

## EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTINUA ASSOCIADA A INTERVENÇÃO COGNITIVA EM INDIVÍDUOS NA FASE LEVE DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Gabriella Nayara Siqueira de Lima Conserva<sup>1</sup>  
Silmara Freitas dos Santos<sup>2</sup>  
Karina Vieira da Costa<sup>3</sup>  
Carolina Dias de Carvalho<sup>4</sup>  
Suellen Marinho Andrade<sup>5</sup>

### RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma das principais demências, acometendo milhares de pessoas pelo mundo. É considerada a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência progressiva e eventual incapacitação. Estudos surgem alternativas complementares ao tratamento farmacológico, visando retardar a progressão e amenizar as manifestações clínicas da doença. Dentre elas, destaca-se, atualmente, a Intervenção Cognitiva (IC) e a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). Com isso, o presente estudo tem por objetivo investigar o efeito da associação de ambas as terapêuticas sobre as funções cognitivas. Para isso, realizou-se um relato de dois casos de pacientes diagnosticados com provável DA no estágio leve. Os participantes foram aleatoriamente divididos em dois grupos 1. ETCC ativa + IC ativa e 2. ETCC placebo + IC ativa. O MEEM foi aplicado a fim de avaliar/comparar o estado das funções cognitivas gerais antes e depois da intervenção. Nossos resultados sugerem que o efeito de ambas as terapêuticas combinadas foi capaz de estacionar as manifestações clínicas advindas pela DA, e assim, manter as funções cognitivas estáveis.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, Neuroestimulação, Intervenção Cognitiva, Funções cognitivas.

### INTRODUÇÃO

Nos últimos anos cresce o número de pesquisas voltadas para a função cognitiva. A demência é considerada uma síndrome que apresenta características, tais como, declínio progressivo das funções cognitivas. Essas características prevalecem a ausência de um

<sup>1</sup> Mestranda em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, [gabriellac.to@gmail.com](mailto:gabriellac.to@gmail.com);

<sup>2</sup> Graduando em Fisioterapia na Universidade Federal da Paraíba - UFPB, [silmara.freitas.santos@gmail.com](mailto:silmara.freitas.santos@gmail.com);

<sup>3</sup> Graduando do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, [karinavcosta16@gmail.com](mailto:karinavcosta16@gmail.com);

<sup>4</sup> Graduando do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, [caroliina\\_dias@hotmail.com](mailto:caroliina_dias@hotmail.com);

<sup>5</sup> Professor orientador: Doutora, Universidade Federal da Paraíba - UFPB, [suellenandrade@gmail.com](mailto:suellenandrade@gmail.com), (83) 3322.3222

comportamento agudo do estado de consciência, e conseqüentemente afetará as atividades sociais e ocupacionais do indivíduo (ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005, p. 131-136).

A doença de Alzheimer (DA) é uma das principais demências, a qual afeta milhares de pessoas pelo mundo. A DA é a patologia neurodegenerativa mais freqüente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência progressiva e uma eventual incapacitação. (ZHAO; TANG, 2002, p. 101-107). Com isso, se busca cada vez mais alternativas complementares de tratamento.

Os métodos não farmacológicos como treino cognitivo e reabilitação cognitiva, ajudam as pessoas com demência em estágio inicial a aproveitar ao máximo sua memória e funcionamento cognitivo, apesar das dificuldades que estão vivenciando. O treinamento cognitivo focaliza a prática guiada em um conjunto de tarefas que refletem determinadas funções cognitivas, como memória, atenção ou solução de problemas (BAHAR-FUCHS; CLARE; WOODS, 2013, p. 1-73).

Já a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica neurofisiológica não invasiva, segura e de fácil aplicação que se respalda na alteração do potencial de repouso da membrana neuronal, que induz o nível de excitabilidade cortical e modula a taxa de disparos dos neurônios. (HASKEL, 2017, p. 82-85).

