

EFEITOS DA ETCC A LONGO PRAZO NA MEMÓRIA DE PACIENTES COM DA

Carolina Dias de Carvalho¹
Silmara Freitas dos Santos²
Karina Vieira da Costa³
Clébya Candeia de Oliveira Marques⁴
Suellen Andrade Marinho⁵

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, crônica e progressiva, que acarreta declínio nas funções cerebrais e interfere diretamente na qualidade de vida do indivíduo. Caracteriza-se por ser a manifestação mais comum de demência em idosos e sua prevalência aumenta acentuadamente com a idade. Apresenta uma etiologia desconhecida, e em virtude disso, nenhum tratamento até agora é capaz de promover a sua cura. Em decorrência do alto custo e inúmeros efeitos adversos dos medicamentos, sustenta-se a investigação de abordagens não-farmacológicas, dentre elas, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), para atuar como coadjuvante ao tratamento farmacológico. Sendo assim, o presente estudo pretende avaliar os efeitos a longo prazo da ETCC na memória de pacientes com diagnóstico de DA no estágio leve. Foi realizado um estudo piloto do tipo ensaio clínico, placebo-controlado, duplo-cego e aleatorizado, com 7 pacientes nos estágios leve da DA, submetidos a sessões de ETCC ativa. Para análise dos efeitos na memória, foi empregado o Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Nos resultados obtidos não foi observada melhora entre os escores obtidos na avaliação pré-tratamento e no pós-tratamento na fase 1 do follow-up e nem após 2 meses da primeira aplicação ($p > 0,05$). Desta forma, em virtude das limitações do estudo, mais pesquisas que abordem os efeitos a longo prazo da ETCC na DA são necessárias.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Neuroestimulação, Memória.

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas são patologias do Sistema Nervoso que se caracterizam pela degeneração progressiva e irreversível dos neurônios de áreas específicas, provocando um declínio nas funções cerebrais e interferindo diretamente na qualidade de vida, sendo elas atualmente consideradas as maiores causas de demência no mundo (DE FALCO et al, 2016, p. 63-80)

¹ Graduando do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, caroliina_dias@hotmail.com;

² Graduando do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal - UFPB, silmara.freitas.santos@gmail.com;

³ Graduando do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, karinavcosta16@gmail.com;

⁴ Mestranda do Curso de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, clebyacandeia@hotmail.com;

⁵ Docente do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, suellenandrade@gmail.com.

O termo “demência” refere-se a uma síndrome clínica caracterizada por uma série de sinais e sintomas, os quais envolvem manifestações como perda gradativa de memória associada a déficit de funções cognitivas como os distúrbios de linguagem, além das alterações neuropsiquiátricas e psicológicas (BURNS; ILIFFE, 2009). A Doença de Alzheimer (DA), é considerada a manifestação mais comum de demência em idosos e sua prevalência aumenta acentuadamente com a idade (LEE et al, 2015, p. 57-64). O grande marco da doença é a perda gradativa de neurônios atuantes e consequente atrofia cerebral, com prejuízo nas sinapses neuronais (PEÇANHA; NERI, 2007, p. 08-17).

A DA é considerada a causa mais frequente do declínio cognitivo. O número de demenciados resultou em um contingente de aproximadamente 1.069 mil idosos brasileiros no ano de 2010. Caso mantenha-se constante as taxas de prevalência ao longo desta década, espera-se encontrar 1.633 mil idosos nessa condição em 2020. A taxa de prevalência geral aumentaria ligeiramente pelo envelhecimento populacional passando de 7,6% para 7,9% o percentual de demência entre idosos, assemelhando-se a taxas de outros países ocidentais, como os Estados Unidos, onde estima-se em 10% a prevalência. Em termos de incidência, seriam 2,7 novos idosos demenciados em cada 1.000 idosos a cada ano (BURLÁ et al, 2013, p. 2949–2956).

Em decorrência de ainda apresentar uma etiologia desconhecida, nenhum tratamento utilizado até o momento é capaz de promover a sua cura. Nesse cenário, o tratamento farmacológico baseia-se apenas no controle dos sintomas mais frequentes de sua progressão, como agitação, depressão, alucinações e delírios, e fundamenta-se nas hipóteses colinérgica e glutamatérgica (DE FALCO et al, 2016, p. 63-80). No entanto, a presença de alguns aspectos desfavoráveis, como o alto custo dos medicamentos e a ocorrência de inúmeros efeitos adversos, sustenta a investigação de diferentes abordagens não-farmacológicas, a fim de comprovar a eficácia e segurança para atuarem como tratamento coadjuvante ao medicamentoso, dentre essas abordagens, a neuroestimulação surge como uma possível alternativa.

