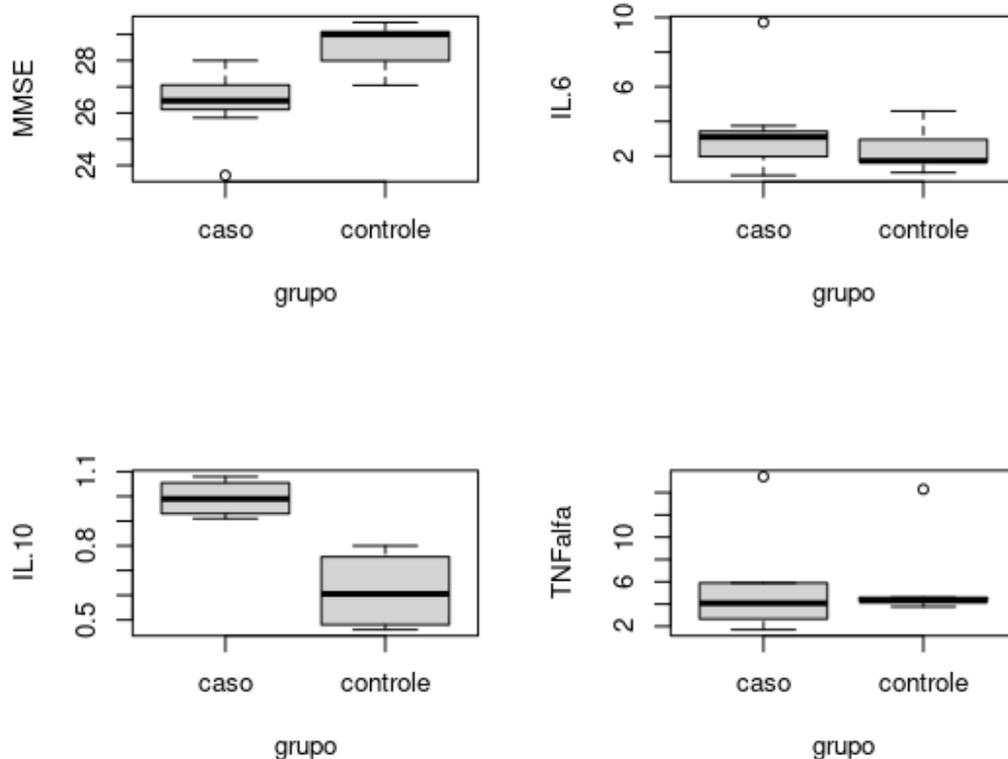


Figura 2: Box-plot das principais variáveis do estudo por grupo.

Avaliação de qualidade

Os estudos foram classificados como de qualidade metodológica geral moderada de acordo com QUADAS-2. Todos os estudos descreveram os métodos de seleção dos pacientes e os incluídos corresponderam à questão da revisão. No geral, os estudos relataram adequadamente os testes índice e padrão de referência e como eles foram conduzidos e interpretados, porém 6 dos 9 estudos não relataram o cegamento entre os envolvidos no diagnóstico clínico e análises, além de que apenas 5 estudos especificaram os limites inferiores de detecção para os marcadores avaliados, o que acarretou implicações para o domínio da aplicabilidade.

Aqueles que informaram o intervalo entre os testes, se os pacientes receberam diferentes ensaios de índice ou padrão, e as análises estatísticas completas realizadas, foram assim julgados como tendo baixo risco de viés para o domínio do fluxo e tempo. Os demais estudos foram classificados como com risco incerto de viés para este domínio. Todo o resumo da avaliação da qualidade metodológica pode ser observado nas **figuras suplementares 1 e 2**.

Meta-análise

Após a seleção de estudos foi procedida uma meta-análise de diagnóstico para o marcador inflamatório TNF- α , como forma de detecção do CCL. Os estudos considerados foram Shen e cols²⁴ e Magalhães e cols²⁵. Na **Tabela 3** estão descritos os valores de sensibilidade, especificidade de cada estudo, bem como seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Podemos observar que no estudo realizado por Shen e cols²⁴, o método apresentou uma sensibilidade de 0,836 e uma especificidade de 0,181, ou seja, concluímos que o método tem maior probabilidade de acertar ao detectar a doença em pacientes doentes do que detectar a ausência dela em pacientes não doentes. Já no estudo procedido por Magalhães e cols²⁵, o achado foi na direção oposta, de forma que foi encontrada uma sensibilidade de 0,321, enquanto a especificidade foi igual a 0,988, o que indica que o método é mais eficaz em detectar a ausência da doença em não doentes do que a presença da doença em doentes. Os resultados da **Tabela 3** podem ser visualizados de forma gráfica nas **Figuras suplementares 3 e 4**, respectivamente.

Tabela 3: Sensibilidade e Especificidade dos estudos na meta-análise.

Estudo	Sensibilidade	Especificidade
Shen et al 2019	0,836 [0,721;0,910]	0,181 [0,103;0,299]
Magalhaes et al 2017	0,312 [0,206;0,443]	0,988 [0,898;0,999]

Investigação de Heterogeneidade e viés de publicação

Para verificar se há heterogeneidade entre a sensibilidade e especificidade dos estudos foi utilizado o teste Qui-quadrado para testar a hipótese nula de que os estudos têm a mesma sensibilidade ou especificidade *versus* a hipótese alternativa de que os estudos não têm a mesma sensibilidade ou especificidade. Em ambos os casos, obtivemos um p-valor $< 0,0001$, ou seja, rejeitamos as hipóteses nulas de que a sensibilidade e especificidade dos estudos são iguais. Concluímos então com base na amostra e com 95% de confiança, que os estudos são heterogêneos quanto a sensibilidade e especificidade. É importante determinar o motivo da variação e entender se essa ocorreu por acaso.

Tabela 4: DOR, PLR+ e NRL- na meta-análise.

Estudo	DOR	PLR	NRL
Shen et l 2019	1,129 [0,430;2,961]	1,021 [0,865;1,206]	0,905 [0,407;2,011]
Magalhaes et al 2017	38,636 [2,247;664,439]	26,875 [1,662;434,454]	0,696 [0,581;0,832]

Na **Tabela 4** estão descritos os valores da razão de chances de diagnóstico ou *diagnostic odds ratio* (DOR), a razão de verossimilhança de um teste positivo (PLR) e a razão de verossimilhança de um teste negativo (NRL) de cada estudo, bem como seus respectivos intervalos de confiança de 95%. A PLR varia de um a infinito, e uma PLR igual a um indica que a probabilidade de resultado positivo do teste é a mesma para pacientes com e sem a doença. A NRL varia de um a zero, e quanto mais próxima de zero a NRL for, menor será a probabilidade de doença na presença de resultado negativo do teste. Podemos observar que no estudo desenvolvido por Shen e cols²⁴ foi obtida uma PLR = 1,021, indicando que o teste foi pouco útil devido ao fato de que o um pertence ao intervalo de confiança de 95%. Nesse mesmo estudo o valor de NRL foi de 0,905 e também observamos que o um pertence ao intervalo de confiança, indicando que a probabilidade da doença na presença negativa do teste não é pequena. Já no estudo desenvolvido por Magalhães e cols²⁵ observamos um valor de PLR = 38,636, indicando que o teste tem alta probabilidade de dar positivo em doentes. Temos ainda para esse estudo o valor de NRL = 0,696, indicando uma probabilidade baixa de detectar a doença em não doentes.

Para verificar se a heterogeneidade dos estudos se deve aos efeitos aleatórios foi utilizado o teste Q-Cochran para testar tal hipótese. O p-valor encontrado foi de 0,317 ou seja, não rejeitamos a hipótese de que a heterogeneidade se deve de fato à fatores aleatórios, o que é corroborado pela medida de inconsistência (I^2) que foi de aproximadamente 0%. Podemos ainda propor uma “curva” ROC, lembrando que, na sua utilização clássica os valores são contínuos, enquanto na meta-análise de diagnóstico cada estudo corresponde a um ponto do gráfico, não formando assim uma curva propriamente dita. Observa-se na **Figura 3** a curva ROC elíptica, em que os pontos indicam os valores de sensibilidade e a taxa de falsos positivos de cada estudo, enquanto a elipse indica a região de confiança desses valores. O ponto ótimo do gráfico é o canto esquerdo superior, onde o valor de sensibilidade é próximo de um e a taxa de falsos positivos é próxima de zero. Observe que o estudo de Magalhães e cols²⁵ obteve um valor de falsos positivos próximo de zero, enquanto o estudo feito por Shen e cols²⁴ apresentou uma taxa de falsos positivos superior a 0,8.

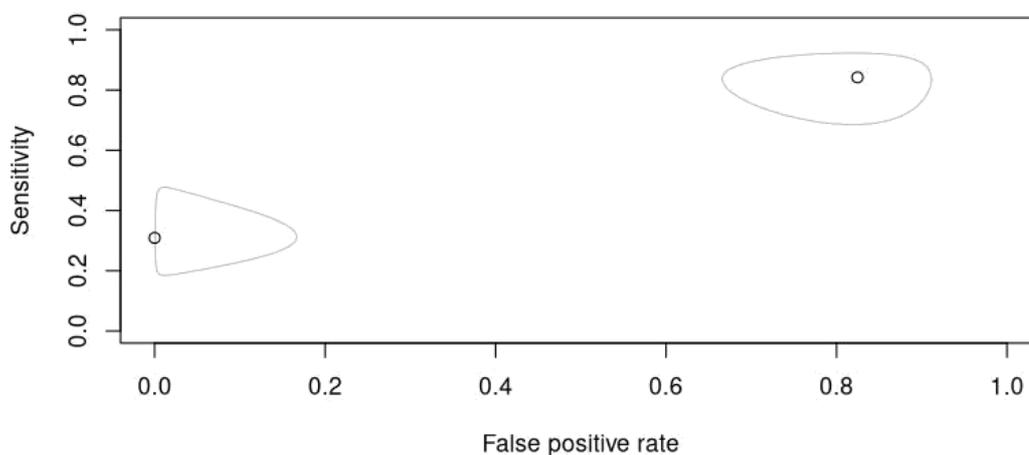


Figura 3: Curva Roc elíptica para sensibilidade e falsos positivos.

DISCUSSÃO

Nesse estudo, buscamos fornecer evidências que ligam a inflamação ao CCL, investigando a precisão diagnóstica de três marcadores inflamatórios particulares, incluindo a IL-6 pró-inflamatória, TNF- α e IL-10 anti-inflamatória. No entanto, não foi possível constatar a precisão diagnóstica devido as discrepâncias entre os estudos, além da falta de dados essenciais como as informações das taxas de TP, TN, FP e FN que só foram informadas por dois autores.

Desse modo, os estudos que foram incluídos na meta-análise para o marcador inflamatório TNF- α como forma de detecção do CCL, apontaram a conclusão com base na amostra e com 95% de confiança, que são heterogêneos quanto a sensibilidade e especificidade dos testes realizados. Também não houve diferença significativa após análise descritiva entre os grupos CCL e controle para o marcador TNF- α . Esse resultado vai de encontro ao apresentado por Gezen e cols³¹, onde os níveis séricos de TNF- α aumentaram significativamente apenas nos grupos DA de início precoce e tardio, e embora esses níveis tenham sido maiores no grupo CCL do que no grupo controle de mesma idade, não foi estatisticamente significativo. Por outro lado, pesquisas anteriores observaram um aumento significativo nos níveis séricos de TNF- α em pacientes com DA e também no grupo CCL em comparação com os controles saudáveis^{32,33,34}, o que nos desperta uma cautela, pois essa é uma das principais citocinas inflamatórias produzidas por astrócitos e microglia ativadas e está aumentada nas regiões cerebrais afetadas de pacientes com DA³⁵.

Em relação a IL-10, o estudo de Rosenberg e cols³⁶ relatou que o aumento dos níveis de TNF- α estimula a expressão da IL-10, que é uma citocina anti-inflamatória capaz de inibir a sua síntese. Nesta pesquisa os níveis de IL-10 apresentaram diferença significativa entre os valores dos grupos CCL e controle (p-valor = 0,0126) de forma que os indivíduos do grupo CCL apresentaram valor médio superior aos do grupo controle.

Uma meta-análise avaliando a associação entre os níveis de IL-6 periférica em demências de todas as causas, descobriu que concentrações mais altas desse marcador inflamatório conferiam risco aumentado de desenvolver DA. Os autores destacam que a inflamação periférica pode ocorrer antes que os sintomas clínicos estejam presentes³⁷. No estudo em questão não foram observadas diferenças significativas dos níveis de IL-6 entre os grupos CCL e controle, o que também corrobora com os dados de Bermejo e cols³⁸, onde foram encontrados níveis significativamente elevados de IL-6 apenas no plasma de pacientes com DA, enquanto observou-se valores semelhantes para o grupo CCL e controle saudáveis. Um dos fatores que

podem explicar esses resultados, é que em geral os níveis aumentados de IL-6 podem ser associados a várias condições, incluindo o próprio envelhecimento³⁹.

Para complementar o que já foi discutido, outra importante relação a se observar é a associação dos biomarcadores supracitados aos scores do MMSE nesses pacientes. Sharma e cols⁴⁰, não encontraram fortes evidências de associações entre biomarcadores inflamatórios e escores do MMSE modificado. Já Gezen e cols³¹ mostrou que pacientes com DA de início precoce com escores baixos no MMSE apresentam altos níveis séricos do marcador TNF- α . Uma diferença significativa entre os valores de MMSE dos grupos CCL e controle (p-valor = 0,0065) foi apontada nesse estudo, de forma que o grupo controle apresentou um maior valor médio do que o grupo CCL. No entanto, mais estudos precisam elucidar quais mecanismos inflamatórios influenciam diretamente na cognição desses indivíduos.

