

INTERVENÇÃO COGNITIVA E NEUROMODULAÇÃO COMO ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NA MEMÓRIA DE TRABALHO EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER LEVE

Camila Teresa Ponce de Leon Mendonça Tagliaferro (1); Evelyn Thais de Almeida Rodrigues (2); Maria Jussara da Silva (3); Wanice Pereira Xavier (4); Nelson Torro Alves (5)

(1)Faculdade Internacional da Paraíba e Universidade Federal de Campina Grande, camila_ponce@hotmail.com; (2)Universidade Federal da Paraíba, evelyn_thaisar@hotmail.com; (3)Faculdade Internacional da Paraíba, mariejuh15@gmail.com; (4) Faculdade Internacional da Paraíba, wanicepereira@gmail.com; (5) Universidade Federal da Paraíba, nelsontorro@yahoo.com.br

Resumo do artigo: A doença de Alzheimer (DA) é a demência mais prevalente no mundo e seu diagnóstico é clínico e multiprofissional. A maior parte dos pacientes no estágio inicial, referem dificuldades em recordar fatos recentes, alterações no humor e dificuldades na realização de algumas atividades da vida diária. Até o presente momento, não existe cura para a doença, mas há técnicas terapêuticas que podem auxiliar na estabilização desta. A farmacoterapia é a mais difundida entre os pacientes, todavia, quando associada a outras técnicas complementares, as respostas apresentadas são positivamente mais expressivas. Nesse contexto, a intervenção cognitiva (IC) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) têm se apresentado como ferramentas auxiliares no processo de estabilização do quadro. Desta forma, a presente pesquisa teve como objetivo avaliar os efeitos adjuvantes da estimulação transcraniana por corrente contínua e a intervenção cognitiva sobre a memória de trabalho (MT) pacientes com Doença de Alzheimer em estágio inicial. Participaram 19 sujeitos que foram alocados aleatoriamente em 4 grupos: 1- ETCC ativa + Intervenção cognitiva; 2- ETCC sham + Intervenção cognitiva; 3- ETCC ativa + Intervenção cognitiva placebo; 4- ETCC sham + Intervenção cognitiva placebo. Os instrumentos utilizados para avaliação da MT foram, teste de Corsi, sequência de dígitos inverso e sequência de números e letras. A intervenção consistiu em 3 sessões semanais durante 2 meses, totalizando 24 sessões. Os resultados indicaram que de modo discreto, houve resposta significativa na MT, sugerindo que esta é uma ferramenta em potencial como terapia adjuvante frente a sintomas na Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Memória de trabalho; Neuromodulação; Intervenção Cognitiva.

Introdução

Em 1910, Emil Kraepelin designou como Doença de Alzheimer (DA), a demência neurodegenerativa identificada previamente pelo médico alemão Alois Alzheimer¹. Alzheimer descreveu o quadro de uma mulher de 51 anos com demência progressiva que acompanhou por 4 anos e meio que apresentava delírios de característica paranóide e perda progressiva da memória. Após exame histopatológico, verificou-se atrofia cerebral generalizada bem como deposição de material metabólico até então desconhecido. Ao longo do tempo, outros casos semelhantes foram descritos e o número de pacientes acometidos pela patologia foi crescente².

Atualmente, dentre as demências conhecidas e descritas, a DA é a mais prevalente na população. Corresponde a 72% dos quadros clínicos demenciais referidos em todo o mundo³. A DA

permanece sem cura e até o momento, o tratamento farmacológico com Inibidores da Acetilcolinesterase é a principal linha terapêutica. Esta constatação dá margem para que outras estratégias sejam empregadas para permitir um quadro de qualidade de vida mais satisfatória a esses pacientes. Uma das técnicas de neuromodulação, conhecida por Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) tem sido empregada para estabilizar os déficits cognitivos e diminuir os prejuízos funcionais causados pela DA. Esta técnica envolve a modulação cortical e induz a plasticidade por meio de estímulos elétricos⁴. Já a Intervenção cognitiva é uma importante adjuvante sobretudo na fase inicial da doença, na qual os principais sintomas acometem progressivamente o sistema de memória. Essas queixas são referidas tanto pelos pacientes quanto por seus familiares.