Dentre as técnicas de neuroestimulação, destaca-se a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), por ser considerada uma ferramenta portátil, de baixo custo, fácil aplicação e com poucos efeitos colaterais. A mesma consiste na aplicação de corrente elétrica de baixa voltagem, por meio de eletrodos localizados no escalpo correspondente à área do córtex cerebral subjacente. A estimulação elétrica atuaria através da excitabilidade cortical,

podendo ocasionar modificações importantes na neuroplasticidade (BYSTAD et al, 2016, p. 13).

De modo geral, a quantidade de estudos que buscam elucidar os efeitos da ETCC sobre a demência ainda é limitada, principalmente no que diz respeito aos aspectos significativos a longo prazo. Além disso, a dificuldade de replicar os estudos na área se torna uma grande barreira na comprovação de evidências, devido principalmente à falta de padronização e sistematização de algumas técnicas, impedindo a mensuração dos benefícios ou apresentando uma contrariedade entre as publicações (KUO; PAULUS; NITSCHKE, 2014, p. 948–960; TALASSI et al, 2007, p. 391–399). Desta forma, o objetivo do presente estudo consiste em avaliar os efeitos a longo prazo da ETCC na memória de pacientes com diagnóstico de DA no estágio leve.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo piloto do tipo ensaio clínico, placebo-controlado, duplo-cego e aleatorizado, envolvendo pacientes nos estágios leve da DA, submetidos a sessões de ETCC. A amostra foi composta por 07 pacientes recrutados da Associação Brasileira de Alzheimer (Abraz), Regional localizada em João Pessoa-PB. Foram incluídos participantes de ambos os sexos; faixa etária entre 55-85 anos; diagnóstico de DA, de acordo com os critérios do DSM-4 e do National Institute of Neurology and Communication Disorder and Stroke-The Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Criteria (NINCDS-ADRDA) (MCKHANN et al, 2011, p.263–269). Excluiu-se os participantes com condições médicas instáveis, portadores de implantes metálicos e marcapassos, epiléticos ou em uso regular de hipnóticos e benzodiazepínicos até duas semanas antes do início do estudo. Todos participaram de forma voluntária através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, elaborado conforme a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que trata de pesquisas envolvendo seres humanos.

A pesquisa em questão corresponde à fase III, um estudo de seguimento, de um ensaio clínico que consta de duas outras fases (fase I - Intervenção inicial e fase II - Crossover). Na fase I, os pacientes foram tratados por 8 semanas e realizou-se três avaliações: linha de base (T0), semana 8 (T2) e semana 12 (T3- um mês após o término da intervenção), dividindo os participantes em dois grupos distintos, um que recebeu ETCC ativa e o outro ETCC placebo.

Concomitantemente a ETCC, nos dois grupos, foi realizada a intervenção cognitiva. Aqueles que apresentaram melhora clínica foram convidados a participarem da fase III. A fase II, crossover, foi inserida principalmente por princípios éticos, onde os participantes que receberam ETCC simulada, caso não apresentassem melhora clínica, eram convidados a receber o protocolo proposto para o grupo estudo (8 semanas de estimulação ativa, anódica, com intensidade de 2 mA). Aqueles que participaram da fase II e melhoraram, também foram convidados para participar da fase III.

Portanto, na fase III, objeto desse estudo, foram incluídos os pacientes que responderam à ETCC ativa nas fases I e II, ou seja, que apresentaram melhora clínica nas fases anteriores do estudo. Essa fase corresponde a uma etapa de seguimento, que consistiu no acompanhamento longitudinal dos pacientes que foram convidados a manter a neuroestimulação. O protocolo foi realizado por 12 meses, com 10 sessões efetuadas a cada 2 meses (totalizando 70 sessões), aplicadas de segunda a sexta-feira, durante 30 minutos, com intensidade de 2mA de corrente anódica, sendo a densidade de corrente equivalente a 0,05 A/m², a fim de avaliar os efeitos a longo prazo da ETCC. Na semana seguinte à realização das 10 sessões periódicas de estimulação, os participantes foram submetidos ao mesmo protocolo de avaliação para verificar se houve melhora nos índices de memória.