Essa meta-análise tem pontos fortes e limitações. Seus pontos fortes incluem a metodologia de pesquisa abrangente, além de ser o primeiro estudo a avaliar a precisão diagnóstica das citocinas IL-6, IL-10, TNF- α como possíveis marcadores precoce no CCL. Ademais, poucos estudos apresentaram análises robustas na tentativa de detectar possíveis inconsistências nos testes avaliados e identificar o motivo da alta variação relatadas entre eles. Suas limitações são inerentes aos estudos observacionais que podem afetar a capacidade dos pesquisadores de inferir qualquer relação causal entre marcadores inflamatórios e CCL, pois o aumento dos níveis inflamatórios pode ser tanto uma causa quanto uma consequência. Outra limitação é o pequeno número de estudos incluídos com poucos dados importantes disponíveis o que inviabilizou algumas comparações, restringindo a exploração de fontes potenciais de heterogeneidade, como comorbidades, nível de atividade física, fatores genéticos, depressão, entre outros que poderiam elucidar os resultados controversos e orientar melhor a prática clínica.

Em conclusão, esta revisão não encontrou evidências sugestivas do aumento dos níveis periféricos de marcadores inflamatórios em pacientes com CCL. Para confirmar os achados desta meta-análise, estudos observacionais futuros incluindo informações adicionais dos participantes, são necessários para fornecer um contexto mais adequado, além de que se deve melhor avaliar as diferenças dos pontos de corte entre as análises desenvolvidas, o que pode estar levando ao alto grau de heterogeneidade apresentado.

REFERÊNCIAS

- [1] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology* 1999; 56(3): 303-8.
- [2] Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7: 257–62.
- [3] Petersen, R. C. (2016). Mild cognitive impairment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 22(2 Dementia), 404.
- [4] Luck T, Lupp A, Briel S, Matschinger H, König HH., Bleich S, et al. Mild cognitive impairment: incidence and risk factors: results of the Leipzig longitudinal study of the aged. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 1903–10.
- [5] Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TS., Ganguli M., Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90(3): 126-135.
- [6] Liu CS, Rau A, Gallagher D, Rajji TK., Lanctôt KL, Herrmann N. Using transcranial direct current stimulation to treat symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurodegenerative disease management* 2017; 7(5): 317-329.
- [7] Desideri G, Kwik-Urbe C, Grassi D, Necozone S, Ghiadoni L, Mastroiacovo D, et al. Benefits in cognitive function, blood pressure, and insulin resistance through cocoa flavanol consumption in elderly subjects with mild cognitive impairment: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) study. *Hypertension* 2012; 60 (3): 794-801.
- [8] Smith AD, Smith SM, De Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PloS one* 2010; 5(9), e 12244.
- [9] Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *New England Journal of Medicine* 2005; 352(23): 2379-2388.

- [10] Alavi Naeini AM, Elmadfa I, Djazayeri A, Barekatain M, Aghaye Ghazvini MR, Djalali M, et al. The effect of antioxidant vitamins E and C on cognitive performance of the elderly with mild cognitive impairment in Isfahan, Iran: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *European journal of nutrition* 2014; 53(5): 1255-1262.
- [11] Lai KSP, Liu CS, Rau A, Lanctôt KL, Köhler CA, Pakosh M, et al. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of 175 studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2017; 88(10):876-882.
- [12] Chi GC, Fitzpatrick AL, Sharma M, Jenny NS, Lopez OL, DeKosky ST. Inflammatory biomarkers predict domain-specific cognitive decline in older adults. *The Journals of Gerontology: Series A* 2016; 72(6): 796-803.
- [13] Chi GC, Fitzpatrick AL, Sharma M, Jenny NS, Lopez OL, DeKosky ST. Inflammatory biomarkers predict domain-specific cognitive decline in older adults. *The Journals of Gerontology: Series A* 2016; 72(6): 796-803.
- [14] Keegan AP, Paris D, Luis CA, Abdullah L, Ait-Ghezala G, Beaulieu-Abdelahad D, et al. Plasma cytokine IL-6 levels and subjective cognitive decline: preliminary findings. *International journal of geriatric psychiatry* 2018; 33(2): 358-363.
- [15] Economos A, Wright CB, Moon YP, Rundek T, Rabbani L, Paik MC, et al. Interleukin 6 plasma concentration associates with cognitive decline: the northern Manhattan study. *Neuroepidemiology*. 2013; 40:253–259.
- [16] Schoonenboom NSM, Pijnenburg YAL, Mulder C, Rosso SM, Van Elk EJ, Van Kamp GJ, et al. Amyloid β (1–42) and phosphorylated tau in CSF as markers for early-onset Alzheimer disease. *Neurology* 2004, 62(9), 1580-1584.
- [17] Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, Kiliaan A, Ruitenberg A, Van Swieten JC, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the rotterdam study. *Archives of neurology* 2004, 61(5): 668-672.
- [18] Fiala M, Veerhuis R. Biomarkers of inflammation and amyloid- β phagocytosis in patients at risk of Alzheimer disease. *Exp Gerontol* 2010; 45:57–63.
- [19] McInnes MD, Moher D, Thombs BD, McGrath TA, Bossuyt PM, Clifford T, et al. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: the PRISMA-DTA statement. *Jama* 2018; 319(4): 388-396.
- [20] Petersen, RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine* 2004; 256(3): 183-194.

- [21] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia* 2011; 7(3): 263-269.
- [22] Zhao SJ, Guo CN, Wang MQ, Chen WJ, Zhao YB. Serum levels of inflammation factors and cognitive performance in amnesic mild cognitive impairment: a Chinese clinical study. *Cytokine* 2012; 57(2): 221-225.
- [23] Wennberg AM, Hagen CE, Machulda MM, Knopman, DS, Petersen RC, Mielke MM. The cross-sectional and longitudinal associations between IL-6, IL-10, and TNF α and cognitive outcomes in the Mayo Clinic Study of Aging. *The Journals of Gerontology: Series A* 2019; 74(8): 1289-1295.
- [24] Shen XN, Lu Y, Tan CTY, Liu LY, Yu JT, Feng L, et al. Identification of inflammatory and vascular markers associated with mild cognitive impairment. *Aging (Albany NY)* 2019; 11(8): 2403.
- [25] Magalhães TNC, Weiler M, Teixeira CVL, Hayata T, Moraes AS, Boldrini VO, et al. Systemic inflammation and multimodal biomarkers in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology* 2018; 55(7): 5689-5697.
- [26] King E, O'Brien JT, Donaghy P, Morris C, Barnett N, Olsen K, et al. Peripheral inflammation in mild cognitive impairment with possible and probable Lewy body disease and Alzheimer's disease. *International psychogeriatrics* 2019; 31(4): 551-560.
- [27] Johansson P, Almqvist EG, Wallin A, Johansson JO, Andreasson U, Blennow K, et al. Reduced cerebrospinal fluid concentration of interleukin-12/23 subunit p40 in patients with cognitive impairment. *PloS one* 2017; 12(5): e0176760.
- [28] Kim YS, Lee KJ, Kim H. Serum tumour necrosis factor- α and interleukin-6 levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics* 2017; 17(4): 224-230.
- [29] King E, O'Brien JT, Donaghy P, Morris C, Barnett N, Olsen K, et al. Peripheral inflammation in prodromal Alzheimer's and Lewy body dementias. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2017; 89(4): 339-345.
- [30] Dursun E, Gezen-Ak D, Hanağası H, Bilgiç B, Lohmann E, Ertan S, et al. The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease. *Journal of neuroimmunology* 2015; 283: 50-57.

- [31] Gezen-Ak D, Dursun E, Hanağası H, Bilgiç B, Lohman E, Araz ÖS, et al. BDNF, TNF α , HSP90, CFH, and IL-10 serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease* 2013; 37(1): 185-195.
- [32] Bonotis K, Krikki E, Holeva V, Aggouridaki C, Costa V, Baloyannis S. Systemic immune aberrations in Alzheimer's disease patients. *J Neuroimmunol.* 2008; 193:183±7.
- [33] Guerreiro RJ, Santana I, Brás JM, Santiago B, Paiva A, Oliveira C, et al. Peripheral inflammatory cytokines as biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurodegenerative Diseases* 2007; 4(6): 406-412.
- [34] Álvarez A, Cacabelos R, Sanpedro C, García-Fantini M, Aleixandre M. Serum TNF- α levels are increased and correlate negatively with free IGF-I in Alzheimer disease. *Neurobiology of aging* 2007; 28(4): 533-536.
- [35] Zhao A, Li Y, Deng Y & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. TNF receptors are associated with tau pathology and conversion to Alzheimer's dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neuroscience Letters* 2020; 738: 135392.
- [36] Rosenberg PB. Clinical aspects of inflammation in Alzheimer's disease. *International Review of Psychiatry* 2005; 17(6): 503-514.
- [37] Koyama A, O'Brien J, Weuve J, Blacker D, Metti AL, Yaffe K. The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences* 2013; 68(4): 433-440.
- [38] Bermejo P, Martin-Aragon S, Benedi J, Susin C, Felici E, Gil P, et al., 2008. Differences of peripheral inflammatory markers between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Immunol. Lett.* 117, 198–202.
- [39] Singh VK, Guthikonda P. Circulating cytokines in Alzheimer's disease. *Journal of Psychiatric Research* 1997; 31(6): 657-660.
- [40] Sharma N, Kolekar MH, Jha K, Kumar Y. EEG and cognitive biomarkers based mild cognitive impairment diagnosis. *Irbm* 2019; 40(2): 113-121.

CAPÍTULO III

A ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA MELHORA DA FUNÇÃO COGNITIVA DE INDIVÍDUOS COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE: ENSAIO CLÍNICO, DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO

RESUMO

Objetivo: Este ensaio clínico randomizado e duplo-cego teve como objetivo avaliar os efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) na função cognitiva de pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). **Métodos:** Trinta e oito pacientes com CCL foram submetidos a 12 sessões (3 dias por semana, durante 4 semanas) de tratamento com a ETCC. Os participantes foram designados para o grupo ativo (n=19) ou grupo sham (n=19), onde receberam 2 mA anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DLPFC). O desfecho primário compreendendo a pontuação do Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e os desfechos secundários compreendendo o mini-exame do estado mental (MMSE), Teste de Fluência Verbal – categoria: *animais* (FAS) e as pontuações do Escala de Depressão Geriátrica – versão curta (GDS-15) foram coletados e analisados por dois fatores (efeitos do tempo e tempo x interação do grupo), medidas repetidas (ANOVA *two-way*). **Resultados:** Todas as medidas de resultado avaliadas não apresentaram melhora significativa após intervenção em ambos os grupos. No entanto, análises exploratórias mostraram que a idade dos participantes pode ser um fator de resposta ao tratamento. Não foram encontradas diferenças em linha de base para respondedores e não respondedores quando observadas susceptibilidade genética, valores da CAOT e nível de atividade física. Eventos adversos relacionados a ETCC apareceram leve e brevemente. **Conclusão:** Nosso estudo não suporta a suposição de que múltiplas sessões de ETCC que são independentes do treinamento cognitivo, tenham um efeito benéfico na função cognitiva de indivíduos com CCL. Isso aponta que futuros estudos são indicados, com a combinação de métodos de treinamento cognitivo e estimulação cerebral, a fim de verificar se esta abordagem, seria a mais indicada para o tratamento dessa população.

Palavras-chave: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Comprometimento Cognitivo Leve; Função Cognitiva.

INTRODUÇÃO

O comprometimento cognitivo leve (CCL) é uma síndrome clínica e cognitiva que causa déficits em um ou mais domínios cognitivos como, memória, função executiva, atenção, linguagem e habilidades visuoespaciais¹. Apesar de ser caracterizado principalmente por perda de memória, pacientes com CCL também apresentam sintomas com apatia, depressão, ansiedade, irritabilidade, que impactam diretamente em seu dia a dia².

Intervenções eficazes para reduzir os danos causados pelo CCL são de grande relevância e até o momento terapêuticas farmacológicas como os moduladores cognitivos, exercem efeitos de curto prazo sobre a cognição e foram associados a riscos de eventos adversos mais elevados de náusea, diarreia e vômito, levando a ponderar seus benefícios nessa população³. Assim, tratamentos não farmacológicos alternativos estão sendo explorados e incluem exercícios físicos, treinamento cognitivo (CT)⁴, e mais recentemente a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) ganhou atenção significativa⁵.

Técnica neurofisiológica segura, não invasiva, de baixo custo e com menos efeitos colaterais⁶, a ETCC atua facilitando a plasticidade neural e fornece correntes elétricas fracas ao couro cabeludo variando comumente de 1 a 2 miliamperes, modulando a excitabilidade das regiões cerebrais subjacentes⁷.

O lobo pré-frontal, especialmente o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) esquerdo, é uma área crucial em adultos mais velhos, que pode influenciar o desempenho funcional dos processos executivos gerais⁸, dessa forma, sua ativação vem sendo amplamente investigada em idosos com CCL e demência⁹, pois há uma conectividade alterada entre essa região com várias outras regiões corticais e subcorticais durante o estado de repouso¹⁰.

Diante das repercussões clínicas, evidências apontam que a ETCC anódica sobre o DLPFC esquerdo melhora memórias episódicas verbais¹¹ e fortalece o desempenho da memória de trabalho, modulando as oscilações neurais subjacentes¹². Sua aplicação aliada ao Treinamento Cognitivo (TC) parece ser uma ferramenta promissora para aumentar os ganhos do TC^{13,14} e melhorar da função cognitiva de pacientes com CCL¹⁵, todavia algumas limitações como desenhos específicos dos estudos, assim como as dificuldades em aprender novas estratégias e a prática repetitiva entediante, têm causado problemas na adesão de idosos e um alto custo de treinamento¹⁶. Como tal, o uso da ETCC para modular o desempenho da função cognitiva sem treinamento cognitivo tem vantagens e estudos nos quais os participantes

recebem ETCC sem treinamento de memória de trabalho são necessários para esclarecer se a ETCC sozinha fornece benefícios a essa população.