Dentre as queixas mais referenciadas pelos pacientes com Doença de Alzheimer, podemos citar a queixa na memória de trabalho. Este subtipo de memória, cuja função está envolvida na evocação de informações de curto prazo bem como na habilidade de reter informações enquanto uma tarefa paralela com maior demanda é solicitada, apresenta déficits significativos no estágio inicial da DA⁵. Nos estágios iniciais, o declínio da MT está associado a déficits executivos e de atenção⁶. Testes como o span de dígitos e corsi podem apontar essas dificuldades. O córtex pré frontal dorsolateral que corresponde as áreas 46 e 9 do mapa de Brodmann, mostra-se bastante envolvido como processamento da memória de trabalho⁷. Dessa forma, infere-se que na DA há alterações nesta região encefálica.

Face a este cenário multiterapêutico, observa-se que atualmente há uma variedade de tratamentos que se mostram eficazes na tentativa de estabilizar a DA. O intuito deste trabalho vem acolher a diversidade de intervenções em destaque, para verificar se em conjunto, promovem maior significância nas respostas ao tratamento da DA, sobretudo na memória de trabalho. A realização da presente pesquisa justifica-se por sua relevância social ao propor aos pacientes com DA uma possibilidade eficaz de terapêutica além de conferir a comunidade científica, informações atualizadas e inovadoras sobre a temática em cena.

Metodologia

Caracterização do estudo

Foi realizado um ensaio clínico placebo controlado randomizado duplo-cego em pacientes no estágio leve da Doença de Alzheimer que recebiam, além da farmacoterapia, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua e a Intervenção Cognitiva

Amostra

A amostra foi composta por 19 pacientes, aleatoriamente distribuídos em 4 grupos

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

Local

A coleta foi realizada nas dependências da Clínica Escola de Psicologia da UFPB, do Laboratório de Ciência Cognitiva e percepção (LACOP) e no Laboratório de Estudo e Pesquisa em Motricidade Humana e Envelhecimento (LEPMHE) vinculado ao departamento de Fisioterapia situado no Centro de Ciências da Saúde da UFPB.

As avaliações neuropsicológicas eram realizadas em salas especializadas da Clínica Escola bem como no LACOP. O tratamento de intervenção se deu na Clínica Escola de Psicologia e no LEPMHE.

Procedimento

Os participantes da pesquisa e seus familiares foram informados sobre o protocolo de estudo e esclarecidos sobre o objetivo deste. Todos consentiram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Após realizada a primeira avaliação neuropsicológica, os pacientes foram alocados randomicamente em um dos quatro grupos. Ao final do protocolo de tratamento que consistiu em 24 sessões divididas em 3 vezes por semana, todos os pacientes foram reavaliados.

Parâmetros de estimulação e intervenção cognitiva

Tanto os participantes que receberam a corrente ativa, quanto a placebo, tiveram a aplicação da ETCC em seis regiões corticais afetadas pela DA. Tais regiões representam centros primários corticais envolvidos na manifestação dos sintomas clínicos da doença e 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. Nos pacientes que receberam a corrente placebo, a corrente ficou ligada por 30 segundos e depois desligada. Porém, o aparelho permaneceu ligado como se tivesse funcionando. Já na corrente ativa, esta permanecia ativa e direta durante todo o tempo da sessão.

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:

Teste de números e letras: Este teste avalia, principalmente, memória operacional. É um dos subtestes da escala Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS III). Na aplicação, o examinador pronuncia em voz alta uma sequência aleatória contendo números e letras, e solicita ao participante que organize mentalmente tal sequência de forma que se apresentem primeiramente os números em ordem crescente seguidos das letras na ordem alfabética. Antes de iniciar o exame, o examinador irá instruir o participante a organizar os números e letras ditados por ele, em ordem crescente e alfabética respectivamente em 5 tentativas. O *span* de informações varia entre 3 e 8, e, para cada *span* são oferecidas 3 tentativas. O teste é interrompido quando o participante erra 3 sequências seguidas do mesmo *span*. A pontuação pode variar de 0 a 21 e consiste no somatório de acertos para cada sequência apresentada de forma correta⁸.

