

NEUROMODULAÇÃO E TERAPIA COGNITIVA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Evelyn Thais de Almeida Rodrigues (1); Camila Teresa Ponce Leon de Mendonça Tagliaferro (2); Maria Clara Oliveira Rego Barros(3); Manuel Francisco de Araújo Lima(4); Suellen Marinho Andrade (5)

(1) *Universidade Federal da Paraíba, evelyn_thaisar@hotmail.com*; (2) *Faculdade Internacional da Paraíba, camila_ponce@hotmail.com*; (3) *Faculdade Internacional da Paraíba, clara_oliveirarb@hotmail.com*; (4) *Faculdade Internacional da Paraíba, manuelnetto1997@gmail.com*; (5) *Universidade Federal da Paraíba, suellenandrade@gmail.com*

Resumo do artigo: A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa, crônica e progressiva com características de declínio cognitivo e funcional além de comprometimentos comportamentais e neuropsiquiátricos. Não possui cura e tudo que está ao alcance dos tratamentos disponíveis é tentar diminuir velocidade em que ela progride, bem como amainar os declínios apresentados. As terapias não farmacológicas como técnicas de neuromodulação e intervenção cognitiva (IC) tem se apresentado na literatura como uma proposta adjuvante a farmacoterapia no tratamento da DA. A presente pesquisa teve como objetivo verificar o efeito da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) associada a Intervenção Cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer leve. Para isto, foi realizado um estudo piloto experimental controlado e randomizado com 8 participantes que passaram pela condição da ETCC ativa e placebo associada a IC. O desfecho primário foi o Alzheimer Disease Assessment Scale sub-escala cognitiva (ADAS-Cog) e os desfechos secundários foram o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI). Os resultados obtidos mostram um resultado significativo no desfecho primário no grupo que passou pela ETCC ativa ($p = 0,02$). Os desfechos secundários também foram significativos para a condição ativa: MEEM ($p = 0,04$) e NPI ($p = 0,02$). No entanto, no tocante aos sintomas neuropsiquiátricos, o NPI também demonstrou uma condição significativa no grupo placebo ($p = 0,01$). Deste modo os dados sugerem que esta proposta de associar a farmacoterapia com estas duas técnicas adjuvantes pode ser uma opção viável de tratamento nos domínios cognitivos e neuropsiquiátricos em pacientes com DA leve.

Palavras-chave: Cognição; Intervenção Cognitiva; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.

A doença de Alzheimer (DA) é a demência mais frequente, correspondendo 60% a 70% dos casos de demência¹. Foi descrita pela primeira vez pelo médico alemão Alois Alzheimer através de relatos da progressividade do declínio e das alterações cognitivas e comportamentais de uma paciente².

A DA é uma doença de condição neurodegenerativa que acomete principalmente pessoas acima de 60 anos de idade, sem cura e causa definida³. Suas alterações cerebrais características são as placas senis e os emaranhados de neurofibrilares. O primeiro resultando do metabolismo de anormal da proteína precursora de amilóide, conduzindo a formação de agregados de peptídeo de beta-amilóide. Já os emaranhados de neurofibrilares surgem a partir de um colapso do citoesqueleto neuronal decorrente da hiperfosforilação da proteína Tau⁴.

Para a DA ainda não existe tratamento estabelecido que possa curá-la. As opções disponíveis visam aliviar os déficits cognitivos e as alterações de comportamento e melhorar a qualidade de vida do paciente e de sua família. A terapia mais utilizada é a medicamentosa, porém alternativas não farmacológicas estão sendo usadas dentre estas, está o treinamento cognitivo, técnica para melhor estruturação do ambiente, orientação nutricional, programas de exercícios físicos, orientação e suporte psicológico aos familiares e cuidadores⁵. Além da neuromodulação através da estimulação transcraniana por corrente contínua. Esta é uma ferramenta segura que modula a atividade cortical promovendo neuroplasticidade, além de ser simples portátil e possuir um baixo custo⁶.

Diante do exposto e da condição deficitária da DA, a busca por terapias adjuvantes que possam minimizar esses déficits torna-se relevante no cenário científico e social. Desde modo o objetivo do trabalho foi verificar a eficácia da ETCC associada ao treino cognitivo pacientes com diagnóstico de DA no estágio leve (CDR1).