Devido a necessidade em referir estratégias eficazes que possam retardar o declínio cognitivo, levantamos a hipótese que a ETCC anódica sobre o DLPFC esquerdo melhoraria as funções cognitivas de indivíduos com CCL quando comparado ao grupo ETCC Sham. Como segunda análise, exploramos as possíveis correlações entre o nosso desfecho primário MoCA, com as demais variáveis do estudo.

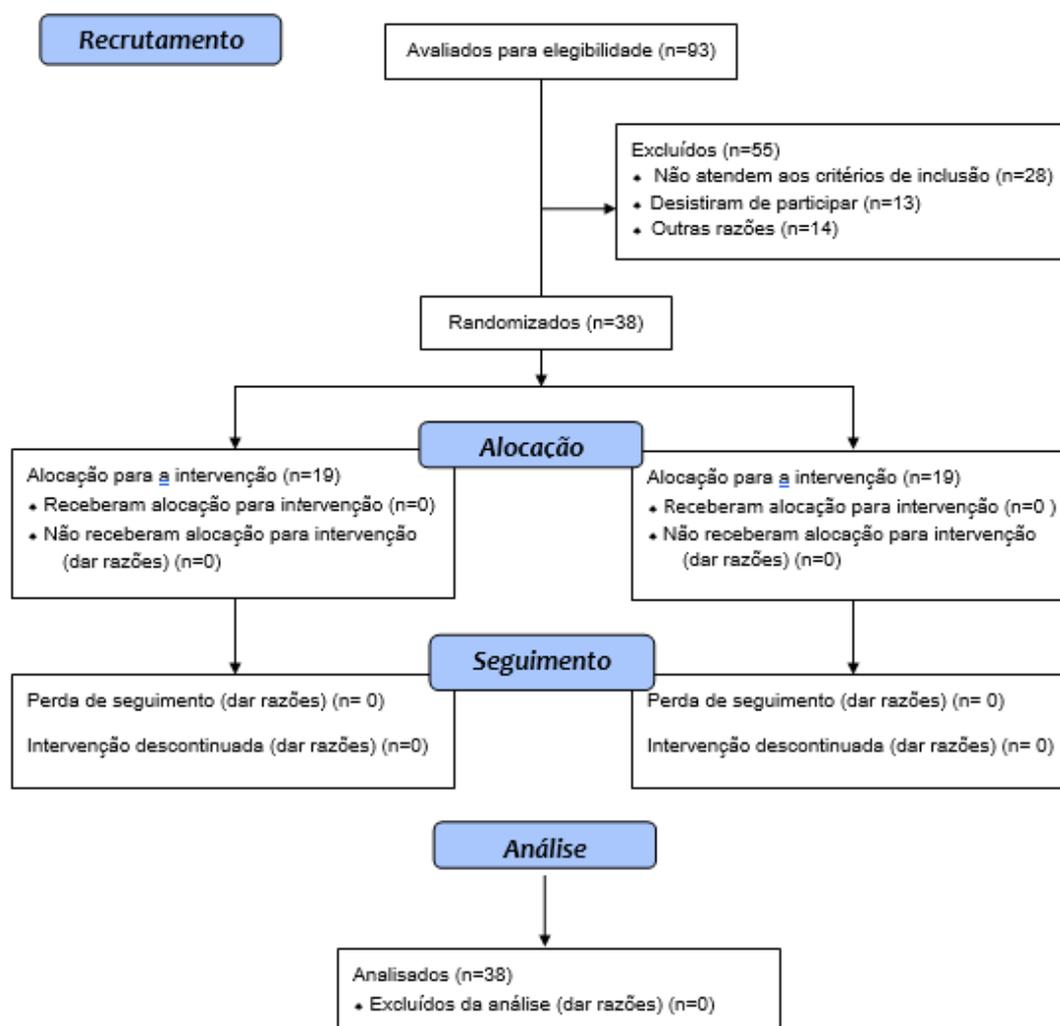
MÉTODO

Desenho do estudo

Este foi um ensaio clínico, randomizado e duplo cego. Os dados foram coletados no período de dezembro de 2021 a outubro de 2022. Foram incluídos um total de 38 participantes, alocados randomicamente na taxa de 1:1. Foi utilizado um gerador de números aleatórios através de um programa de randomização on-line (www.random.org) e empregada alocação oculta com envelopes sequenciais numerados, opacos e selados, de forma que o responsável pela alocação não teve contato com os pacientes, nem com o trabalho dos demais. Todos os examinadores foram cegos quanto ao tipo de tratamento que o paciente recebeu (estimulação ativa ou Sham) e às outras avaliações.

Os voluntários foram divididos em 2 grupos de intervenção: grupo ativo ou sham, recebendo 2 mA anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, correspondente à região F3 com base no sistema internacional 10/20 EEG e eletrodo de referência sob o músculo deltóide^{17,18}). O diagrama de fluxo CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) mostra o número e a distribuição dos participantes (**Figura 1**).

Figura 1: Diagrama de fluxo dos pacientes



Participantes

Os participantes foram recrutados por meio de redes sociais, unidades de saúde locais e encaminhados para uma lista de espera para tratamento em centro de assistência à saúde a pacientes com disfunções cognitivas. A população do estudo compreendeu indivíduos com diagnóstico de CCL, realizado por médicos especialistas e considerando os critérios de Petersen e cols¹⁹, Diagnostic and Statistic Manual - DSM III-R, DSM IV e National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association - NINCDS-ADRDA^{20,21}. Os participantes atenderam aos seguintes critérios de inclusão: (a) pessoas de ambos os sexos; (b) 60 anos ou mais; (c) sem diagnóstico

de demência. Os indivíduos foram excluídos se: (a) fizeram uso regular de hipnóticos e benzodiazepínicos até duas semanas antes do início do estudo; (b) estivessem sob uso de medicação com inibidores colinérgicos por mais que dois meses; (c) tivessem epilepsia, distúrbios psiquiátricos ou qualquer episódio recente de distúrbios neuropsiquiátricos; (e) portadores de implantes metálicos no cérebro e marcapassos.

Todos os pacientes assinaram formulários de consentimento informado antes do início dos procedimentos do estudo. Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Instituição, conforme os critérios da Declaração de Helsinki. O estudo também foi registrado em Clinicaltrials.gov (NCT04934423).

Desfechos

Todas as variáveis neuropsicológicas foram medidas 1 semana antes do início da intervenção (T1), e após o período de intervenção (T3). Na linha de base, foram coletadas informações demográficas e clínicas dos participantes. Na fase de screening, informações sobre a susceptibilidade genética através dos genes Alfa-sinucleína (SNCA) e Neuroregulina (NRG), comumente envolvidos em processos neurodegenerativos e a Capacidade antioxidante total (CAOT) foram avaliadas mediante coleta sanguínea. O nível de Atividade Física foi mensurado através do Questionário Internacional de Atividade Física (iPAQ) e dados de Acelerometria.

Desfecho primário

Como desfecho primário utilizamos a mudança de pontuação no MoCA: *Montreal Cognitive Assessment* que avalia diversas funções cognitivas (como as funções executivas, habilidades visuo-espaciais, nomeação, recuperação da memória, dígitos, sentença, raciocínio abstrato e orientação). Sua pontuação máxima possível é de 30 pontos, sendo a pontuação acima de 26 aceita como normal. Considera-se um quadro de CCL quando a pontuação varia de 19-26 pontos^{22,23}.

Desfechos secundários

As medidas de desfecho secundário foram o *Mini Mental State Examination* (MMSE), cujo escore máximo é de 30 pontos e contempla questões sobre memória, atenção, orientação, linguagem e habilidades visuoespaciais. O escore de 24 pontos foi utilizado para o corte padrão,

seguindo recomendações expressas na literatura^{24,25}. O Teste de Fluência Verbal – categoria: *animais*, onde os participantes foram estimulados à geração espontânea do maior número de palavras possível, dentro de um limite de tempo (1 minuto). Seus pontos de corte são: 9 pontos para analfabetos e 13 pontos para pessoas com tempo de escolaridade igual ou superior a 8 anos, conforme recomendações de Brucki e cols²⁶. Escala de Depressão Geriátrica – versão curta (GDS-15), que possui uma variação de zero (ausência de sintomas depressivos) até quinze pontos (pontuação máxima de sintomas depressivos), com ponto de corte ≥ 5 para determinar a presença de sintomas depressivos nos idosos²⁷.

ETCC

Os eletrodos foram posicionados de acordo com o sistema de classificação internacional do eletroencefalograma 10-20, em que o ânodo foi aplicado no DLPFC esquerdo (F3) e o eletrodo de referência no músculo deltóide direito^{17,18}. Os participantes receberam doze sessões de ETCC, durante 20 minutos, em dias alternados (3 vezes por semana), resultando em quatro semanas de intervenção²⁸. O Grupo ativo recebeu a ETCC anódica ativa, onde a intensidade da corrente administrada foi de 2mA, por 30 minutos. Para o grupo sham os indivíduos receberam uma estimulação que durou apenas 20-30 segundos. Posteriormente, o aparelho foi desligado, deixando de emitir corrente. A **Figura 2** mostra os procedimentos e as etapas da pesquisa.

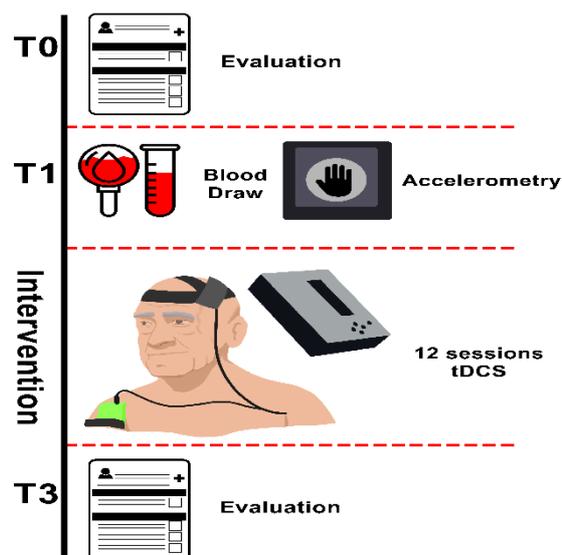


Figura 2. Procedimentos e etapas da pesquisa. Montagem para neuroestimulação não invasiva. Ânodo: córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. Cátodo: área do músculo deltoide direito.

Análises Estatísticas

As análises foram baseadas no princípio de intenção de tratar. O tamanho da amostra foi estimado com base em uma mínima melhora clínica (2 pontos nos escores do MoCA) no resultado das funções cognitivas, conforme estudo anterior que utilizou grupos emparelhados de ETCC no tratamento da CCL^{29,30}. Dessa forma, um cálculo considerado como significativo o nível de $p < 0.05$ e 90% de poder sugere que seriam necessários pelo menos 18 pacientes em cada grupo para detectar se a diferença encontrada corresponde ao efeito da ETCC ativa ou simulada. A cada grupo foi acrescentado mais dois participantes devido a possibilidade de perdas amostrais ao longo do estudo.

Todas as análises foram procedidas no *software* R versão 4.2.2, disponível livre e gratuitamente em <https://www.r-project.org/>. O nível de significância adotado em toda a análise foi de 5%.

Estatísticas descritivas foram executadas como frequências e porcentagens para variáveis categóricas; médias e desvios padrão foram calculados para as variáveis contínuas. Diferenças médias entre grupos com intervalos de confiança de 95% (IC) e tamanhos de efeito foram calculadas para os desfechos primário e secundários.

Para mensurar possíveis correlações do MoCA as principais variáveis da baseline, calculamos o Delta para as variáveis quantitativas através do coeficiente de correlação linear de Pearson. Em se tratando das variáveis qualitativas, utilizou-se o teste exato de Fisher, considerando uma categorização da variável Delta MoCA, para aqueles que apresentaram melhora clínica ou não.

O tamanho do efeito foi medido em termos de odds ratio, e estimamos o número necessário para tratar (NNT) com base nos odds ratio para resposta clínica.

RESULTADOS

Dos participantes do estudo, 34 eram do sexo feminino. Considerando a amostra total, a idade média foi de 70.9 (± 5.9) e a escolaridade de 11 (± 4.7) anos de estudo. Em relação à cognição, as médias da pontuação do MoCA foram de 21.2 (± 2.4). Para MMSE e FAS as médias foram 24.5 (± 2.5) e 13.4 (± 4.2) pontos, respectivamente. O GDS-15 apresentou 2.1 (± 1.4) pontos, o que significa que os participantes não apresentavam quadro depressivo, de acordo

com a interpretação do instrumento. Com exceção da variável “gênero”, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as variáveis sociodemográficas e clínicas entre os grupos (**Tabela 1**).

Tabela 1: Características clínica e demográficas dos participantes no baseline (n=38).

Variables	Active ETCC (n=19)	Sham ETCC (n=19)	<i>p</i>
Idade (anos)	72,6±5,8	69,1±5,6	-06
Gênero (masculino/feminino)	3/16	1/18	-00
Educação (anos)	10,6±4,8	11,5±4,7	-65
IMC (kg/m ²)	28,4±5,0	28,92±3,6	-07
FAS – verbal fluency (points)	14,2±3,6	12,5±4,7	-21
MoCA (points)	21,3±2,6	21,0±2,3	-73
MMSE (points)	24,5±2,4	24,3±2,6	-80
GDS -15 (points)	1,9±1,4	2,3±1,4	-38
História de consumo de álcool (n%)	2(10.5%)	6(31.5%)	
Histórico de tabagismo (n%)	3(15.7%)	2(10.5%)	
Doenças Crônicas (n%)	16(84.2%)	15(78.9%)	
Histórico familiar de Demência	5(26.3%)	7(36.8%)	

Note: Os dados descritivos são apresentados como média ± desvio padrão ou porcentagens. ETCC = Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; MoCA = Montreal Cognitive Assesment; MMSE = Mini-Mental State Examination; FAS: Verbal fluency test; GDS-15: Geriatric Depression Scale – 15 items.