A corrente ativa foi aplicada em seis regiões corticais afetadas pela DA, posicionada de acordo com o sistema de classificação internacional do EEG 10x20 (BRUNONI et al, 2012, p.175–195). Estes locais representam centros primários envolvidos na manifestação dos sintomas clínicos da doença, incluindo a porção esquerda e direita do córtex pré-frontal dorsolateral (F3 e F4, respectivamente), relacionado à memória de longo prazo, capacidade de julgamento e funções executivas; área de Broca (F5) e Wernicke (CP5), localizadas no lobo temporal, responsáveis pela linguagem; e córtex direito e esquerdo de associação somatosensorial (P3 e P4), no lobo parietal, relacionados à orientação topográfica e espacial e praxia. O eletrodo de referência era posicionado na região supra-orbital contralateral. O tratamento da área de Broca, córtex pré-frontal dorsolateral direito e porção esquerda do córtex parietal ocorreu em cinco dias de sessões (dias 1, 3, 5, 7 e 9), cada uma durante 10 minutos, enquanto que Wernick, córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e a porção direita do córtex parietal foram estimuladas nos outros cinco dias (dias 2, 4, 6, 8 e 10), também por 10 minutos cada uma.

Os participantes foram submetidos à avaliação neurológica, para coleta de informações clínicas e sócio-demográficas, tais como diagnóstico e anamnese. Para análise do desfecho pretendido, os efeitos na memória, foi empregado o Mini Exame do Estado Mental - Mini-Mental (MEEM), que aborda questões sobre memória, atenção, orientação, linguagem e habilidades visuoespaciais.

O neuroestimulador utilizado foi o TCT-Research, desenvolvido pela Trans Cranial Technologies, contendo o Kit com o neuroestimulador, esponjas, prendedores de borracha, eletrodos e cabos conectores. Foram usados também soro fisiológico e pilhas. Referindo-se aos efeitos adversos, o paciente foi questionado se experimentou efeitos como “formigamento”, “queimação”, “dor de cabeça”, “sonolência” e outros, sendo em seguida questionada a intensidade dessa sensação e se estaria relacionado com a estimulação (BRUNONI et al, 2011, p.1133–1145).

A análise dos resultados ocorreu através do programa para *software* SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 16.0. Foi utilizado para tratamento dos dados o teste não paramétrico de Wilcoxon para comparar as médias das amostras dependentes antes e após a submissão ao tratamento. Para esse estudo foi considerado o nível de significância $p < 0,005$.

DESENVOLVIMENTO

A DA, atualmente, representa a forma mais comum de demência em idosos. Sua apresentação clínica é caracterizada por disfunções cognitivas, funcionais e comportamentais diversas, decorrentes de alterações neuropatológicas e bioquímicas nos cérebros dos indivíduos acometidos (SCHOTT; WARREN, 2012, p. 358-366). Estima-se que no mundo, até o ano de 2030, o número de pessoas acometidas pela DA alcance 72 milhões (REITZ; BRAYNE; MAYEUX, 2011, p. 137-152). Por ser considerada uma doença neurodegenerativa, caracteriza-se pela destruição irreversível de determinados neurônios, levando à perda progressiva e incapacitante de certas funções do sistema nervoso (BURNS; ILIFFE, 2009).

O primeiro relato descrevendo a DA foi realizado em 1906 pelo psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer, quando publicou em um Congresso, o estudo de caso de uma paciente de 50 anos, intitulado “Um peculiar processo severo de doença do córtex cerebral”. Os sintomas relatados descreviam confusão mental, declínio da memória,

distúrbios progressivos de sono, paranoia e problemas comportamentais e de linguagem, anos após foi evidenciado através da histologia do cérebro, as placas senis e emaranhados neurofibrilares, responsáveis pelas alterações neuropatológicas principais da DA (HIPPIUS; NEUNDÖRFER, 2003, p. 101–108).