Metodologia

Caracterização do estudo

Foi realizado um estudo piloto experimental controlado e randomizado em pacientes no estágio leve da Doença de Alzheimer submetidos a sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua.

Amostra

A amostra foi composta por 08 pacientes oriundos do Hospital Universitário Lauro Wanderley, Laboratório da Memória, SENE (Serviço de Neuropsicologia do Envelhecimento), Abraz (Associação Brasileira de Alzheimer) e clínicas privadas que estavam inseridos nos critérios de inclusão e exclusão adotados no estudo.

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Ambos os sexos	Condições médicas instáveis
Faixa etária entre 55-85 anos	Portadores de implantes metálicos e marcapasso
Diagnóstico de DA, de acordo com os critérios do Diagnostic and Statistical Manual-IV (DSM-IV) e do National Institute of Neurology and Communication Disorder and Stroke-The Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Criteria (NINCDS-ADRDA) ⁷	Pacientes epiléticos e que fizeram uso regular de hipnóticos e benzodiazepínicos até duas semanas antes do início do estudo

Os participantes foram distribuídos em dois grupos distintos:

1. ETCC ativa + intervenção cognitiva
2. ETCC placebo + intervenção cognitiva

Procedimento

Os participantes foram submetidos a uma bateria neuropsicológica para coleta de informações clínicas e sócio-demográficas, tais como diagnóstico e anamnese; avaliação cognitiva, envolvendo o desfecho primário e para desfechos secundários. Após a esta avaliação eles foram alocados randomicamente em um dos dois grupos e submetido ao tratamento. Ao término das 24 sessões o paciente foi submetido a uma nova bateria de exames.

Parâmetros de estimulação e intervenção cognitiva

Tanto os pacientes placebos quanto ativos receberam a aplicação do eletro anódico em seis regiões corticais afetadas pela DA, posicionada de acordo com o sistema de classificação internacional do Eletroencefalograma 10x20. Tais regiões estão localizadas bilateralmente na porção pré-frontal dorsolateral (F3 e F4), ligados a memória de longo prazo, capacidade de julgamento e funções executivas; área de Broca (F5) e Wernicke (CP5), localizadas nas porções frontal esquerda e posterior esquerda do lobo temporal, responsáveis pela linguagem; e córtex direito e esquerdo de associação somatosensorial (P3 e P4), no lobo parietal, relacionados à orientação topográfica e espacial além da praxia. O eletrodo catódico foi colocado na região do supra-orbital. O que diferenciou os pacientes do grupo ativo para ETCC do grupo placebo, é que no

primeiro, a corrente é contínua e direta. No segundo, a corrente ficou ligada por 30 segundos e depois desligada. Porém, o aparelho permaneceu ligado como se tivesse funcionando.

A corrente ativa foi aplicada com a intensidade de 2mA durante 30 minutos em 24 sessões divididas em três vezes por semana.

Concomitantemente a ETCC foram realizadas tarefas de intervenção cognitiva relacionadas às áreas estimuladas. Tais tarefas compreenderam sintaxe; nomeação de ação e objetos; e as tarefas de gramática, de memória espacial e de atenção espacial.

Instrumentos

- *Avaliação neuropsicológica*

Para avaliação neuropsicológica foram utilizados os seguintes testes:

1. Alzheimer Disease Assessment Scale, a sub-escala cognitiva, ADAS-Cog, uma escala que contém a avaliação global de 11 domínios cognitivos como memória episódica, linguagem, praxia, orientação, entre outras variações. A escala varia de 0 a 70 pontos, pontuações mais elevadas refletem maior comprometimento cognitivo. Rosen et al.⁸ obtiveram valores de fidelidade interavaliadores de 0.947 a 0.99 e de teste-reteste de 0.59 a 0.92, sendo considerada confiável para aplicação em doentes com Alzheimer.
2. Inventário Neuropsiquiátrico (NPI)⁹: este instrumento foi completado pelos cuidadores e fornece informações sobre 12 sintomas comportamentais e psicológicos típicos que podem ocorrer em pacientes com demência. Foi utilizado para medir os resultados secundários e a avaliação de sintomas DA não cognitivos, como delírios, alucinações, euforia e apatia
3. Mini Exame do Estado Mental - Mini-Mental (MMSE)¹⁰: para medir também os resultados secundários que contém questões sobre memória, atenção, orientação, linguagem e habilidades visoespaciais.