Desfecho primário:

A comparação de mudanças nas pontuações do Moca para o grupo ETCC ativo e sham não mostraram diferenças significativas ($F = 0,0$; $p = 1,0000$; $\eta^2 = 0,0$), também não houve efeito do tempo ($F = 0,0$; $p = 0,9550$; $\eta^2 = 0,0$), nem interação significativa entre grupo e tempo ($F = 0,2$; $p = 0,6550$; $\eta^2 = 0,0028$). Os resultados podem ser observados na **Tabela 2**.

Tabela 2: Comparação das medidas de resultado por grupo.

Variáveis	Grupo		ANOVA [F(1,36)/P value]		
	Ativo (n=19)	Sham (n=19)	Período de tratamento		
			Ativo x Sham	Efeitos do tempo	Tempo x interação do grupo
MoCA					
Baseline	21,3±2,6	21,0±2,3			
Pós Intervenção	20,7±4,2	20,6±4,0	0,0/1,0000	0,0/0,9550	0,2/0,6550
MMSE					
Baseline	24,5±2,4	24,3±2,6			
Pós Intervenção	25,5±2,3	25,7±2,4	0,0/0,9630	4,3/ 0,0420*	0,1/0,7480
FAS					
Baseline	14,2±3,6	12,5±4,7			
Pós Intervenção	13,5±3,2	14,3±4,6	0,1/0,8040	0,1/0,7610	2,5/0,1180
GDS -15					
Baseline	1,9±1,3	2,3±1,4			
Pós Intervenção	1,8±2,0	1,8±1,4	0,3/0,5710	0,5/0,4790	0,3/0,5710

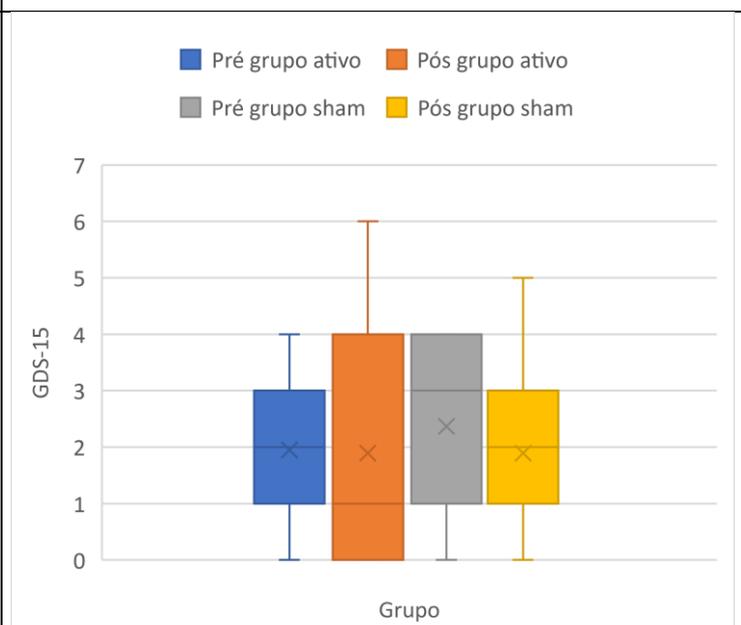
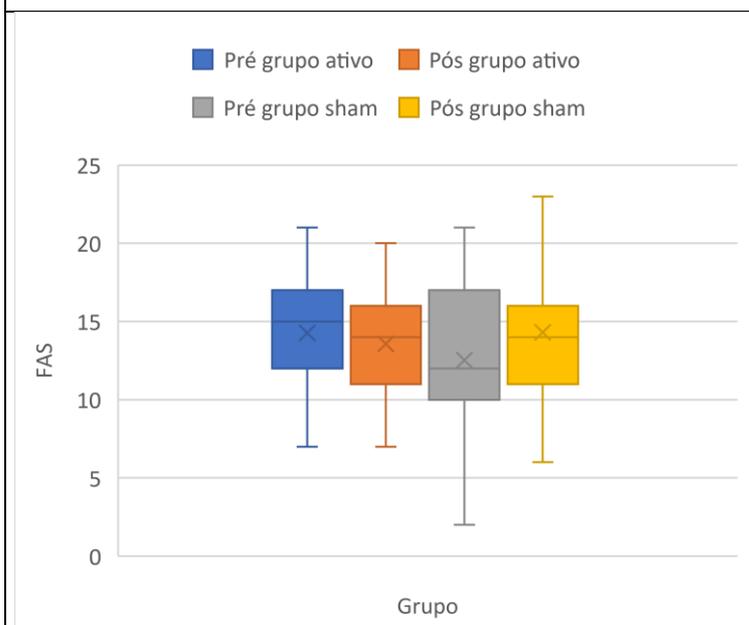
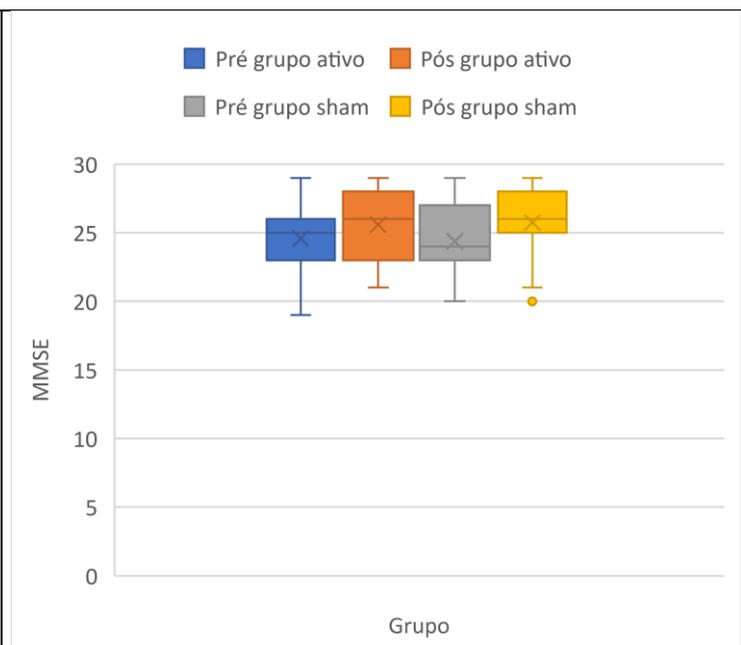
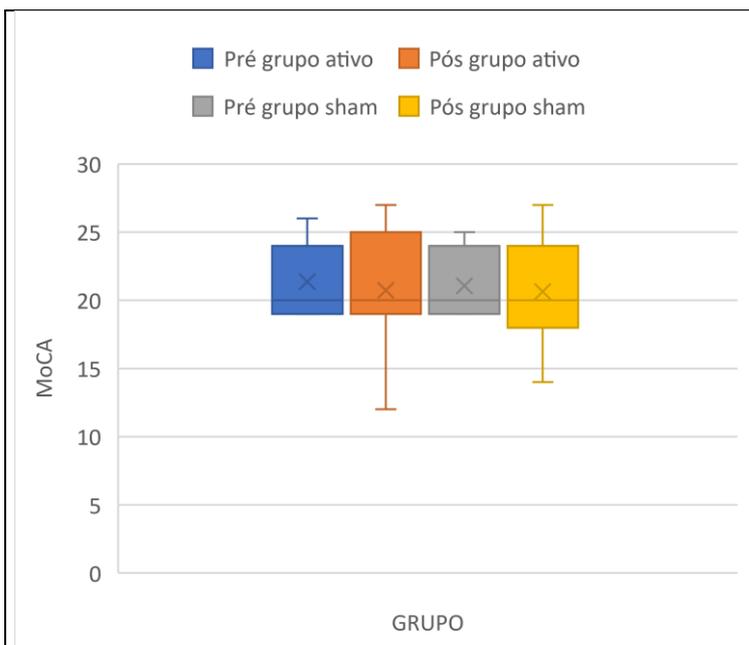
Note: Variáveis contínuas são apresentadas como média ± desvio padrão. MoCA = Montreal Cognitive Assessment; MMSE = Mini-Mental State Examination; FAS: Verbal fluency test; GDS-15: Geriatric Depression Scale – 15 items.

Desfechos secundários:

As comparações de mudanças nas pontuações dos escores do MMSE entre o grupo ETCC ativo e sham não mostraram diferenças ($F = 0,0$; $p = 0,9630$; $\eta^2 = 0,0$), já para o efeito do tempo, pode-se observar uma diferença significativa no grupo ETCC ativo ($F = 4,3$; $p < 0,0420$; $\eta^2 = 0,0560$), mas não para interação entre grupo e tempo ($F = 0,1$; $p = 0,7480$; $\eta^2 = 0,0013$). Teste post hoc de Bonferroni, não apresentou resultados significativos.

Não foram observadas diferenças entre os grupos de estimulação ativo e sham para os escores do FAS – categoria: *animais* ($p = 0,8040$; $\eta^2 = 0,0009$), quanto para escores GDS-15 ($p = 0,5710$; $\eta^2 = 0,0044$).

Figura 2. Resultados primários da cognição pelos escores dos testes neuropsicológicos.



Boxplot apresentando a mediana entre os grupos no pré e pós tratamento. MoCA = *Montreal Cognitive Assesment*; MMSE = *Mini-Mental State Examination*; FAS: *Verbal fluency test*; GDS-15: *Geriatric Depression Scale – 15 items*.

Análise exploratória

Para entender melhor a influência dos resultados e observar possíveis associações, calculamos o Delta Moca (resultados pós - pré tratamento) e correlacionamos com as todas as variáveis quantitativas. Variáveis qualitativas de duas categorias tiveram valores de odds ratio apresentados. Associações entre o Delta Moca foram correlacionados com os próprios Delta MMSE, FAS e GDS-15.

Podemos observar que o único resultado significativo foi entre o score Delta MoCA e a variável idade no grupo ativo ($r = -0,5$; p -valor = 0,0412). Com isso, pode-se concluir com base na amostra e com 95% de confiança, de que há uma correlação linear entre o score Delta MoCA e a idade. Na amostra, a correlação foi moderada e inversamente proporcional, indicando que quanto maior a idade menor é o score Delta MoCA. Todos os resultados são apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3: Relações entre MoCA e as principais variáveis do estudo.

grupo ativo			grupo sham		
variável	medida	p-valor	variável	medida	p-valor
Idade (anos)	-0,50	0,0412* ¹	Idade (anos)	-0,23	0,4114 ¹
Média kcal/dia	0,23	0,3806 ¹	Média kcal/dia	-0,15	0,5945 ¹
IPAQ		1,0000 ²	IPAQ		1,0000 ²
DM	0,34	1,0000 ²	DM	1,93	0,6499 ²
CAOT	0,03	0,8987 ¹	CAOT	0,41	0,0782 ¹
IMC (kg/m ²)	0,26	0,2819 ¹	IMC (kg/m ²)	-0,19	0,4450 ¹
NRG norm.	-0,47	0,2448 ¹	NRG norm.	0,22	0,7158 ¹
SNCA norm.	0,12	0,7742 ¹	SNCA norm.	-0,01	0,9856 ¹
Delta MMSE	-0,19	0,4323 ¹	Delta MMSE	0,21	0,3894 ¹
Delta GDS-15	-0,05	0,8446 ¹	Delta GDS-15	-0,43	0,0679 ¹
Delta FAS	0,35	0,1403 ¹	Delta FAS	0,03	0,8989 ¹

-medida: coeficiente de correlação linear de Pearson (r) quando a variável for qualitativa e Odds Ratio (OR) quando a variável for quantitativa dicotômica; *-resultados significativos; 1-teste do coeficiente de correlação linear de Pearson; 2-teste exato de Fisher.

Foram propostos dois modelos de regressão linear simples em que a variável explicativa foi a idade. Os grupos não foram considerados no modelo, pois esses se mostraram não significativos ao serem considerados. No primeiro, consideramos o desfecho melhora indicada pelo score MoCA e propusemos um modelo de regressão logística, concluindo que a cada ano a mais de idade, a chance de ter a melhora indicada pelo score MoCA diminui cerca de 85% (p -valor = 0,0327). Já no segundo modelo consideramos como desfecho a variável Delta MoCA e propusemos um modelo de regressão linear simples, concluindo que a cada ano a mais de idade

o Delta MoCA diminui, em média, 0,21 unidades (p-valor = 0,0252). Podemos observar melhor a relação linear entre Delta MoCA e idade na **Figura 3**.

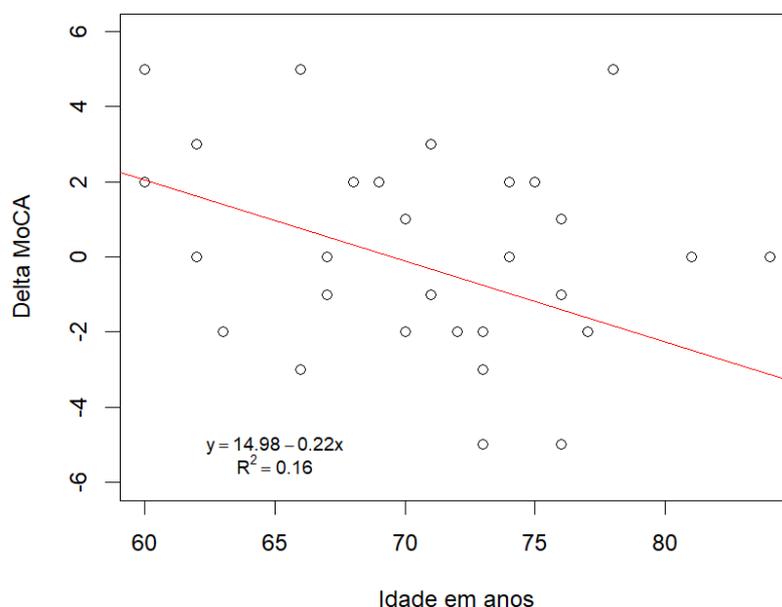


Figura 3: Relação entre Idade e Delta MoCA.