O déficit cognitivo e a gradual perda de memória são os sinais mais evidentes, uma vez que as sinapses desses circuitos são “desligadas” e não reestabelecidas, o que condiciona o indivíduo a uma baixa qualidade de vida e diminuição da capacidade funcional (PEÇANHA; NERI, 2007, p. 08-17). O comprometimento na memória consiste na principal alteração da DA, sendo, frequentemente, a manifestação mais precoce da doença, e de maneira emblemática atesta o declínio cognitivo (APOSTOLOVA, 2016, p. 419-434). O diagnóstico provável da DA no Brasil é realizado segundo recomendações da Academia Brasileira de Neurologia, seguindo os critérios estabelecidos na 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais [DSM-4] para caracterização da síndrome demencial, assim como a utilização dos critérios do National Institute of Aging e The Alzheimer’s Association [NIAA-AA] para diagnóstico da DA (MCKHANN et al, 2011, p.263–269), baseando-se, sobretudo, nas características clínicas apresentadas.

O tratamento disponível para a DA ainda não é curativo, designando-se a amenizar as alterações cognitivas, neuropsiquiátricas e funcionais, ajudando a retardar a progressão da doença. Atualmente diversas terapias medicamentosas estão disponíveis para o tratamento da DA, no entanto, possuem um alto custo e acarretam inúmeros efeitos adversos. Com isso, sustenta-se a investigação de abordagens não-farmacológicas a fim de comprovar eficácia e segurança para atuarem como tratamento coadjuvante ao medicamentoso (DE FALCO et al, 2016, p. 63-80). Sendo assim, as técnicas de neuroestimulação, em destaque a ETCC, vêm se tornando uma abordagem terapêutica importante a complementar o tratamento medicamentoso, ao influenciar de forma positiva as funções cognitivas e funcionalidade dos pacientes com DA.

A ETCC consiste na aplicação de corrente elétrica através de eletrodos posicionados no couro cabeludo, sendo essa de baixa intensidade, com fluxo contínuo e direto, capaz de modular a atividade cortical, sem atingir diretamente os neurônios (FREGNI et al, 2011). É considerada uma ferramenta de baixo custo, portátil e segura, capaz de atuar como forma de tratamento coadjuvante ao que é utilizado convencionalmente na DA. Possui capacidade de

penetrar o crânio e atingir o córtex, modulando a atividade neuronal através da regulação da frequência dos potenciais de ação desencadeados (BRUNONI et al, 2012, p.175–195).

Seus efeitos, durante a estimulação, são desencadeados por mudanças no potencial de repouso da membrana neuronal, podendo sofrer uma despolarização, proveniente do aumento da excitabilidade, ou hiperpolarização, pela diminuição da excitabilidade. Estas alterações dependem essencialmente da polaridade do eletrodo (anódico ou catódico) e da área cortical que se pretende estimular. Depois de cessado o fluxo da corrente, o prolongamento desses efeitos passa a ser relacionado aos mecanismos de neuroplasticidade, tais como a atividade GABAérgica, o sistema glutamatérgico e mecanismos de potenciação de longa duração (long-term potentiation - LTP) e de depressão de longa duração (long-term depression - LTD) (NITSCHKE et al, 2003, p. 619-62).

Alguns ensaios clínicos desenvolvidos recentemente têm demonstrado que a utilização da ETCC, principalmente, sobre o córtex pré-frontal dorsolateral, que se relaciona às funções executivas como memória de trabalho e atenção seletiva, proporciona melhoras significativas e prolongadas no declínio cognitivo e memória em pacientes com a DA (BOGGIO et al, 2012; KHEDR et al, 2014; PENOLAZZI et al, 2015).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram recrutados para participarem desse estudo piloto sete participantes, todos com provável diagnóstico de Doença de Alzheimer na fase I, que foram submetidos a ETCC conforme protocolo descrito acima.