A partir da intervenção cognitiva e estimulação transcraniana, se faz necessário um teste de rastreio geral da cognição para melhor diagnóstico e tratamento da DA. De acordo com Lourenço, Veras (2006, p. 712-719), o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) é um dos instrumentos mais utilizados e estudados mundialmente. Ele foi elaborado por Folstein e colaboradores no qual permite avaliar a função cognitiva, diagnosticar um quadro de demência, declínio cognitivo e como monitoramento de resposta ao tratamento. Pesquisadores brasileiros vêm utilizando bastante o MEEM, mas, apresentando uma restrição acentuada de centros, ou seja, em atividades clínicas e de investigação científica.

Considerando o comprometimento cognitivo oriundo da DA, o presente estudo compreende uma relevante investigação acerca dos efeitos da ETCC e IC sobre a cognição de pacientes na fase leve (CDR1) da DA.

## **METODOLOGIA**

### *Caracterização do estudo*

Este estudo consiste em um *Relato de Casos*. Inclui dois paciente (P1 e P2) diagnosticados com provável Doença de Alzheimer no estágio leve. Baseou-se nos dados obtidos pela pesquisa vinculada ao Programa de Pós-Grauação em Neurociência Cognitiva e Comportamental (PPGNeC), da Universidade Federal da Paraíba, ligada ao projeto de pesquisa “Neuroestimulação associada ao Treino Cognitivo aplicada ao tratamento da Doença de Alzheimer”, aprovada junto ao Comitê de Ética e Pesquisa da supracitada instituição de ensino superior, sob o nº de CAAE: 44388015.7.0000.5188.

#### *Amostra*

Os pacientes foram captados do Hospital Universitário Lauro Wanderley, Laboratório da Memória, SENE (Serviço de Neuropsicologia do Envelhecimento), Abraz (Associação Brasileira de Alzheimer) e clínicas privadas.

#### *Critérios de Elegibilidade*

Os critérios de inclusão adotados no estudo foram: ambos os sexos; faixa etária entre 55-85 anos; diagnóstico de DA, de acordo com os critérios do Diagnostic and Statistical Manual–IV (DSM-IV) e do National Institute of Neurology and Communication Disorder and Stroke-The Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association Criteria (NINCDS-ADRDA) (McKhann et al., 2011). Foram excluídos participantes com condições médicas instáveis, portadores de implantes metálicos e marcapassos, epiléticos, sob utilização de drogas/álcool, uso regular de hipnóticos e benzodiazepínicos até duas semanas antes do início do estudo, bem como aqueles que tiverem sob uso de medicação com inibidores colinérgicos por mais que dois meses antes deste ensaio clínico.

#### *Procedimentos*

Os participantes inicialmente foram avaliados mediante coletadas informações clínicas e sócio demográficas, tais como diagnóstico e anamnese; avaliação cognitiva utilizando o MEEM. Ao término das sessões os participantes foram submetidos a uma nova avaliação (T1).

Os participantes (P1 e P2) foram alocados em dois grupos distintos: 1. ETCC ativa + intervenção cognitiva ativa 2. ETCC placebo + intervenção cognitiva ativa

### *Parâmetros de estimulação e intervenção cognitiva*

A neuroestimulação por ETCC anódica ativa e simulada foram aplicadas nos paciente P1 e P2, respectivamente, em 6 (seis) regiões corticais afetadas pela DA, 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 equipamento utilizado consistiu no dispositivo TCT neurostimulator (Research version; Trans Cranial Technologies), com eletrodos de 5x7 cm (35 cm<sup>2</sup>) envoltos por esponjas e umedecidas com soro fisiológico (NaCl 0,9%). Os eletrodos foram posicionados conforme estabelece a classificação internacional do Eletroencefalograma 10x20. O eletrodo catódico foi posicionado na região do supra-orbital. Visto que o aparelho pode ser configurado para produzir tanto corrente ativa como simulada, conhecida como corrente sham, não houve diferenciação no protocolo de aplicação entre ambos. No entanto, o protocolo da ETCC simulada, envolvia uma estimulação que perdurava por apenas 30 segundos, e após isso o aparelho era desligado, deixando de emitir corrente.

A corrente ativa foi aplicada com 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.