Considerando que houve efeito do tempo para as mudanças de escore do MMSE, foi proposta uma métrica para avaliar aqueles pacientes respondedores e não respondedores ao tratamento com a ETCC. Para tal, ponderamos a mínima melhora clínica (2 pontos nos escores do MMSE) no resultado das funções cognitivas para ambos os grupos^{29,30} **Tabela 4**.

Tabela 4: Comparações para Respondedores e Não respondedores

Variável	Grupo	
	Respondedores (n= 17)	Não respondedores (n= 21)
MMSE		
Baseline	22,88±1,93	25,76±2,1
Pós Intervenção	25,88±2,05	25,47±2,69
P value	>0,0001*	0,3151

Após realizarmos o teste t de student para amostras pareadas, podemos observar que houve diferença média nos escores do MMSE para o grupo dos pacientes que responderam ao tratamento com a ETCC, p-valor > 0,0001.

Buscando identificar diferenças de linha de base nos grupos Respondedores e Não respondedores, foram propostas correlações entre as variáveis: Kcal/ dia; CAOT; SNCA e NRG. Pode-se observar que não houve nenhuma diferença entre os grupos em linha de base para as variáveis propostas. Os resultados são apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5: Relações entre MMSE em linha de base e as principais variáveis do estudo.

Grupo respondedor			Grupo Não respondedor		
Variável	(r)	p-valor	Variável	(r)	p-valor
CAOT	0.38	0.1228	CAOT	0.23	0.3109
Média kcal/dia	0.23	0.4243	Média kcal/dia	0,03	0.8938
NRG norm.	0.52	0.2898	NRG norm.	-0.15	0.7322
SNCA norm.	0.35	0.4835	SNCA norm.	0.14	0.7551

-medida: coeficiente de correlação linear de Pearson (r)

Efeitos adversos

O Efeito adverso mais comum nesse estudo, foi o relato da sensação de formigamento. Todos os participantes de ambos os grupos informaram sentir, mesmo que só ao início da sessão. Oito pacientes do grupo ETCC ativo e 3 do grupo ETCC sham, sentiram uma leve sensação de coceira, que foi transitória e, portanto, não afetou a intervenção. Uma paciente do grupo ETCC ativo relatou um leve episódio de cefaleia após a estimulação, que não permaneceu ao longo do dia, não afetando a continuidade do tratamento. Todos os participantes toleraram bem a estimulação e nenhum participante desistiu devido a efeitos colaterais graves.

DISCUSSÃO

O presente ensaio clínico duplo-cego e sham-controlado avaliou o efeito da ETCC na melhora das funções cognitivas de pacientes com CCL. Nossa análise estatística mostrou que a ETCC ativa não foi superior a ETCC sham porque os resultados dos domínios cognitivos falharam em exibir diferenças significativas entre os grupos após a intervenção de quatro semanas. Análises exploratórias mostraram que a idade dos participantes foi correlacionada significativamente aos escores do MoCA e ao Delta MoCA do grupo ativo. Além disso, houve um efeito significativo do tempo para as mudanças nas pontuações dos escores do MMSE no grupo ativo. Esse resultado não pode ser comprovado para o grupo sham. Quando utilizada a mínima melhora clínica para identificar se aqueles responderam melhor ao tratamento apresentavam diferenças em linha de base, correlações para as variáveis Kcal/ dia; CAOT; SNCA, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

Esses achados já foram relatados em uma revisão anterior³¹, onde a literatura reforça que a variabilidade na resposta ao tratamento a ETCC, pode ser relacionada às características individuais dos pacientes. Fatores como o estado psicológico, biológico e fisiológico individual no momento da estimulação, podem influenciar diretamente nessa resposta^{28,32}.

A Neuroestimulação com a ETCC visa induzir mecanismos para modular o potencial de repouso da membrana, aumentando a excitabilidade através da despolarização neuronal, o que torna os neurônios mais prontos para disparar em reação à entrada de informações, ou induz processos semelhantes à potenciação de longo prazo (LTP), modificando a força sináptica e facilitando a sua comunicação^{33,34,35}.

Várias pesquisas sugerem efeitos da ETCC associados a um melhor desempenho da cognição na DA^{36,37,38,39}, porém poucos estudos até o momento relatam sua ação no CCL^{5,31}. Em indivíduos saudáveis, a ETCC anódica mostrou eficácia na melhora das funções motoras e cognitivas, incluindo a aprendizagem⁴⁰, assim como nos déficits cognitivos associados à idade⁴¹. Mais recentemente, estudos em população idosa saudável encontraram melhor desempenho das memórias episódicas com estimulação anódica do córtex pré-frontal (PFC)^{11,42}, entretanto outros resultados não encontraram efeito significativo em qualquer função cognitiva^{43,44}.

Uma possível explicação para os nossos achados é que fatores como a idade, estão relacionados a alterações da neuroplasticidade que podem ser causadas pelas respectivas mudanças da atividade glutamatérgica e neuromodulatória influenciando diretamente na resposta ao

tratamento⁴⁵. Um estudo realizado para comparar os efeitos da ETCC anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DLPFC) e o córtex motor primário (M1) em adolescentes, adultos e idosos no limiar de dor de calor e na memória de trabalho mostrou que ETCC anódica modula a percepção da dor e da memória de trabalho diferencialmente de acordo com a idade e área alvo de estimulação, de modo que pessoas mais jovens apresentam uma maior probabilidade de responder à neuromodulação, devido à maior capacidade de neuroplasticidade na região do córtex pré-frontal⁴⁶. Assim, a estimulação de diferentes regiões corticais deve ser empregada como uma real estratégia para que possa haver uma melhora significativa da memória nesses pacientes⁴⁷.

A identificação de diferentes técnicas que utilizem biomarcadores sanguíneos tem sido amplamente explorada para fins de diagnóstico e prognóstico das patologias neurodegenerativas, e evidências crescentes apoiam um papel do desequilíbrio oxidativo, caracterizado por atividade enzimática antioxidante prejudicada e produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (EROs), na patogênese do CCL e DA⁴⁸.

Estudos apontam que pacientes com DA tiveram valores da CAOT inversamente correlacionado com a duração da doença, sugerindo um possível papel durante a progressão, embora não tenha sido encontrada correlação com o grau de comprometimento cognitivo quando quantificado pelo MEEM⁴⁹.

Aspectos de susceptibilidade genética e atividade cerebral também vem sendo utilizados de diferentes formas nas atuais pesquisas e genes como a SNCA parecem variar entre as regiões cerebrais de pacientes com processos Neurodegenerativos^{50,51}. Sua expressão tem sido considerada importante na patogênese DA, porém sua relevância para o declínio cognitivo progressivo no envelhecimento ainda é desconhecida. Em uma pesquisa pós morte, diminuições na imunorreatividade da SNCA no córtex frontal correlacionaram-se com medidas cognitivas, como MMSE, escores z de testes neuropsicológicos globais, bem como testes neuropsicológicos de função frontal, indicando que a perda de SNCA pode contribuir para a disfunção do lobo frontal no envelhecimento e na DA⁵².

Variações do polimorfismo da Neuroregulina - NRG3 rs10748842 também tem sido associado com comprometimento cognitivo, especialmente no desempenho da atenção em esquizofrenia⁵³. Alterações de expressão nas isoformas da NRG parecem estar associadas ao desenvolvimento patológico da DA⁵⁴. Nosso estudo avaliou esses biomarcadores sanguíneos no CCL, porém não foram encontradas em linha de base diferenças entre os grupos que pudessem justificar a não resposta ao tratamento.

Outro importante fator que se deve destacar é o nível de atividade física desses pacientes e uma recente revisão sistemática e meta-análise forneceu evidências de que, o emparelhamento do Exercício aeróbico (EA) com a ETCC pode ter o potencial de retardar a progressão dos sintomas do declínio cognitivo no CCL e na demência⁵⁵. Como EA e ETCC compartilham substratos neurais comuns, é concebível que o emparelhamento dos dois métodos possa produzir efeitos sinérgicos na função cognitiva e levar a uma taxa de eficácia mais alta do que a obtida com cada intervenção individualmente. Nossos achados não conseguiram encontrar correlações do nível de atividade física com uma melhor resposta das funções cognitivas.

A principal limitação do atual estudo consiste no pequeno tamanho da amostra, o que pode limitar o poder estatístico. Também devemos levar em consideração a falta de outros indicadores importantes da atividade elétrica cerebral como o Eletroencefalograma (EEG). Por fim, os subtipos do CCL não puderam ser avaliados no nosso estudo. Os resultados preliminares desta pesquisa podem levar a confusões na interpretação e direções futuras, assim devem ser interpretados com cautela.

Apesar disso, nossos achados exploratórios demonstram que persiste a importância de avaliar medidas neurofisiológicas juntamente com medidas comportamentais em estudos futuros de ETCC com poder suficiente. Tanto a compreensão dos fundamentos neurofisiológicos dos benefícios cognitivos induzidos pelo ETCC evidenciados em vários outros estudos quanto a identificação de biomarcadores para prever os resultados da estimulação são indispensáveis para refinar o potencial da ETCC como uma valiosa opção de terapia cognitiva no envelhecimento saudável e patológico. Ao contrário de usar a ETCC apenas de forma padronizada, uma maior potência é atribuída a um tratamento individualizado que leva em conta as características distintas do paciente e depende ainda mais de um conhecimento exaustivo do mecanismo de ação do método de estimulação.

CONCLUSÃO

O presente ensaio clínico avaliou se efeitos da ETCC anódica sobre (DLPFC) esquerdo trariam melhora na função cognitiva de indivíduos com CCL. Apesar de evidências insuficientes, pesquisas futuras são necessárias para examinar precisamente o que acontece com o cérebro quando a ETCC é aplicada. Em face de uma variedade de técnicas encontradas que dificultam a consistência dos achados e padronização dos protocolos de estimulação,

investigações futuras devem apresentar amostras maiores e seguir uma metodologia mais rigorosa, para que evidências de maior qualidade sejam produzidas.

DECLARAÇÃO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter interesses conflitantes.

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

- [1] Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., & Snyder, P. J. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 270-279.

- [2] Liu, C. S., Rau, A., Gallagher, D., Rajji, T. K., Lanctôt, K. L., & Herrmann, N. (2017). Using transcranial direct current stimulation to treat symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurodegenerative disease management*, 7(5), 317-329.

- [3] Tricco, A. C., Soobiah, C., Berliner, S., Ho, J. M., Ng, C. H., Ashoor, H. M., ... & Straus, S. E. (2013). Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Cmaj*, 185(16), 1393-1401.

- [4] Barton, C., Ketelle, R., Merrilees, J., & Miller, B. (2016). Non-pharmacological management of behavioral symptoms in frontotemporal and other dementias. *Current neurology and neuroscience reports*, 16, 1-8.

- [5] Meinzer, M., Lindenberg, R., Phan, M. T., Ulm, L., Volk, C., & Flöel, A. (2015). Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimer's & Dementia*, *11*(9), 1032-1040.
- [6] He, F., Li, Y., Li, C., Fan, L., Liu, T., & Wang, J. (2021). Repeated anodal high-definition transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in mild cognitive impairment patients increased regional homogeneity in multiple brain regions. *PLoS One*, *16*(8), e0256100.
- [7] Lu, H., Chan, S. S. M., Chan, W. C., Lin, C., Cheng, C. P. W., & Linda Chiu Wa, L. (2019). Randomized controlled trial of TDCS on cognition in 201 seniors with mild neurocognitive disorder. *Annals of clinical and translational neurology*, *6*(10), 1938-1948.
- [8] Traykov, L., Raoux, N., Latour, F., Gallo, L., Hanon, O., Baudic, S., ... & Rigaud, A. S. (2007). Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *20*(4), 219-224.
- [9] Cruz Gonzalez, P., Fong, K. N., Chung, R. C., Ting, K. H., Law, L. L., & Brown, T. (2018). Can transcranial direct-current stimulation alone or combined with cognitive training be used as a clinical intervention to improve cognitive functioning in persons with mild cognitive impairment and dementia? A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*, 416.
- [10] Liang, P., Wang, Z., Yang, Y., Jia, X., & Li, K. (2011). Functional disconnection and compensation in mild cognitive impairment: evidence from DLPFC connectivity using resting-state fMRI. *PloS one*, *6*(7), e22153.
- [11] Sandrini, M., Brambilla, M., Manenti, R., Rosini, S., Cohen, L. G., & Cotelli, M. (2014). Noninvasive stimulation of prefrontal cortex strengthens existing episodic memories and reduces forgetting in the elderly. *Frontiers in aging neuroscience*, *6*, 289.

- [12] Zaehle, T., Sandmann, P., Thorne, J. D., Jäncke, L., & Herrmann, C. S. (2011). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC neuroscience*, *12*, 1-11.
- [13] Bourzac, K. (2016). Neurostimulation: bright sparks. *Nature*, *531*(7592), S6-S8.
- [14] Dedoncker, J., Brunoni, A. R., Baeken, C., & Vanderhasselt, M. A. (2016). A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex in healthy and neuropsychiatric samples: influence of stimulation parameters. *Brain stimulation*, *9*(4), 501-517.
- [15] Rodella, C., Bernini, S., Panzarasa, S., Sinforiani, E., Picascia, M., Quaglini, S., ... & Bottiroli, S. (2022). A double-blind randomized controlled trial combining cognitive training (CoRe) and neurostimulation (tDCS) in the early stages of cognitive impairment. *Aging Clinical and Experimental Research*, *34*(1), 73-83.
- [16] Nilsson, J., Lebedev, A. V., Rydström, A., & Lövdén, M. (2017). Direct-current stimulation does little to improve the outcome of working memory training in older adults. *Psychological science*, *28*(7), 907-920.
- [17] Murugaraja, V., Shivakumar, V., Sivakumar, P. T., Sinha, P., & Venkatasubramanian, G. (2017). Clinical utility and tolerability of transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment. *Asian journal of psychiatry*, *30*, 135-140.
- [18] Imburgio, M. J., & Orr, J. M. (2018). Effects of prefrontal tDCS on executive function: Methodological considerations revealed by meta-analysis. *Neuropsychologia*, *117*, 156-166.
- [19] Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, *256*(3), 183-194.