Teste de Dígitos Inverso: Também da bateria WAIS III, (Wechsler, 2004) o teste de dígitos inverso, consiste na repetição de números apresentados oralmente pelo examinador, que devem ser retornados pelo examinando na ordem decrescente. Esta tarefa se relaciona com estratégias de seleção, controle e coordenação dos vários processos envolvidos na armazenagem de curto prazo, exigindo, simultaneamente, a armazenagem e o processamento da informação⁹. O teste é interrompido quando dois erros sequenciais no mesmo *span* forem detectados. Nesta pesquisa, este instrumento foi eleito para avaliação da memória operacional. Para cada sequência correta, é pontuado 1. Nesse teste, o participante pode pontuar de 0 a 14.

Teste dos blocos de Corsi: Este teste foi aplicado para avaliação da memória operacional. Este, consiste em uma base quadrada com 9 blocos de madeira fixados e enumerados de 1 a 9. A

numeração fica visível apenas para o avaliador como é possível ver na figura 5. Durante o teste, o paciente deverá repetir uma sequência de movimentos realizados pelo examinador, tocando os blocos¹⁰. A aplicação começa com apenas dois itens e pode chegar até 9. O teste consta de 8 etapas e o critério de interrupção do mesmo se dá quando o participante comete dois erros de execução em uma mesma etapa.

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 serão utilizados.

Aspectos Éticos

Por tratar-se de um estudo que envolve seres humanos, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética local que aprovou a realização do estudo (protocolo 44388015.7.0000.5188). A participação na pesquisa ocorreu mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que versa sobre o protocolo e os objetivos do estudo. A participação de todos foi voluntária, tendo sido respeitada a autonomia de alguns participante que desejaram desligar-se da pesquisa. Foi assegurada a privacidade do participante quanto a dados confidenciais, de acordo com o estabelecido pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Resultados

Caracterização da amostra

A amostra foi composta por 19 participantes divididos em 4 grupos. O grupo ETCCa e ICa contou com a participação de 6 pacientes, sendo 5 homens e 1 mulher com idades entre 58 e 88 anos ($M= 73,17$, $DP= 10,477$). O grupo ETCCs e ICa foi composto apenas por pacientes do sexo masculino, teve $n=5$, com idades entre 77 e 80 anos ($M= 78,80$, $DP= 1,643$). O terceiro grupo, caracterizado por ETCCa e ICp foi composto por 3 pacientes do sexo masculino e 1 do sexo feminino com idades entre 66 e 82 anos ($M= 75$, $DP= 6,831$). Por fim, o grupo com os dois braços placebo (ETCCs e ICp) contou com 4 participantes divididos igualmente entre homens e mulheres, com idades que variavam de 66 a 81 anos ($M=72$, $DP= 6,683$). Quando comparados em relação a

idade, a ANOVA de um fator não indicou diferenças entre os grupos ($F= 0,765$; $p= 0,531$).

No tocante a escolaridade, a ANOVA de um fator revelou que não houve diferença significativa entre os grupos ($F= 0,125$, $p= 0,944$).

Resultados da Intervenção

No grupo ETCCa e ICa, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa no teste de DIG_I [$t(5) = -2,712$; $p = 0,042$], com uma melhora no desempenho após a intervenção. Não foram observadas diferenças significativas entre o momento inicial e o momento final das avaliações com os outros testes. No entanto, na reavaliação deste grupo, todas as variáveis citadas apresentaram média superior em relação a primeira avaliação: Nos testes de CORSI [T0(M= 26,33); T1(M= 28,33)]; no teste NUM_L, houve 1 ponto de aumento na média [T0(M= 2,83); T1(M=4,83)].