- *Estimulação transcraniana por corrente contínua*

Para a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, foi utilizado um neuroestimulador TCT-Research, desenvolvido pela Trans Cranial Technologies, o aparelho é acompanhado de um kit com eletrodos, cabos conectores, esponjas e prendedores de borracha. Soro fisiológico e pilhas para carregar o aparelho também foram utilizados.

Aspectos Éticos

Os pacientes e/ou responsáveis foram informados sobre o protocolo de estudo e esclarecidos sobre o objeto do trabalho. Todos os pacientes incluídos no estudo e/ou responsáveis assinaram termo de consentimento para sua participação na pesquisa. Será respeitada a autonomia do participante da pesquisa, garantia do seu anonimato, assegurando sua privacidade quanto a dados confidenciais, como rege a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da UFPB.

Resultados

Participantes

Oito participantes (4 homens e 4 mulheres) foram recrutados para esse estudo piloto. Todos foram diagnosticados com provável AD. Todos os pacientes incluídos no estudo foram tratados com inibidores de colinesterases por mais que 2 meses antes do início do estudo e continuaram o tratamento ao longo da pesquisa sem nenhuma modificação na dosagem (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos participantes

Identificação	Grupo	Gênero (anos)	Idade (anos)	Duração da doença (anos)	Inibidores de colinesterase
WD	Placebo	Masculino	77	3	Zider
LO	Ativa	Masculino	74	4	Exelon Patch
DP	Placebo	Masculino	77	2	Reminyl er
HH	Ativa	Feminino	78	3	Memantina
DU	Ativa	Feminino	88	1	Exelon
CO	Placebo	Masculino	80	3	Memantina
AV	Ativa	Feminino	70	3	Exelon
VT	Placebo	Feminino	84	4	Ziledon

Além de leve sonolência e coceira no local de aplicação da neuroestimulação, nenhum efeito colateral foi relatado. Além disso, nenhum evento adverso foi registrado. Não houve dropouts durante a condução do estudo.

Desfecho Primário

- *ADAS-Cog*

Os valores médios de ADAS-cog obtidos para os participantes do grupo ativo foram de 22,4 ($\pm 5,5$) no pré-tratamento e 17,1 ($\pm 4,2$) no pós-tratamento (Figura 1), sendo $p = 0,02$. Já para os participantes do grupo placebo não houve mudanças significativas, existindo pouca variação entre as medidas pré ($22,1 \pm 4,3$) e pós-tratamento ($22,7 \pm 2,1$), onde $p = 0,86$.

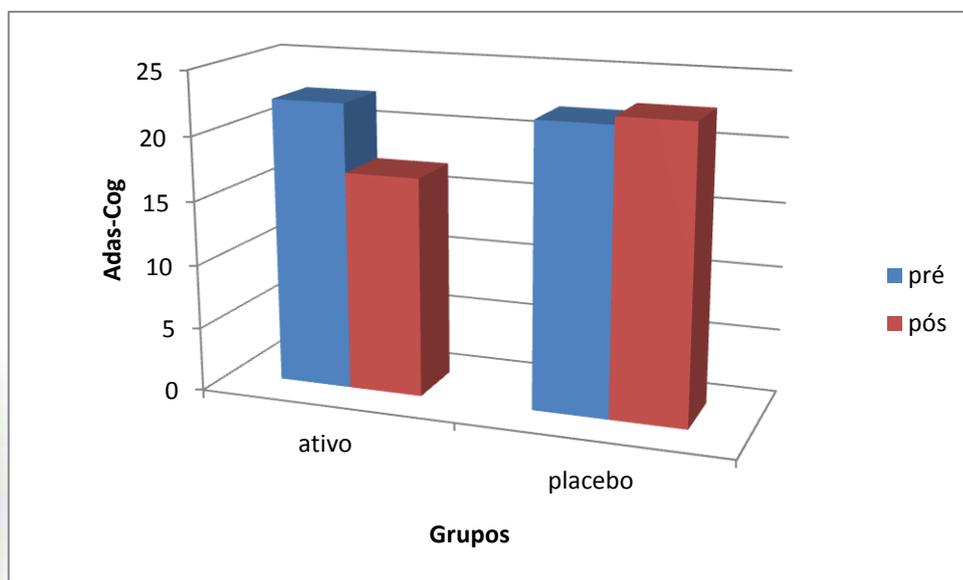


Figura 1. Resultados das medidas do Adas-Cog pré e pós-tratamentos para os grupos