- [20] Lawrence, B. J., Gasson, N., Johnson, A. R., Booth, L., & Loftus, A. M. (2018). Cognitive training and transcranial direct current stimulation for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinson's Disease*, 2018.
- [21] McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., ... & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 263-269.
- [22] Cecato, J. F., Montiel, J. M., Bartholomeu, D., & Martinelli, J. E. (2014). Poder preditivo do MoCa na avaliação neuropsicológica de pacientes com diagnóstico de demência. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 17, 707-719.
- [23] Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
- [24] Anthony, J. C., LeResche, L., Niaz, U., Von Korff, M. R., & Folstein, M. F. (1982). Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychological medicine*, 12(2), 397-408.
- [25] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov;12(3):189-98.
- [26] Brucki, S. M. D., Malheiros, S. M. F., Okamoto, I. H., & Bertolucci, P. H. F. (1997). Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 55(1), 56-61.
- [27] Almeida, O. P., & Almeida, S. A. (1999). Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão em Geriatria (GDS) versão reduzida. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 57(2B), 421-426.

- [28] Yun, K., Song, I. U., & Chung, Y. A. (2016). Changes in cerebral glucose metabolism after 3 weeks of noninvasive electrical stimulation of mild cognitive impairment patients. *Alzheimer's research & therapy*, 8, 1-9.
- [29] Khedr, E. M., Salama, R. H., Abdel Hameed, M., Abo Elfetoh, N., & Seif, P. (2019). Therapeutic role of transcranial direct current stimulation in Alzheimer disease patients: double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurorehabilitation and neural repair*, 33(5), 384-394.
- [30] Ko, M. H., Yoon, J. Y., Jo, Y. J., Son, M. N., Kim, D. S., Kim, G. W., ... & Kim, Y. H. (2022). Home-based transcranial direct current stimulation to enhance cognition in stroke: randomized controlled trial. *Stroke*, 53(10), 2992-3001.
- [31] Liu, C. S., Rau, A., Gallagher, D., Rajji, T. K., Lanctôt, K. L., & Herrmann, N. (2017). Using transcranial direct current stimulation to treat symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurodegenerative disease management*, 7(5), 317-329.
- [32] Inagawa, T., Yokoi, Y., Narita, Z., Maruo, K., Okazaki, M., & Nakagome, K. (2019). Segurança e viabilidade da estimulação transcraniana por corrente contínua para reabilitação cognitiva em pacientes com distúrbios neurocognitivos leves ou graves: um estudo piloto randomizado controlado por simulação. *Frontiers in human neuroscience*, 13, 273.
- [33] Tatti, E., Rossi, S., Innocenti, I., Rossi, A., & Santarnecchi, E. (2016). Non-invasive brain stimulation of the aging brain: State of the art and future perspectives. *Ageing research reviews*, 29, 66-89.
- [34] Bennabi, D., Pedron, S., Haffen, E., Monnin, J., Peterschmitt, Y., & Van Waes, V. (2014). Transcranial direct current stimulation for memory enhancement: from clinical research to animal models. *Frontiers in systems neuroscience*, 8, 159.

- [35] Prehn, K., & Flöel, A. (2015). Potentials and limits to enhance cognitive functions in healthy and pathological aging by tDCS. *Frontiers in cellular neuroscience*, *9*, 355.
- [36] Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S. E. E. A., ... & Priori, A. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*, *71*(7), 493-498.
- [37] Marceglia, S., Mrakic-Sposta, S., Rosa, M., Ferrucci, R., Mameli, F., Vergari, M., & Barbieri, S. (2016). Transcranial direct current stimulation modulates cortical neuronal activity in Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroscience*, *10*, 134.
- [38] Roncero, C., Service, E., De Caro, M., Popov, A., Thiel, A., Probst, S., & Chertkow, H. (2019). Maximizing the treatment benefit of tDCS in neurodegenerative anomia. *Frontiers in Neuroscience*, *13*, 1231.
- [39] Cotelli, M., Manenti, R., Brambilla, M., Petesi, M., Rosini, S., Ferrari, C., ... & Miniussi, C. (2014). Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Frontiers in aging neuroscience*, *6*, 38.
- [40] Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2012). Effects of transcranial electrical stimulation on cognition. *Clinical EEG and neuroscience*, *43*(3), 192-199.
- [41] Meinzer, M., Lindenberg, R., Antonenko, D., Flaisch, T., & Flöel, A. (2013). Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. *Journal of Neuroscience*, *33*(30), 12470-12478.
- [42] Manenti, R., Brambilla, M., Petesi, M., Ferrari, C., & Cotelli, M. (2013). Enhancing verbal episodic memory in older and young subjects after non-invasive brain stimulation. *Frontiers in aging neuroscience*, *5*, 49.
- [43] Sahlem, G. L., Badran, B. W., Halford, J. J., Williams, N. R., Korte, J. E., Leslie, K., ... & George, M. S. (2015). Oscillating square wave transcranial direct current stimulation

- (tDCS) delivered during slow wave sleep does not improve declarative memory more than sham: a randomized sham controlled crossover study. *Brain stimulation*, 8(3), 528-534.
- [44] Klaus, J., & Hartwigsen, G. (2020). Failure to improve verbal fluency with transcranial directcurrent stimulation. *Neuroscience*, 449, 123-133.
- [45] Ghasemian-Shirvan, E., Farnad, L., Mosayebi-Samani, M., Verstraelen, S., Meesen, R. L., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2020). Age-related differences of motor cortex plasticity in adults: a transcranial direct current stimulation study. *Brain stimulation*, 13(6), 1588-1599.
- [46] Saldanha, J. S., Zortea, M., Deliberali, C. B., Nitsche, M. A., Kuo, M. F., Torres, I. L. D. S., ... & Caumo, W. (2020). Impact of age on tDCS effects on pain threshold and working memory: results of a proof of concept cross-over randomized controlled study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 189.
- [47] Leach, R. C., McCurdy, M. P., Trumbo, M. C., Matzen, L. E., & Leshikar, E. D. (2019). Differential age effects of transcranial direct current stimulation on associative memory. *The Journals of Gerontology: Series B*, 74(7), 1163-1173.
- [48] Schrag, M., Mueller, C., Zabel, M., Crofton, A., Kirsch, W. M., Ghribi, O., ... & Perry, G. (2013). Oxidative stress in blood in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Neurobiology of disease*, 59, 100-110.
- [49] Guidi, I., Galimberti, D., Lonati, S., Novembrino, C., Bamonti, F., Tiriticco, M., ... & Scarpini, E. (2006). Oxidative imbalance in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 27(2), 262-269.
- [50] Mattsson, N., Insel, P., Tosun, D., Zhang, J., Jack Jr, C. R., Galasko, D., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Effects of baseline CSF α -synuclein on regional brain atrophy rates in healthy elders, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS One*, 8(12), e85443.

- [51] Bloch, A., Probst, A., Bissig, H., Adams, H., & Tolnay, M. (2006). α -Synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathology and applied neurobiology*, 32(3), 284-295.
- [52] Wang, D. S., Bennett, D. A., Mufson, E., Cochran, E., & Dickson, D. W. (2004). Decreases in soluble α -synuclein in frontal cortex correlate with cognitive decline in the elderly. *Neuroscience letters*, 359(1-2), 104-108.
- [53] Zhou, Y., Li, Y., Meng, Y., Wang, J., Wu, F., Ning, Y., ... & Zhang, X. Y. (2020). Neuregulin 3 rs10748842 polymorphism contributes to the effect of body mass index on cognitive impairment in patients with schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 10(1), 62.
- [54] Jiang, Q., Chen, S., Hu, C., Huang, P., Shen, H., & Zhao, W. (2016). Neuregulin-1 (Nrg1) signaling has a preventive role and is altered in the frontal cortex under the pathological conditions of Alzheimer's disease. *Molecular Medicine Reports*, 14(3), 2614-2624.
- [55] Talar, K., Vetrovsky, T., van Haren, M., Négyesi, J., Granacher, U., Váczi, M., ... & Hortobágyi, T. (2022). The effects of aerobic exercise and transcranial direct current stimulation on cognitive function in older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 101738.

CAPÍTULO IV

DISCUSSÃO

Duas pesquisas foram desenvolvidas para melhor avaliar os processos que podem influenciar no manejo clínico e terapêutico do CCL. Os resultados do primeiro artigo mostraram que pacientes com CCL não diferiram dos controles saudáveis quanto ao nível de citocinas inflamatórias quando mensuradas em nível sanguíneo e que estes biomarcadores precisam ser melhor investigados como medidas de diagnóstico e progressão do declínio cognitivo no CCL. Mais estudos são necessários para aumentar os esforços e elucidar quais mecanismos inflamatórios influenciam diretamente na cognição desses indivíduos. Aconselha-se melhor investigar os níveis destas citocinas inflamatórias nos diferentes subtipos do CCL, DA e outras demências entendendo o real papel da inflamação, o que auxiliará no desenho de terapêuticas eficazes para esta patologia (bermejo et al., 2008).

Os resultados do segundo artigo apontam que a terapêutica com a ETCC para pacientes com CCL pode não ser eficaz quando não considerados os subtipos e conhecidos os domínios afetados. Estratégias combinadas, como é o caso da ETCC associada ao TC parecem exercer melhores efeitos na cognição de uma forma geral, do que quando aplicada individualmente (Stphens et al., 2016; Lu et al., 2019; Rodella et al., 2021). A ampla variação dos parâmetros metodológicos dos estudos deve ser avaliada e uma diferenciação traduzível de respondedores e não respondedores à ETCC pode auxiliar profissionais de saúde a identificar o tratamento apropriado para pacientes individualmente (Paul et al., 2022).

Além disso, biomarcadores podem oferecer uma melhor maneira de identificar os efeitos da ETCC e inferir seus mecanismos, assim como orientar a aplicação dessa técnica a fim de aumentar ou ajustar seus efeitos à saúde e segurança (Giordano et al., 2017).

CAPÍTULO V

CONCLUSÃO

Nossa primeira pesquisa revelou que citocinas inflamatórias, como é o caso das Interleucinas (IL-6) e (IL-10) e do (TNF- α), precisam ser melhores investigadas como parâmetro de precisão diagnóstica em pacientes com CCL. Nesse cenário, deve-se levar em consideração as limitações encontradas na literatura sobre o assunto, a baixa qualidade dos estudos encontrados e a heterogeneidade das técnicas de avaliação das análises, como por exemplo, as diferenças entre os kits utilizados e suas distinções para especificidades e sensibilidades, além dos pontos de corte não determinados, o que podem gerar perdas de informações.

A segunda pesquisa nos faz refletir sobre a real eficácia da ETCC para pacientes com CCL, reforçando que as características individuais podem afetar diretamente na resposta ao tratamento. Deve-se levar em consideração, que o nosso estudo apresentou uma amostra pequena. Ademais, aconselha-se avaliar se os resultados encontrados seriam semelhantes para os diferentes subtipos do CCL, pois estes são afetados em domínios específicos.

Apesar das limitações encontradas, acredita-se que esses achados sejam encorajadores para a continuidade das investigações dos manejos clínicos e terapêuticos no CCL. A inclusão de amostras suficientemente maiores para detectar os resultados pretendidos é imprescindível, além disso, o desenho metodológico entre outros pontos importantes devem ser melhor detalhados para o desenvolvimento de estudos mais robustos na área.

REFERÊNCIAS

- Ahlskog, J. E., Geda, Y. E., Graff-Radford, N. R., & Petersen, R. C. (2011, September). Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. In *Mayo clinic proceedings* (Vol. 86, No. 9, pp. 876-884). Elsevier.
- Alavi Naeini, A. M., Elmadfa, I., Djazayeri, A., Barekattain, M., Aghaye Ghazvini, M. R., Djalali, M., & Feizi, A. (2014). The effect of antioxidant vitamins E and C on cognitive performance of the elderly with mild cognitive impairment in Isfahan, Iran: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *European journal of nutrition*, *53*, 1255-1262.
- André, S., Heinrich, S., Kayser, F., Menzler, K., Kesselring, J., Khader, P. H., ... & Mylius, V. (2016). At-home tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex improves visual short-term memory in mild vascular dementia. *Journal of the neurological sciences*, *369*, 185-190.
- Artero, S., Ancelin, M. L., Portet, F., Dupuy, A., Berr, C., Dartigues, J. F., ... & Ritchie, K. (2008). Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *79*(9), 979-984.
- Atti, A. R., Valente, S., Iodice, A., Caramella, I., Ferrari, B., Albert, U., ... & De Ronchi, D. (2019). Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *27*(6), 625-637.
- Bermejo, P., Martín-Aragón, S., Benedí, J., Susín, C., Felici, E., Gil, P., ... & Villar, Á. M. (2008). Differences of peripheral inflammatory markers between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Immunology letters*, *117*(2), 198-202.
- Boyle, P. A., Buchman, A. S., Wilson, R. S., Kelly, J. F., & Bennett, D. A. (2010). The APOE ϵ 4 allele is associated with incident mild cognitive impairment among community-dwelling older persons. *Neuroepidemiology*, *34*(1), 43-49.
- Caracciolo, B., Palmer, K., Monastero, R., Winblad, B., Bäckman, L., & Fratiglioni, L. (2008). Occurrence of cognitive impairment and dementia in the community: a 9-year-long prospective study. *Neurology*, *70*(19 Part 2), 1778-1785.