Para o grupo que recebeu a terapia da ETCCs e ICa, a análise estatística não indicou diferenças significativas entre os momentos de avaliação para as variáveis CORSI e DIG_I. Para a variável NUM-L, o valor estatisticamente significativo obtido [$t(5) = -2,712$; $p = 0,016$] indica um declínio no domínio avaliado, correspondente a uma queda de 0,8 pontos na média.

No grupo ETCCa e ICp, a análise estatística revelou não haver diferenças significativas nos desfechos apresentados. No entanto, foram encontrados valores superiores nas médias após o tratamento em todos os testes. Foram encontrados os seguintes ganhos de pontuação nos testes: 5,25 no CORSI e 1,50 em NUM-L e em DIG_I.

Para o grupo que recebeu os dois tratamentos placebos (ETCCs e ICp), a análise não indicou diferenças significativas entre os momentos de avaliação. O resultado das médias foi balanceado, havendo piora em 1 dos domínios avaliados (DIG_I).

Nessa análise de dados, destaca-se que o único resultado estatisticamente significativo que indicou melhora cognitiva ocorreu apenas no grupo submetido à ETCC ativa: 1) Teste de Dígitos Ordem Inversa (DIG_I)

Tabela 1

Teste t para amostra em pares

Grupo	Medida	Pré-teste		Pós-teste		Contraste	
		M	DP	M	DP	t (gl)	p
ETCCa + ICa							

Grupo	Medida	Pré-teste		Pós-teste		Contraste	
		M	DP	M	DP	<i>t</i> (gl)	<i>p</i>
	CORSI	26,33	17,739	28,33	11,13	-,242(5)	,819
	NUM-L	2,83	1,472	3,83	1,602	-1,225(5)	,275
	DIG_I	3,00	1,549	3,83	1,169	-2,712(5)	*,042
ETCCs + ICa	CORSI	31,00	6,519	24,6	10,968	2,444(4)	,071
	NUM-L	4,40	2,302	3,60	2,702	4,000(4)	*,016
	DIG_I	3,40	2,074	4,20	1,643	-,749(4)	,495
ETCCa + ICp	CORSI	22,00	10,739	27,25	12,393	-1,126(3)	,342
	NUM-L	4,00	1,826	5,50	1,915	-,965(3)	,406
	DIG_I	4,25	2,217	5,75	1,708	-1,732(3)	,182
ETCCs + ICp	CORSI	23,25	10,996	25,75	12,312	-,444(3)	,687
	NUM-L	3,00	0	3,25	2,062	-,243(3)	,824
	DIG_I	4,75	1,258	3,50	2,380	1,464(3)	,239

Nota: M= Média; DP= Desvio padrão; *t*(gl)= Tamanho do efeito; ETCCa= Estimulação transcraniana por corrente contínua ativa; ETCCs= Estimulação transcraniana por corrente contínua sham; ICa= Intervenção Cognitiva ativa; ICp= Intervenção Cognitiva placebo; CORSI= Teste de cubos de Corsi; NUM-L= Sequência de números e letras; DIG_I= Dígitos Ordem Inversa.

Discussão

No presente estudo não foram encontradas diferenças significativas que indicassem a superioridade total de um dos grupos em detrimento aos demais. No entanto, o grupo que recebeu as duas terapêuticas de modo ativo, mostrou diferença significativa em um dos instrumentos. Esses achados permitem inferir possíveis melhoras no grupo em que a ETCC se manteve ativa, podendo esta ser uma ferramenta importante nos ganhos à memória de trabalho na da Doença de Alzheimer.