### *Instrumento de Medida*

Mini Exame do Estado Mental (MEEM). A aplicação do MEEM dura cerca de 30 minutos (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH; 1975). Este teste de rastreio geral da cognição é formado por 18 questões que avaliam orientação espacial, orientação temporal, memória de curto prazo, atenção, evocação, cálculo, praxia e habilidades de linguagem visuoespaciais. O score final pode atingir uma pontuação máxima de 30 pontos. A versão utilizada para a referida pesquisa foi a brasileira de (Brucki, et al., 2003, p. 777-781).

### *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.

## **DESENVOLVIMENTO**

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a DA é definida como sendo uma doença neurodegenerativa de origem e causa desconhecidas, apresentando deterioração progressiva da memória e da função cognitiva. Foi descoberta em 1906, por Alois Alzheimer, quando observava o cérebro de uma mulher que havia demonstrado os primeiros sinais de demência aos 51 anos (TAVARES, 2005). Entre os tipos de demência, a DA é a forma mais comum, correspondendo a 72% dos diagnósticos clínicos em todo o mundo e com projeções indicando um aumento na taxa de prevalência na população brasileira com idade superior a 65 anos, alcançando 55.000 novos casos por ano (BURLÁ et al., 2013, p. 2949-2956; PRINCE et al., 2013, p. 63-75).

A DA ainda não possui uma cura, e atualmente, além dos tratamentos farmacológicos, através de fármacos baseados nas hipóteses colinérgicas e glutamatérgicas e daqueles que agem no controle parcial de sintomas como agitação, depressão, alucinação e delírios (DE FALCO et al., 2016, p. 63-80), estratégias não-farmacológicas têm sido empregadas para retardar os déficits cognitivos e diminuir os prejuízos funcionais, como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e a intervenção cognitiva.

A ETCC é uma das técnicas não invasivas da neuromodulação, que consiste na aplicação de corrente elétrica contínua e de baixa intensidade (0,5-2 mA) através de eletrodos posicionados no couro cabeludo, na qual o posicionamento depende da área que se deseja modular e do efeito desejado (excitatório ou inibitório), o estímulo penetra o crânio e atinge o córtex, sendo capaz de modular a atividade neuronal através da regulação da frequência dos potenciais de ação desencadeados (BRUNONI et al., 2012, p. 175-195). O equipamento necessário é de baixo custo, portátil e seguro, capaz de modular a atividade cortical e induzir mecanismos de neuroplasticidade (BOGGIO et al., 2012, p. 223-230).

A IC é utilizada como um recurso para retardar o processo neurodegenerativo da doença de Alzheimer, principalmente quando utilizada concomitantemente à terapia medicamentosa (Holderbaum, 2006 apud Corrêa & Silva, 2009). Dados mostram a ativação regular de redes cerebrais como fruto da estimulação cognitiva resulta na manutenção do status cognitivo (SITZER, TWAMLEY, JESTE, 2006, p. 75-90).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram recrutados dois pacientes com provável diagnóstico de Doença de Alzheimer para participar do presente estudo (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos participantes. (P1= paciente 1 e P2= paciente 2).

<b>Identificação</b>	<b>Grupo</b>	<b>Gênero (anos)</b>	<b>Idade (anos)</b>
P1	Ativo	Masculino	74
P2	Placebo	Masculino	80

Ambos os paciente P1 e P2, no estágio leve da DA, foram submetidos a protocolo de ETCC associada à IC. O participante P1 recebeu corrente ativa, enquanto que o P2 recebeu corrente sham, ou seja, placebo. O MEEM foi aplicado a fim de avaliar/comparar o estado das funções cognitivas gerais antes e depois da intervenção, objetivando assim, identificar o efeito das terapêuticas combinadas (Tabela 2).

Tabela 2. Pontuações resultantes da aplicação do MEEM referentes a T0 e T1 obtidos pelos pacientes P1 e P2.

Mini exame do estado mental (MEEM)	T0	T1	T0	T1
	P1	P1	P2	P2
Nota total MEEM	22	22	26	27

Após análise, a partir dos resultados obtidos pela aplicação MEEM, cujos escores mais altos refletem maior comprometimento cognitivo, pôde-se verificar que, o participante P1, que recebeu a corrente ativa e IC ativa, manteve-se estável referentes aos domínios cognitivos avaliados. Enquanto o participante P2, que recebeu a corrente placebo e IC ativa, obteve como resultado melhora de 1 (um) ponto de acordo com o score final do instrumento. (Gráfico 1).