- Chi, G. C., Fitzpatrick, A. L., Sharma, M., Jenny, N. S., Lopez, O. L., & DeKosky, S. T. (2017). Inflammatory biomarkers predict domain-specific cognitive decline in older adults. *The Journals of Gerontology: Series A*, 72(6), 796-803.
- Desideri, G., Kwik-Urbe, C., Grassi, D., Necozone, S., Ghiadoni, L., Mastroiacovo, D., ... & Ferri, C. (2012). Benefits in cognitive function, blood pressure, and insulin resistance through cocoa flavanol consumption in elderly subjects with mild cognitive impairment: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) study. *Hypertension*, 60(3), 794-801.
- Di Carlo, A., Baldereschi, M., Amaducci, L., Maggi, S., Grigoletto, F., Scarlato, G., ... & Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. (2000). Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48(7), 775-782.
- Dukic, L., Simundic, A. M., Martinic-Popovic, I., Kackov, S., Diamandis, A., Begcevic, I., & Diamandis, E. P. (2016). The role of human kallikrein 6, clusterin and adiponectin as potential blood biomarkers of dementia. *Clinical biochemistry*, 49(3), 213-218.
- Dursun, E., Gezen-Ak, D., Hanağası, H., Bilgiç, B., Lohmann, E., Ertan, S., ... & Yilmazer, S. (2015). The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease. *Journal of neuroimmunology*, 283, 50-57.
- Economos, A., Wright, C. B., Moon, Y. P., Rundek, T., Rabbani, L., Paik, M. C., ... & Elkind, M. S. (2013). Interleukin 6 plasma concentration associates with cognitive decline: the northern Manhattan study. *Neuroepidemiology*, 40(4), 253-259.
- Enache, D., Winblad, B., & Aarsland, D. (2011). Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Current opinion in psychiatry*, 24(6), 461-472.
- Engelhart, M. J., Geerlings, M. I., Meijer, J., Kiliaan, A., Ruitenberg, A., Van Swieten, J. C., ... & Breteler, M. M. (2004). Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the rotterdam study. *Archives of neurology*, 61(5), 668-672.

- Fiala, M., & Veerhuis, R. (2010). Biomarkers of inflammation and amyloid- β phagocytosis in patients at risk of Alzheimer disease. *Experimental gerontology*, *45*(1), 57-63.
- Frisoni, G. B., Fratiglioni, L., Fastbom, J., Guo, Z., Viitanen, M., & Winblad, B. (2000). Mild cognitive impairment in the population and physical health: data on 1,435 individuals aged 75 to 95. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *55*(6), M322-M328.
- Giordano, J., Bikson, M., Kappenman, E. S., Clark, V. P., Coslett, H. B., Hamblin, M. R., ... & Calabrese, E. (2017). Mechanisms and effects of transcranial direct current stimulation. *Dose-Response*, *15*(1), 1559325816685467.
- Hakobyan, S., Luppe, S., Evans, D. R., Harding, K., Loveless, S., Robertson, N. P., & Morgan, B. P. (2017). Plasma complement biomarkers distinguish multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis Journal*, *23*(7), 946-955.
- He, F., Li, Y., Li, C., Fan, L., Liu, T., & Wang, J. (2021). Repeated anodal high-definition transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in mild cognitive impairment patients increased regional homogeneity in multiple brain regions. *PLoS One*, *16*(8), e0256100.
- Hollingworth, P., Harold, D., Jones, L., Owen, M.J., & Williams, J. (2011). Alzheimer's disease genetics: current knowledge and future challenges. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *26*, 793-802.
- Iulita, M. F., Ganesh, A., Pentz, R., Flores Aguilar, L., Gubert, P., Ducatzenzeiler, A., ... & Cuello, A. C. (2019). Identification and preliminary validation of a plasma profile associated with cognitive decline in dementia and at-risk individuals: a retrospective cohort analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, *67*(1), 327-341.
- Keegan, A. P., Paris, D., Luis, C. A., Abdullah, L., Ait-Ghezala, G., Beaulieu-Abdelahad, D., ... & Mullan, M. (2018). Plasma cytokine IL-6 levels and subjective cognitive decline: preliminary findings. *International journal of geriatric psychiatry*, *33*(2), 358-363.

- Lee, S. B., Kim, K. W., Youn, J. C., Park, J. H., Lee, J. J., Kim, M. H., ... & Woo, J. I. (2009). Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes are influenced by the application of diagnostic criteria: results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 28(1), 23-29.
- Lopez, O. L., Jagust, W. J., Dulberg, C., Becker, J. T., DeKosky, S. T., Fitzpatrick, A., ... & Kuller, L. H. (2003). Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. *Archives of neurology*, 60(10), 1394-1399.
- Lu, H., Chan, S. S. M., Chan, W. C., Lin, C., Cheng, C. P. W., & Linda Chiu Wa, L. (2019). Randomized controlled trial of TDCS on cognition in 201 seniors with mild neurocognitive disorder. *Annals of clinical and translational neurology*, 6(10), 1938-1948.
- Luck, T., Lupp, M., Wiese, B., Maier, W., van den Bussche, H., Eisele, M., ... & AgeCoDe Study Group. (2012). Prediction of incident dementia: impact of impairment in instrumental activities of daily living and mild cognitive impairment—results from the German study on ageing, cognition, and dementia in primary care patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(11), 943-954
- Marioni, R. E., van den Hout, A., Valenzuela, M. J., Brayne, C., & Matthews, F. E. (2012). Active cognitive lifestyle associates with cognitive recovery and a reduced risk of cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 28(1), 223-230.
- Miller, D. I., Taler, V., Davidson, P. S., & Messier, C. (2012). Measuring the impact of exercise on cognitive aging: methodological issues. *Neurobiology of aging*, 33(3), 622-29.
- Monastero, R., Mangialasche, F., Camarda, C., Ercolani, S., & Camarda, R. (2009). A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease*, 18(1), 11-30.

- Padurariu, M., Ciobica, A., Hritcu, L., Stoica, B., Bild, W., & Stefanescu, C. (2010). Changes of some oxidative stress markers in the serum of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*, *469*(1), 6-10.
- Paul, A. K., Bose, A., Kalmady, S. V., Shivakumar, V., Sreeraj, V. S., Parlikar, R., ... & Venkatasubramanian, G. (2022). Superior temporal gyrus functional connectivity predicts transcranial direct current stimulation response in Schizophrenia: A machine learning study. *Frontiers in psychiatry*, *13*.
- Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS spectrums*, *13*(1), 45-53.
- Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S., Ganguli, M., Gloss, D., ... & Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *90*(3), 126-135.
- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L., & DeKosky, S. T. (2001). Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review)[RETIRED]: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *56*(9), 1133-1142.
- Petersen, R. C., Thomas, R. G., Grundman, M., Bennett, D., Doody, R., Ferris, S., ... & Thal, L. J. (2005). Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *New England Journal of Medicine*, *352*(23), 2379-2388.
- Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Christianson, T. J., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., ... & Petersen, R. C. (2008). Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, *65*(8), 1066-1073.
- Roberts, R., & Knopman, D. S. (2013). Classification and epidemiology of MCI. *Clinics in geriatric medicine*, *29*(4), 753-772.

- Rodella, C., Bernini, S., Panzarasa, S., Sinforiani, E., Picascia, M., Quaglini, S., ... & Bottiroli, S. (2022). A double-blind randomized controlled trial combining cognitive training (CoRe) and neurostimulation (tDCS) in the early stages of cognitive impairment. *Aging Clinical and Experimental Research*, *34*(1), 73-83.
- Schoonenboom, S. N. M., Visser, P. J., Mulder, C., Lindeboom, J., Van Elk, E. J., Van Kamp, G. J., & Scheltens, P. H. (2005). Biomarker profiles and their relation to clinical variables in mild cognitive impairment. *Neurocase*, *11*(1), 8-13.
- Smith, A. D., Warren, M. J., & Refsum, H. (2018). Vitamin B12. *Advances in food and nutrition research*, *83*, 215-279.
- Su, C., Zhao, K., Xia, H., & Xu, Y. (2019). Peripheral inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics*, *19*(4), 300-309.

APÊNDICE A

RESUMO DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA – ARTIGO 1 FIGURAS SUPLEMENTARES 1 E 2.

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Dursun et al., 2015	+	?	?	+	+	+	+
johansson et al., 2017	?	?	+	+	+	-	+
Kim et al., 2017.	+	?	?	+	+	-	+
King et al., 2017	+	?	?	+	+	+	+
King et al., 2019	+	?	?	+	+	-	+
Magalhães et al., 2017	+	+	+	?	+	+	+
Shen et al., 2019	+	?	+	?	+	-	+
Wennberg et al., 2019	?	?	?	+	+	+	+
Zhao et al., 2012	+	?	?	?	+	+	+

High
 Unclear
 Low

Figura Suplementar 1: Qualidade metodológica dos estudos incluídos (avaliação individual).

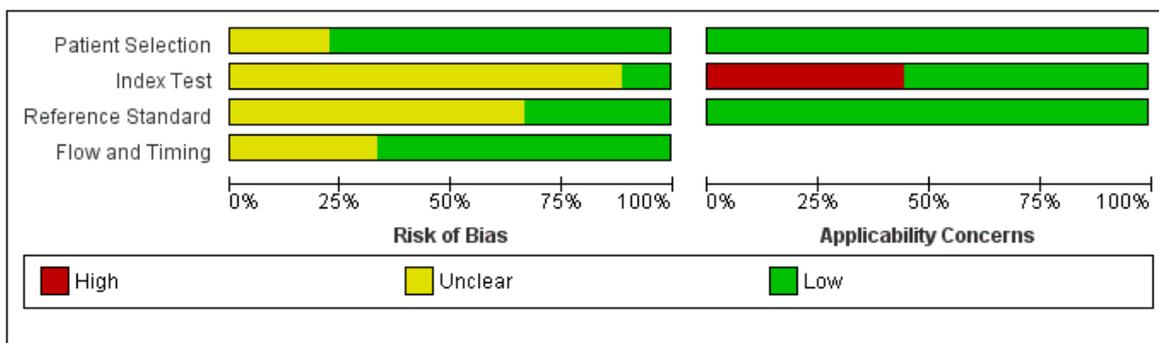


Figura Suplementar 2: Resumo da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

APÊNDICE B

TERMO DE CONCENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes
Departamento de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento
(PPGNeC)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a) Senhor(a),

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 de informações obtidas através do perfil inflamatório e de expressão gênica de pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve, respondedores e não-respondedores ao tratamento com a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. 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: Análise de preditores inflamatórios e diferenças na expressão gênica de pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve respondedores e não respondedores à Neuroestimulação: Ensaio Clínico, Duplo-Cego, Randomizado.

OBJETIVOS: Essa pesquisa se propõe comparar o perfil inflamatório e de expressão gênica de pacientes com CCL, respondedores e não-respondedores a ETCC. Tem como objetivos específicos os que se seguem: - Avaliar o perfil clínico na linha de base, logo após o final do tratamento assim como, mais tardiamente, para observar quem obteve melhora clínica; - Resumir quantitativamente e correlacionar os níveis séricos dos marcadores de inflamação quanto ao aumento do declínio cognitivo de pacientes com CCL respondedores e não respondedores a ETCC; - Apresentar e correlacionar genes relacionados a neurodegeneração para identificar se esses se expressam diferentemente nos respondedores e não respondedores a ETCC; - Comparar se os níveis inflamatórios e de expressão gênica dos grupos irão mudar ao longo do tempo e de acordo com a intervenção clínica para explorarmos se serão preditores de resposta a ETCC; - Descrever os níveis séricos dos marcadores de inflamação e expressão gênica conforme dados demográficos (sexo, idade, IMC) e clínicos (uso de medicamentos e comorbidades).

PROCEDIMENTOS: Você já está participando de uma pesquisa na qual, inicialmente, serão levantadas informações demográficas (idade, sexo, escolaridade, entre outras) e clínicas (comprometimentos físicos e psicológicos, uso de medicação, entre outras). A avaliação inicial inclui a aplicação de alguns testes funcionais e cognitivos; para em seguida ser realizada uma estimulação através de um aparelho (estimulação transcraniana com corrente contínua), o qual tem sido usado há vários anos em estudos de estimulação cerebral, relacionando-se a efeitos positivos na melhora de queixas cognitivas (como memória e atenção). Todos os pacientes que concordarem em participar do estudo serão submetidos, além das avaliações já sugeridas, à uma avaliação adicional através da coleta sanguínea que será realizada no primeiro dia de tratamento, antes da primeira sessão da ETCC.

BENEFÍCIOS: A pesquisa tratará um grande benefício para o aprimoramento da escolha do melhor tratamento associado à ETCC em pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve, com redução de custos e otimização do tempo de tratamento, ao longo do processo.

RISCOS: A pesquisa traz riscos mínimos, visto que será utilizada uma corrente de baixa intensidade (cerca de centena de vezes mais baixa do que a corrente que passa nas tomadas em sua casa) e que 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. No momento da coleta sanguínea o paciente poderá sentir um possível desconforto no instante da colheita do fluido e que este é em caráter temporário, restrito apenas ao momento da coleta. Mesmo assim, você poderá desistir em qualquer momento de participar da pesquisa sem nenhuma penalidade.

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/UEPB – 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

Alana Maria Inácio de Aquino

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

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFPB

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



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise de preditores inflamatórios e diferenças na expressão gênica de pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve respondedores e não respondedores a Neuroestimulação: Ensaio Clínico, Duplo-Cego, Randomizado

Pesquisador: ALANA MARA INACIO DE AQUINO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 40675220.0.0000.5188

Instituição Proponente: Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.680.478

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma dissertação de mestrado em Neurociência pelo Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, cuja pesquisadora pretende investigar a eficácia do tratamento com ETCC em pacientes diagnosticados com CCL.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar o perfil inflamatório e de expressão gênica de pacientes com CCL, respondedores e não respondedores a ETCC.