Desfechos Secundários

- *MMSE*

Foi observada melhora estatisticamente significativa entre os escores obtidos na linha de base ($22,7 \pm 1,3$) e no pós-tratamento ($26,9 \pm 1,8$), onde $p = 0,04$. Nenhuma alteração significativa foi demonstrada para o grupo placebo em comparação com o pré-tratamento ($22,3 \pm 1,8$ para $21,8 \pm 1,3$, ao final da terapia), sendo $p = 0,39$.

- *NPI*

Para o grupo ativo, os escores médios de NPI foram de 25,1 (\pm 3,8), e 7,1 (\pm 3,2), no pré e pós-tratamento, respectivamente, com $p = 0,02$. O grupo placebo também demonstrou melhora significativa para os sintomas neuropsiquiátricos com mudança de escores de $23,3 \pm 3,2$ no início da terapia, para $10,7 \pm 2,8$, ao final do tratamento, sendo $p = 0,01$.

Discussão

Observou-se neste estudo que os participantes submetidos à terapia ativa da ETCC obtiveram melhores respostas frente aos desfechos apresentados.

Está bem estabelecido na literatura que medicamentos anticolinérgicos e terapia cognitiva podem fornecer alguns benefícios a pacientes com DA^{11,12}. Uma revisão sistemática de estudos que avaliaram os efeitos da medicação anticolinérgica na DA descobriu que durante os primeiros 6-12 meses, os pacientes tratados tiveram uma melhora média de 2,7 pontos¹³. No entanto, um estudo de 784 pacientes tratados com donepezil, rivastigmina ou galantamina descobriram que 49% dos pacientes melhoraram ou inalteraram sua dependência de auxílio nas atividades do cotidiano e que 51% experimentaram uma diminuição na independência¹⁴.

Diante de tal cenário, o intuito da ETCC não seria substituir a aplicação de terapia medicamentosa ou cognitiva para pacientes com DA. De maneira complementar, a tDCS serviria como adjuvante, potencializando os ganhos obtidos ou evitando uma rápida progressão da doença, a exemplo do já observado em estudos envolvendo neuromodulação e terapia comportamental em pacientes com DA^{15,16}.

O grupo que recebeu a ETCC ativa mostrou melhora significativa no MMSE, o que reflete um ganho nos domínios cognitivos rastreados. Resultados semelhantes foram encontrados em um ensaio clínico duplo cego, randomizado que objetivou verificar a eficácia da ETCC em longo prazo na Doença de Alzheimer¹⁷. Neste estudo, fora aplicada uma bateria neuropsicológica antes e ao final dos 10 dias de tratamento. Posteriormente, para verificar os efeitos em longo prazo, os mesmo testes foram aplicados 1 e 2 meses depois. Houve melhora no desempenho no MMSE, assim como na presente pesquisa. Em ambos os casos, o grupo que recebeu a ETCC ativa melhorou 2 pontos em média¹⁷.

No que se refere aos ganhos no domínio neuropsiquiátrico, os ganhos obtidos e refletidos no comportamento podem ser explicados pela plasticidade neural e à atuação de diferentes

neurotransmissores¹⁸. Hansen¹⁹ aponta que a tDCS altera a atividade neural; o fluxo sanguíneo cerebral; provoca efeitos pós sinápticos; pode modificar a polaridade dos neurotransmissores e o modelo de conectividade funcional do cérebro. Sendo assim, é razoável utilizar tDCS na DA, pois ela pode melhorar a função cognitiva e conseqüentemente os comportamentos advindos de alterações neuropsiquiátricas, de uma maneira baseada no mecanismo da doença. No presente estudo, o grupo placebo também demonstrou melhora significativa nos sintomas neuropsiquiátricos, este resultado pode ser justificado com o estudo de Dainez²⁰, que mostrou melhora neste teste utilizando a terapia cognitiva.

Conclusão

A presente pesquisa mostra que é possível observar a eficácia da união de terapias não farmacológicas ao tratamento tradicional da Doença de Alzheimer.