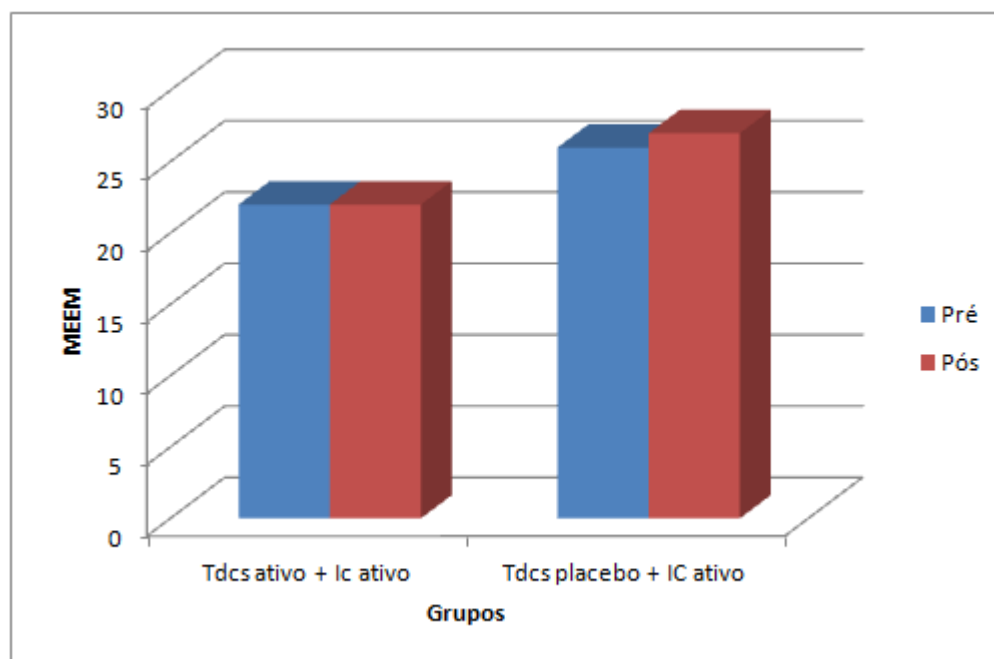


Gráfico 1 - Mudanças no escore total do MEEM dos sujeitos P1 e P2 pré e pós-tratamento.

Embora não seja tão significativa a melhora observada no paciente tratado com ETCC associada à IC (P1), tais resultados sugerem que o efeito de ambas as terapêuticas combinadas foi capaz estacionar as manifestações clínicas advindas pela DA, e assim manter as funções cognitivas, uma vez que não houve mudança nos *scores* em T0 e T1. Os resultados também sugerem que a IC individualmente pode, além de manter, proporcionar melhora considerável nas funções cognitivas.

Os resultados encontrados não foram compatíveis com um estudo realizado por Boggio et al., (2009, p. 444-447) em que, através do uso de um protocolo diferenciado constatou a eficácia do uso da ETCC posteriormente a uma única sessão de aplicação. Os participantes do estudo apresentaram melhora sobre o desempenho em uma tarefa de memória de reconhecimento visual que está ligado ao córtex dorsolateral pré-frontal e córtices temporais.

Em uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar os efeitos da estimulação cerebral não invasiva na função cognitiva em idosos saudáveis e com doença de Alzheimer, realizado por Hsu et al. (2015, p. 2348-2359), demonstrou na meta-análise de 11 estudos com 200 pacientes com DA que os resultados da aplicação da neuroestimulação durante a execução de tarefas indicam efeitos melhores do que quando estimulados separadamente.

No entanto, a literatura tem descrito os efeitos benéficos da IC como tratamento adjuvante na DA e demais demências. Uma revisão sistemática realizada por Wood (2012), visou avaliar a eficácia e o impacto de intervenções de estimulação cognitiva voltadas a melhorar a cognição de indivíduos com demências, constatou que a IC - estimulação cognitiva (e as abordagens de orientação da realidade) - produzem sólidas melhorias na cognição geral e, em alguns casos, na autorrelato qualidade de vida e bem-estar, principalmente para pessoas com demência leve a moderada (WOODS et al., 2012, p.1-56).