Objetivo Secundário:

- Avaliar o perfil clínico na linha de base, logo após o final do tratamento assim como, mais tardiamente, para observar quem obteve melhora clínica;
- Resumir quantitativamente e correlacionar os níveis séricos dos biomarcadores de inflamação IL-6, IL-10 e TNF quanto ao aumento do declínio cognitivo de pacientes com CCL respondedores e não respondedores a ETCC;
- Apresentar e correlacionar o perfil de expressão gênica de pacientes com CCL para identificar se

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: comitedetica@ccs.ufpb.br

Continuação do Parecer: 4.680.478

- determinados genes se expressam diferentemente nos respondedores e não respondedores a ETCC;
- Comparar se os níveis plasmáticos inflamatórios e de expressão gênica dos grupos irão mudar ao longo do tempo e de acordo com a intervenção clínica para explorarmos se serão preditores de resposta a ETCC;
 - Descrever os níveis séricos dos biomarcadores de inflamação e expressão gênica conforme dados demográficos (sexo, idade, IMC) e clínicos (uso de medicamentos e comorbidades).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Riscos e Benefícios dos procedimentos executados Coleta Sanguínea O paciente será acomodado confortavelmente numa cadeira própria para coleta da amostra de sangue e será informado que poderá sentir um possível desconforto no momento da coleta do fluido e que este é em caráter temporário, restrito apenas ao momento da coleta. Neuroestimulação com ETCC Estudos funcionais e de neuro imagem demonstraram que a ETCC está associada à alteração local do fluxo sanguíneo, mas não está relacionada com edema ou distúrbios da barreira hemato-encefálica, o que garante a segurança do procedimento (Nitsche et al., 2004; Riberto, 2008). Em um estudo que avaliou a segurança dos procedimentos com ETCC, foi verificado que uma sensação de formigamento leve foi o efeito adverso mais comum relatado pelos pacientes (70,6%), seguida por fadiga moderada, sentida por 35,3% dos participantes, e uma sensação de coceira leve, ocorrendo em 30,4% dos casos. Episódios de dor de cabeça (11,8%), náusea (2,9%) e insônia (0,98%) foram relatados como episódios raros (Poreiz et al., 2007). A ETCC difere em muitos aspectos da estimulação elétrica, porque as correntes de densidade são muito menores e não bloqueiam a atividade neuronal. Ainda que a ETCC tenha potencial de gerar toxinas eletroquímicas e produtos tóxicos da dissolução de eletrodos, se isto ocorre é no ponto de contato cutâneo, porque o eletrodo não tem contato com o cérebro. Trata-se de técnica com largo limite de segurança, com amplo espectro de aplicação em doenças no campo da neurociência – englobando transtornos psiquiátricos, doenças neurológicas e condições dolorosas agudas e crônicas (Fregni, Boggio & Brunoni, 2012). Em relação aos riscos oferecidos ao participante durante este trabalho, pode-se constatar que a estimulação com ETCC traz riscos mínimos, uma vez que o participante poderá sentir um leve formigamento no local em que as esponjas encostam no seu couro cabeludo. 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. Mesmo assim, todos

Endereço: UNIVERSITÁRIO S/N
Bairro: CASTELO BRANCO CEP: 58.051-900
UF: PB Município: JOÃO PESSOA
Telefone: (83)3218-7791 Fax: (83)3218-7791 E-mail: comitedeetic@ccs.ufpb.br

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



Continuação do Parecer: 4.680.478

poderão desistir em qualquer momento de participar da pesquisa, sem nenhuma penalidade, conforme explicitado no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Benefícios:

Vários estudos apresentam benefícios relacionados à melhora no prognóstico dos pacientes atendidos, tais como redução da dor, evolução da funcionalidade, maior controle motor e aumento do desempenho cognitivo (Nair et al., 2008; Riberto et al., 2008; Machado et al., 2009). Dessa forma, a estimulação representa um recurso eficiente com baixo custo, indolor e de fácil aplicação, diferentemente de outras modalidades de neuroestimulação como a EMT (Estimulação Magnética Transcraniana), cuja aplicação é condicionada a um custo elevado e relato de efeitos adversos graves como convulsões (Theodore et al., 2002; Nitsche et al., 2008).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante e metodologia bem fundamentada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória atendem aos requisitos formais do CEP.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sou de parecer favorável a execução desse projeto de pesquisa, salvo melhor juízo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou a execução do referido projeto de pesquisa. Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à submissão do Relatório Final na Plataforma Brasil, via Notificação, para fins de apreciação e aprovação por este egrégio Comitê.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

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

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA -
CCS/UFPB**



Continuação do Parecer: 4.680.478

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1669524.pdf	27/03/2021 20:19:54		Acelto
Outros	Instrumentos_para_coleta_de_dados.pdf	27/03/2021 20:18:33	ALANA MARA INACIO DE AQUINO	Acelto
Outros	Anuencia_LBCM_CBlotec.pdf	27/03/2021 20:10:54	ALANA MARA INACIO DE AQUINO	Acelto
Outros	Anuencia_LABEN.pdf	27/03/2021 20:09:31	ALANA MARA INACIO DE AQUINO	Acelto
Outros	CERTIDAO_1_2021_PPGNEC4307433731402676455.pdf	27/03/2021 20:07:41	ALANA MARA INACIO DE AQUINO	Acelto
Outros	Solicitacao_de_prorrogacao.pdf	11/01/2021 11:12:33	ALANA MARA INACIO DE AQUINO	Acelto
Orçamento	Orcamento_Alana.pdf	02/12/2020 18:58:10	ALANA MARA INACIO DE AQUINO	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Alana.pdf	02/12/2020 18:56:28	ALANA MARA INACIO DE AQUINO	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Alana.pdf	02/12/2020 18:54:42	ALANA MARA INACIO DE AQUINO	Acelto
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Alana.pdf	02/12/2020 16:13:03	ALANA MARA INACIO DE AQUINO	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOAO PESSOA, 29 de Abril de 2021

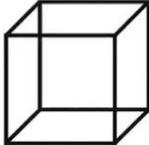
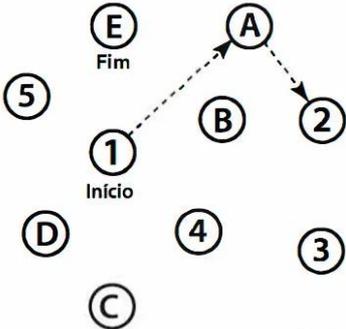
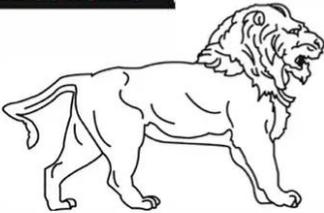
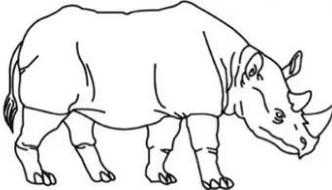
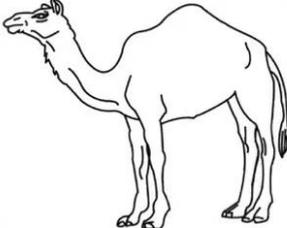
Assinado por:

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

ANEXO B

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA)

VISUALESPACIAL / EXECUTIVO				Copie o cubo	Desenhe um RELÓGIO (Onze e dez) (3 pontos)	Pontos			
		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
		Contorno	Números	Ponteiros	___/5				
DÊ OS NOMES									
						___/3			
		[]	[]			[]			
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras, a pessoa deve repeti-las. Faça o exercício 2 vezes mesmo se houver acerto total na primeira vez. Repita após 5 minutos.		FACE	VELUDO	IGREJA	MARGARIDA	VERMELHO	Sem pontos
		1ª tentativa							
		2ª tentativa							
ATENÇÃO		Leia lista de dígitos (1 dígito por segundo)		Repetir em ordem os números		[] 2 1 8 5 4			
				Repetir números de trás para frente		[] 7 4 2		___/2	
		Ler lista de letras. Pessoa deve bater mão cada vez que ouvir a letra A. Não recebe pontos se fizer 2 ou mais erros		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB				___/1	
Subtração em série de 7 começando em 100		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65						___/3	
		4 ou 5 subtrações corretas: 3pts; 2 ou 3 corretas: 2pts; 1 correta: 1pt; 0 correta: 0pt							
LINGUAGEM		Repita: Eu só sei que é o João que ajudará hoje. []						___/2	
		O gato sempre se escondeu embaixo do sofá quando cães estavam na sala. []							
		Fluência / Diga o maior número de palavras que começam com a letra "F" em 1 minuto [] ____ (N ≥ 11 palavras)						___/1	
ABSTRAÇÃO		Semelhança entre ex. banana - laranja = fruta [] trem - bicicleta [] relógio - régua						___/2	
Lembrança com atraso		Precisa lembrar palavras		FACE	VELUDO	IGREJA	MARGARIDA	VERMELHO	Pontos por memória sem DICAS somente
		SEM DICAS		[]	[]	[]	[]	[]	
Opcional		Dica de categoria							
		Dicas múltiplas escolhas							
ORIENTAÇÃO		[] Data [] Mês [] Ano		[] Dia [] Local [] Cidade				___/6	
© Z.Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL ___/30			
Teste realizado por: _____						Adicionar 1 ponto se menos de 12 anos de estudo			

ANEXO C

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

IDENTIFICAÇÃO			
DATA:			
Nome:			
Data nascimento:		Idade	

ORIENTAÇÃO	Resposta	Escore
Em que ano estamos?		
Em que mês estamos?		
Em que dia do mês estamos?		
Em que dia da semana estamos?		
Qual a hora aproximada?		
NOTA:		
Em que bairro estamos?		
Em que cidade estamos?		
Em que estado estamos?		
Em que local estamos? (laboratório, universidade...)		
Que local é este aqui?		
NOTA:		

RETENÇÃO	Resposta	Escore
Vou dizer 3 palavras para que o(a) senhor(a) repita, mas só depois de eu dizer todas:		
Vaso		
Carro		
Tijolo		
NOTA:		

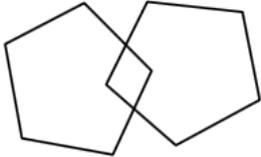
ATENÇÃO E CÁLCULO*	Resposta	Escore
Me diga quanto dá 100 menos 7. Agora, vá retirando 7 de cada número encontrado até que eu peça para parar.		
93		
86		
79		
72		
65		
NOTA:		

*1 ponto para cada resposta correta. Se disser uma errada e depois voltar a subtrair bem, considerar as seguintes como corretas.

EVOCAÇÃO	Resposta	Escore
Veja se consegue lembrar as 3 palavras eu disse há pouco:		
Vaso		
Carro		
Tijolo		

NOTA:	
--------------	--

LINGUAGEM	Resposta	Escore
Como se chama isto? (mostrar 2 objetos)		
Relógio		
Lápis		
NOTA:		
Repita a frase: “nem aqui, nem ali, nem lá”		
“Pegue o papel com a mão direita. Dobre o papel ao meio. Coloque o papel na mesa”. (3 pontos)		
Faça o paciente agir conforme este comando: “Feche os olhos!”		
Escreva uma frase inteira aqui:		

HABILIDADE CONSTRUTIVA	Escore
Copie a figura abaixo: 	
Resposta:	

ANEXO D

TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL (ANIMAIS)

Solicita-se ao paciente que enumere o máximo de animais ("bichos") em 1 minuto cronometrado. Ex.: "Você deve falar todos os nomes de animais que se lembrar, no menor tempo possível. Qualquer animal vale: insetos, pássaros, peixes e animais de quatro patas. Quanto mais você falar, melhor. Pode começar".

- Importante: considere "boi e vaca" como dois animais mas "gato e gata" como um só. Se disser "passarinho, cobra, lagarto" conte como três animais; mas, se disser "passarinho, canário e peixe", conte como dois. Ou seja: a classe vale como nome se não houver outros nomes da mesma classe).

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

PONTUAÇÃO: _____.

Pontuação Mínima	n°
8 anos de escolaridade ou mais	13
Analfabeto	9

ANEXO E

ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA

IDENTIFICAÇÃO			
DATA:			
Nome:			
Data nascimento:		Idade	

D.1) Você está basicamente satisfeito com sua vida?	(0) SIM	(1) NÃO
D.2) Você deixou muitos de seus interesses e atividades?	(1) SIM	(0) NÃO
D.3) Você sente que sua vida está vazia?	(1) SIM	(0) NÃO
D.4) Você se aborrece com frequência?	(1) SIM	(0) NÃO
D.5) Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?	(0) SIM	(1) NÃO
D.6) Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer?	(1) SIM	(0) NÃO
D.7) Você se sente feliz a maior parte do tempo?	(0) SIM	(1) NÃO
D.8) Você sente que sua situação não tem saída?	(1) SIM	(0) NÃO
D.9) Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?	(1) SIM	(0) NÃO
D.10) Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?	(1) SIM	(0) NÃO
D.11) Você acha maravilhoso estar vivo?	(0) SIM	(1) NÃO
D.12) Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias?	(1) SIM	(0) NÃO
D.13) Você se sente cheio de energia?	(0) SIM	(1) NÃO
D.14) Você acha que sua situação é sem esperanças?	(1) SIM	(0) NÃO
D.15) Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você?	(1) SIM	(0) NÃO

Pontos:

OBSERVAÇÕES

Possui uma variação de zero (ausência de sintomas depressivos) a quinze pontos (pontuação máxima de sintomas depressivos). Almeida e Almeida (1999) propõem escore de corte ≥ 5 para determinar a presença de sintomas depressivos nos idosos.