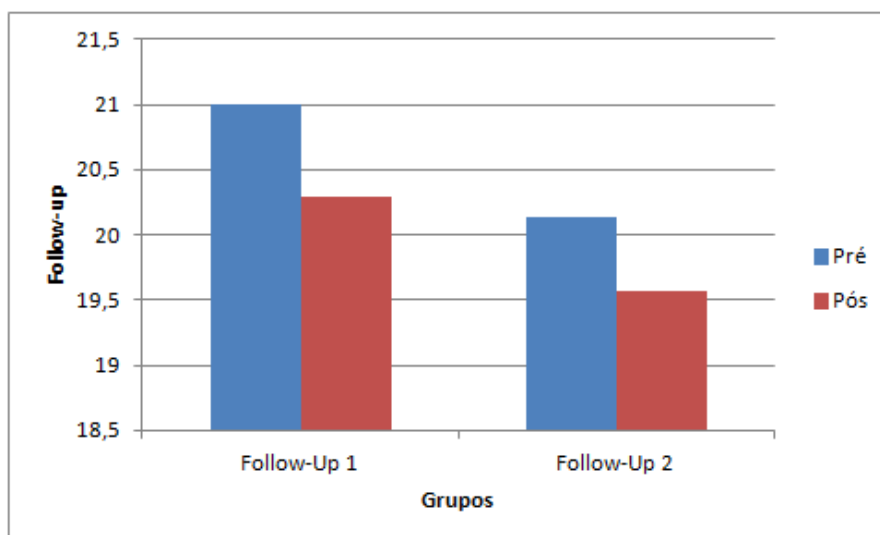


Figura 1. Resultados das medidas do MEEM pré e pós-tratamentos para o grupo em cada etapa de follow-up.

Como resultado da aplicação do MEEM não foi observada melhora entre os escores obtidos na avaliação pré-tratamento ($21,0 \pm 3,46$) e no pós-tratamento ($20,2 \pm 5,15$) na fase 1 do follow-up, não havendo significância estatística entre esses resultados ($p > 0,05$). Assim como também nenhuma alteração significativa foi demonstrada para a aplicação da ETCC ativa após 2 meses da primeira aplicação, na fase 2 do follow-up, entre os resultados pré-tratamento ($20,1 \pm 8,03$) e pós-tratamento ($19,5 \pm 5,47$), sendo $p > 0,05$.

Descriptive Statistics					
	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Follow_up_1pre	7	21,00	3,464	16	26
Follow_up_2pre	7	20,14	8,030	4	28
Follow_up_1pos	7	20,29	5,155	13	28
Follow_up_2pos	7	19,57	5,473	9	27

Tabela 1. Estatística descritiva referente às avaliações pré e pós-tratamento em cada etapa do follow-up

Test Statistics				
	Follow_up_1pos	Follow_up_1pre	Follow_u_2pos	Follow_up_2pre
Z	-,170b		-,510b	
Asymp. Sig. (2-tailed)	,865		,610	

a Wilcoxon Signed Ranks Test b Based on positive ranks.

Tabela 2. Teste de Wilcoxon para amostras dependentes referente às avaliações pré e pós-tratamento em cada etapa do follow-up.

Observou-se neste estudo que os participantes submetidos ao acompanhamento longitudinal com a realização das sessões de neuroestimulação não obtiveram melhora significativa ao comparar os escores anterior e posteriormente ao tratamento, por pelo menos, 2 meses após a primeira aplicação, correspondendo a segunda fase do follow-up.

Nossos achados diferem dos que foram encontrados no estudo de Khedr et al (2014), que a partir da realização de um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado, cujo objetivo era verificar a eficácia da ETCC em longo prazo, comparou o acompanhamento de cada grupo de tratamento versus placebo revelando uma interação significativa de tempo (pré, pós, 1 mês e 2 meses) e condição de tratamento, demonstrando que a ETCC real possibilitou a melhora da pontuação no MEEM em comparação ao grupo placebo.

Em um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, com o objetivo de investigar o efeito da ETCC nas funções de memória verbal em pacientes diagnosticados com DA, a ETCC foi aplicada em seis sessões de 30 minutos por 10 dias no córtex temporal esquerdo com intensidade de 2 mA, em 25 pacientes com DA. Em comparação com a estimulação placebo, a estimulação ativa não proporcionou melhora significativa na função da memória verbal na DA. Os autores atribuíram os resultados ao uso de um protocolo fixo de estimulação para todos os pacientes, assim como, os pacientes podem ter sido menos receptivos à ETCC devido à gravidade da doença, onde a maioria dos pacientes apresentava comprometimento grave da memória (BYSTAD et al, 2016, p. 13).

Boggio e colaboradores (2011, p. 444-447) estimularam o córtex temporal de pacientes com DA usando ETCC anódica aplicada bilateralmente, por 30 minutos em 5 dias consecutivos, com o objetivo de avaliar as alterações de memória após cinco sessões consecutivas. Essa estimulação possibilitou o aumento dos escores de memória de reconhecimento visual em 8,9%, em relação a linha de base, enquanto a estimulação simulada diminuiu em 2,62%. Essa melhora verificada persistiu por pelo menos 4 semanas após a última sessão. Esses resultados também diferem dos nossos, já que não foi possível notar grau de melhora significativo nos participantes desta pesquisa por pelo menos 2 meses de realização da primeira aplicação. No entanto, observa-se que os protocolos adotados não são semelhantes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a presente pesquisa conclui-se que a neuromodulação por meio da ETCC aplicada em longo prazo não exerceu melhora significativa na memória de pacientes no estágio leve da DA. Nossos achados divergem um pouco dos que são encontrados na literatura em sua maioria.