Em especial, os resultados corroboram os achados da literatura que demonstram alterações positivas frente aos sintomas neuropsiquiátricos e na cognição após tDCS ativa. Os achados são promissores e fornecem uma opção de tratamento adjuvante para melhoria do prognóstico dos pacientes com DA leve.

Referências

1. WHO | Dementia. WHO [Internet]. World Health Organization; 2017 [cited 2017 Aug 9]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>
2. de mestrado em D, Maria João Figueiredo Ferreira Orientador B, Romeu António Videira Co-orientadora D, Maria Manuel Oliveira D. Alterações fisiopatológicas em órgãos periféricos na doença de Alzheimer: uma visão global do stresse oxidativo e lipidómica no fígado. [cited 2017 Aug 9]; Available from: http://repositorio.utad.pt/bitstream/10348/6379/1/msc_mjfferreira.pdf
3. Cecato JF, Martinelli JE. Contribuição do questionário de atividades funcionais de pfeffer no diagnóstico da doença de alzheimer. Rev Sul Am Psicol [Internet]. 2015 Dec 30 [cited 2017 Aug 9];3(2). Available from: <http://revista.unisal.br/am/index.php/psico/article/view/63/91>
4. Martelli A, Martelli FP. Alterações Cerebrais e Análise Histopatológica dos Emaranhados Neurofibrilares na Doença de Alzheimer. UNICIÊNCIAS [Internet]. 2015 Jul 2 [cited 2017

Aug 9];18(1). Available from:

<http://pgsskroton.com.br/seer/index.php/uniciencias/article/view/440>

5. Bottino CMC, Carvalho IAM, Maria A, Alvarez MA, Avila R, Zukauskas PR, et al. Reabilitação cognitiva em pacientes com Doença de Alzheimer Relato de trabalho em equipe multidisciplinar. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2002 [cited 2017 Aug 9];60(1):70–9. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/anp/v60n1/8234>
6. Brunoni AR, Ferrucci R, Fregni F, Boggio PS, Priori A. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A summary of preclinical, clinical and translational findings. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2012 Oct [cited 2017 Aug 9];39(1):9–16. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584612001182>
7. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & dementia : the journal of the Alzheimer’s Association* [Internet]. 2011 7(3), 263– 269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
8. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL . A new rating scale for Alzheimer’s disease. *The American Journal of Psychiatry*. 1984 141(11), 1356–1364.
9. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994. 44(12), 2308–2314.
10. Foerster S, Buschert VC, Buchholz HG, Teipel SJ, Zach C, Hampel H, Buerger K. Positive effects of a 6-month stage-specific cognitive intervention program on brain metabolism in subjects with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and mild Alzheimer’s Disease (AD). *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association*. 2009. 5(4), P205–P206. doi:10.1016/j.jalz.2009.04.112
11. Behl P, Lanctor KL, Streiner DL, Black SE. The effect of cholinesterase inhibitors on decline in multiple functional domains in Alzheimer's disease: a two-year observational study in the Sunnybrook dementia cohort. *Int Psychogeriatr* 2008;20:114101159
12. Spector A, Thorgrimsen L, Woods RT, Royan L, Davies S, Butter-qorth M, Orrell M. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia. *Br J Psychiatry* 2003;183:248-254

13. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD005593.
14. Wattmo C, Wallin Ak, Minthon L. Functional response to cholinesterase inhibitor therapy in a naturalist Alzheimer's disease cohort. *BMC Neurol* 2012;12:1-10.
15. Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, et al. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *J Neural Transm* 2011;118:463-471.
16. Lee J, Choi BH, Oh E, Sohn EH, Lee AY. Treatment of Alzheimer's Disease with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Cognitive Training: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Study. *J Clin Neurol* 2015;11:171-180.
17. Khedr EM, Gamal NFE, El-Fetoh NA, Khalifa H, Ahmed EM, Ali AM, Karim AA. A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2014 6, 275.
18. Nardone R, Höller Y, Tezzon F, et al. Neurostimulation in Alzheimer's disease: from basic research to clinical applications. *Neurol Sci* 2015; 36:689-700.
19. Hansen N. Action mechanisms of transcranial direct current stimulation in Alzheimer's disease and memory loss. *Front. Psychiatry* 2012;48:1-8.
20. Dainez ECL. Reabilitação neuropsicológica e terapia cognitivo-comportamental aplicadas a paciente com doença de Alzheimer. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva.* 2017. 19(1).