Apesar da presente pesquisa não ter mostrado diferenças significativas entre os grupos nos momentos antes e após a terapia, constatou-se um ganho significativo na memória de trabalho através do teste de dígitos de ordem inversa no grupo ETCC ativa e Intervenção Cognitiva ativa. Uma das áreas corticais que recebia a ETCC ativa, era a região do Córtex Pré Frontal Dorso Lateral Esquerdo (CPFDLE). Esta região está intimamente ligada a memória de trabalho. A melhora dessa função corrobora estudos que associam a memória de trabalho a esta área cerebral^{7,11}. Khedret al.¹² encontraram também respostas satisfatórias à memória de trabalho quando utilizaram o teste de dígitos inverso após a intervenção da ETCC anódica sobre o CPFDLE. Tal achado pode ser sustentado no que Ferruci e colaboradores¹³, pontuam, de que a neuroestimulação cortical não invasiva associada ao treino de memória pode ampliar os efeitos terapêuticos por mecanismos baseados na LTP, sugestivo de neuroplasticidade.

Apesar dos resultados encontrados neste estudo não apresentarem dados em sua maioria estatisticamente significativos, o quantitativo de pesquisas que relatam o oposto são mais numerosos^{14,15,16}.

Embora os grupos não tenham apresentado diferenças estatisticamente entre si, os achados permitem inferir possíveis melhoras na memória de trabalho nos grupos nos quais a ETCC se manteve ativa, podendo esta ser uma ferramenta importante no tratamento da Doença de Alzheimer.

Conclusões

As avaliações neuropsicológicas mostraram que houve melhora na memória de trabalho do grupo que recebia os dois braços ativos da terapêutica. Em geral, apesar desses resultados significativos referentes aos pós tratamento, não foi possível identificar diferenças entre os grupos.

O tamanho das diferenças entre as médias do pré e pós-tratamento sugerem uma nova possibilidade terapêutica para a Doença de Alzheimer, podendo ser esclarecida com a continuidade do estudo e o aumento do tamanho amostral. Essa é uma necessidade sobretudo no Brasil; um país que convive com uma má distribuição de recursos e com a tendência de inversão da pirâmide etária. Este cenário desperta a necessidade de maior empenho da comunidade científica para elaboração de alternativas que auxiliem o tratamento da DA, uma doença neurodegenerativa que atinge o indivíduo, seus familiares e toda a sociedade.

Referências

1. Cavalcanti JLS, Engelhardt E. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. *Revista Brasileira de Neurologia*. 2012 48 (4), 21-29.
2. Sadock BJ, Sadock VA. *Manual consiso de Psiquiatria Clínica*. Porto Alegre: Artmed. 2008
3. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Gemma-Claire A, Wu YT, Prina M. *World Alzheimer Report. The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost & trends*. Alzheimer's Disease International: Londres, Inglaterra. 2015
4. Boggio PS, Ferrucci R, Mameli F, Martins D, Martins O, Vergari M, Priori A. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*, 2012; 5:223–230. doi:10.1016/j.brs.2011.06.006
5. Ávila R. Resultados da reabilitação neuropsicológica em paciente com doença de Alzheimer leve. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2003; 4:139-146.
6. Belleville S, Chertkow H, Gauthier, S. Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2007; 21(4), 458.
7. Andrews SC, Hoy KE, Enticott PG, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Improving working memory: the effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulation*, 2011. 4(2), 84-89.
8. Wechsler D. *Escala de Inteligência Wechsler para adultos-WAIS III*. 2004. São Paulo: Casa do Psicólogo.
9. De Figueiredo VL, Do Nascimento E. Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicologia Teoria e Pesquisa*. 2007 23, 313-8.
10. Corsi, PM. Human memory and the medial temporal region of the brain. 1972.
11. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Bermanpohl F, Antal A, Feredoes E, Pascual-Leone A. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research*. 2005 166(1), 23-30.
12. 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.
13. Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Salvoro B, Giacopuzzi M, Priori A. Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *Journal of Affective Disorders*. 2009 118(1), 215-219.

14. Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, Mrakic-Sposta S, Vergari M, Marceglia S. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*. 2008 71(7),493-8. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000317060.43722.a3>
15. Cotelli M, Manenti R, Brambilla M, Petesi M, Rosini S, Ferrari C, Miniussi C. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014 6, 38.
16. Boggio PS, Khoury LP, Martins DCS, Martins OEMS, de Macedo EC, Fregni F. Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2009 80(4), 444–447. doi:10.1136/jnnp.2007.141853