Esse estudo apresentou como limitação o número reduzido de participantes, o que pode ter contribuído para o fato de não ter havido alterações significativas com o uso da ETCC, já que se sabe que pequenas amostras prejudicam a análise e detecção de diferenças entre os grupos adotados no estudo. Portanto, faz-se necessário a realização de mais estudos a fim de se obter maiores informações acerca dos efeitos a longo prazo da ETCC em indivíduos com a DA.

A relevância desta pesquisa relaciona-se com a importância que deve ser dada nos estudos em se adotar um período de acompanhamento maior dos participantes, para averiguar se os efeitos obtidos com a neuroestimulação, são mantidos ou apresentam grau de melhora, com a continuação das sessões, e assim investigar os efeitos que são proporcionados com a aplicação da técnica a longo prazo. Deve-se levar em consideração a consistência dos estudos com relação à padronização dos protocolos de neuroestimulação e homogeneidade da amostra, possibilitando um aumento da qualidade da evidência para a utilização da ETCC.

REFERÊNCIAS

APOSTOLOVA, L.G. Alzheimer disease. **Continuum Lifelong Learning Neurology**, v. 22, n. 2, p. 419-434, 2016.

BOGGIO, P.S. et al Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.80, n.4, p. 444-447, 2009. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2007.141853>.

BRUNONI, A.R. et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.14, n.8, p.1133–1145, 2011. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001690>.

BRUNONI, A.R. et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. **Brain Stimulation**, v.5, n.3, p.175–195, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>.

BURLÁ, C. et al. Panorama 21 prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.18, n.10, p. 2949–2956, 2013. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013001000019>.

BURNS, A.; ILIFFE, S. Alzheimer's disease. **British Med. J.**, 2009. doi: 10.1136/bmj.b158.

BYSTAD, M. et al. Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. **Alzheimers Res Ther**, v. 8, n. 1, p. 13, 2016. doi:10.1186/s13195-016-0180-3.

DE FALCO, A. et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, n. 1, p. 63-80, 2016.

FREGNI, F. et al. Neuromodulação Terapêutica: Princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia. São paulo: Sarvier, 2011.

HIPPIUS, H.; NEUNDÖRFER, G. The discovery of Alzheimer's disease. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 5, n. 1, p. 101–108, 2003.

KHEDR, E.M. et al. A doubleblind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 6, p.275, 2014.

KUO, M.F., PAULUS, W.; NITSCHKE, M.A. Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. **NeuroImage**, v.85, n.3, p. 948–960, 2014. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.117

LEE, J. et al. Treatment of Alzheimer's Disease with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Cognitive Training: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **Journal of clinical neurology** (Seoul, Korea). v. 12, n. 1, p. 57–64, 2015.

MCKHANN, G.M. 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 : the journal of the Alzheimer's Association**, v.7, n.3, p.263–269, 2011.

NITSCHKE, M.A. et al. Facilitation of Implicit Motor Learning by Weak Transcranial Direct Current Stimulation of the Primary Motor Cortex in the Human. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v, 14, n, 4, p. 619-62, 2003.

PEÇANHA, M.A.P.; NERI, V.C. Estudo Neuropatológico e Funcional da Doença de Alzheimer. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 2, n. 1, p. 08-17, 2007.

PENOLAZZI, B. et al. Transcranial direct current stimulation and cognitive training in the rehabilitation of Alzheimer disease: A case study. **Neuropsychological Rehabilitation**, v. 25, n. 6, p. 799–817, 2015.

REITZ, C; BRAYNE, C; MAYEUX, R. Epidemiology of Alzheimer disease. **Nat Rev Neurol**, v. 7, n. 3, p. 137-152, 2011.

SCHOTT, J.M.; WARREN, J.D. Alzheimer's disease: mimics and chameleons. **Practical Neurology**, v. 12, p. 358-366.

TALASSI, E. et al. Effectiveness of a cognitive rehabilitation program in mild dementia (MD) and mild cognitive impairment (MCI): a case control study. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, 44 Suppl 1. p. 391–399, 2007.