No presente estudo, de acordo com as pontuações do MEEM em T0 e T1, o resultado do uso da ETCC ativa associada a IC mostrou-se inferior sobre a cognição do participante P1, em relação ao participante P2, de modo que a ETCC simulada associada a IC revelou melhores resultados. Diante disso, algumas considerações devem ser observadas: foram utilizados dados de dois pacientes apenas, e os mesmos divergem quanto ao nível de comprometimento cognitivo, uma vez que as pontuações de T0 obtidas por P1 e P2 apresentaram diferença de 4 pontos respectivamente; o critério de análise da melhora do estado cognitivo dos pacientes em T0 e T1, baseou-se nos scores de um único instrumento de medida. Devido a essas fragilidades, os resultados aqui encontrados não permitem generalizações. Além disso, não foi possível medir as alterações na atividade cortical, uma vez que as medidas utilizadas não se basearam em métodos de neuroimagens e/ou biomarcadores.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**



A ETCC associada à IC não evidenciou melhora significativa nos domínios cognitivos avaliados no paciente em estágio leve da DA, em relação a ETCC simulada combinada à IC de acordo com os resultados obtidos pelo MEEM, entretanto o efeito de ambas as terapêuticas combinadas foi capaz estacionar as manifestações clínicas advindas pela DA. Contudo, a IC como única terapia adjuvante pode, além de manter, proporciona melhora considerável nas funções cognitivas. Nossos achados divergem um pouco dos que são encontrados na literatura em sua maioria.

A pesquisa apresentou como limitação o número reduzido de participantes, apenas dois, o que pode ter contribuído para o fato de não ter havido alterações significativas com o uso da ETCC associada à IC, não possibilitando a análise e detecção de diferenças entre os grupos adotados no estudo. Portanto, é necessário a realização de mais estudos a fim de se obter maiores informações acerca dos efeitos de ambas terapias associadas na melhoria do comprometimento cognitivos em pacientes com DA em estágio leve.

## REFERÊNCIAS

ABREU, I. D; FORLENZA, O. V; BARROS, H. L. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 32, n. 3, p. 131-136, 2005.

BAHAR-FUCHS, A.; CLARE, L.; WOODS, B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, p. 1-73, 2013.

BOGGIO, P. S. et al. Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, v. 80 n. 4, p. 444-447, .2009

BOGGIO, P. S. et al. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. **Brain stimulation**, v. 5, n. 3, p. 223-230, 2012.

BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** [online]. v.61, n.3B, p.777-781, 2003.

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.

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

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

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R.; Mini-mental state” a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Pergamon Press. Printed in Great Britain.** V.12, p.189-198, 1975.

HASKEL, Maria Vaitsa Loch et al. Funcionalidade na doença de Alzheimer leve, moderada e grave: um estudo transversal. **Acta Fisiátrica**, v. 24, n. 2, p. 82-85, 2017.

HSU, W. Ku., Y, Zanto, T. P., & Gazzaley, A. Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. **Neurobiology of aging**, v. 36, n. 8, p. 2348-2359, 2015.

LOURENÇO, R. A.; VERAS, R. P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, p. 712-719, 2006.

PRINCE, M. et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. **Alzheimer's & dementia**, v. 9, n. 1, p. 63-75. e2, 2013.

SITZER, D. I.; TWAMLEY, E. W.; JESTE, D. V. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 114, n. 2, p. 75-90, 2006.

TAVARES, A. Compêndio de Neuropsiquiatria Geriátrica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

ZHAO, Q.; TANG, X. C. Effects of huperzine A on acetylcholinesterase isoforms in vitro: comparison with tacrine, donepezil, rivastigmine and physostigmine. **European journal of pharmacology**, v. 455, n. 2-3, p. 101-107, 2002.

WOODS, B.; AGUIRRE, E.; SPECTOR, AE.; ORRELL, M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia (Review). **Cochrane Systematic Review – Intervention**, p. 1-56, 2012.