

AValiação DA CAPACIDADE FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER SUBMETIDOS À ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC)

Karina Vieira da Costa ¹
Irialdo Capitulino de Souza ²
Clébya Candeia de Oliveira Marques ³
Evelyn Thais de Almeida Rodrigues ⁴
Suellen Marinho Andrade ⁵

RESUMO

A Doença de Alzheimer é uma doença crônica neurológica não transmissível, degenerativa, do tipo demência senil, que apresenta uma evolução progressiva e complexa. A disfunção cognitiva dessa doença pode afetar negativamente a capacidade funcional em todas as áreas de desempenho ocupacional do indivíduo, incluindo atividades básicas da vida diária (ABVD). A ETCC é caracterizada com uma intervenção terapêutica não farmacológica, sendo bastante testada na atualidade, principalmente por ser de baixo custo. Portanto, o objetivo do trabalho foi comparar a eficácia da ETCC pré e pós sobre incapacidade funcional em pacientes com diagnóstico de DA no estágio leve (CDR1). Participaram do estudo 6 pacientes no estágio leve da Doença de Alzheimer, os quais foram submetidos a 24 sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua. Como resultado obtivemos que não se pôde comprovar efeitos benéficos de melhora da funcionalidade com base na avaliação do DAD nos pacientes que receberam a estimulação ativa, no grupo placebo não houve mudanças significativas.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Estimulação transcraniana por corrente contínua, Funcionalidade.

INTRODUÇÃO

As pesquisas estimam-se que até 2050, haverá um crescimento global relacionado à população idosa (BAUMAN et al, 2016, p. 268-280). Um indivíduo que apresenta 60 anos ou mais é classificada como idoso de acordo com a Organização Mundial da Saúde. Segundo os dados do Censo Brasileiro (IBGE), a expectativa de vida aumentará, e para cada 100 crianças,

¹ Graduando do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, karinavcosta16@gmail.com;

² Graduado do Curso de Educação Física da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, irinaldopersonal@gmail.com

³ Mestrando em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, clebyacandeia@hotmail.com;

⁴ Mestrando em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, evelyn_thaisar@hotmail.com;

⁵ Professor orientador: Doutora, Universidade Federal da Paraíba - UFPB, suellenandrade@gmail.com;

uma prevalência de longevidade de 172,7 idosos em 2050 (CUNHA; CUNHA; BARBOSA, 2016, p. 179-183).

Kucmansk et al. (2017, p. 1022-1029) afirmam que a doença de Alzheimer (DA) está entre 50 a 60% na população idosa brasileira. Esses mesmo autores descrevem que a DA, é uma doença crônica neurológica não transmissível, degenerativa, do tipo demência senil, que apresenta uma evolução progressiva e complexa. De acordo com Chung et al. (2018) ela apresenta uma condição irreversível das funções cognitivas, e que o conhecimento da relação entre as características patológicas, torna-se essenciais para potencializar a melhora da identificação de alterações patológicas para um melhor tratamento.

A DA atualmente vem sendo alvo de vários pesquisadores, tornando-se uma área importante para pesquisa mundial. Considerada como uma forma mais comum de demência, o número de pessoas que apresentam demência, estima-se aproximadamente cerca de 46,8 milhões em 2015, e podendo aumentar para 131,5 milhões em 2050 (VENKATRAGHAVAN et al, 2019, p. 518-532).

Alguns sintomas associados ou isolados dificultam a rotina diária desses indivíduos que apresentam DA. Consequentemente comprometendo a sua capacidade física e acelerando a sua morte precocemente. De acordo Vital et al. (2010, p. 58-64) idosos clinicamente comprovados com DA, desenvolve os seguintes sintomas: humor depressivo, diminuição de prazer aos contatos sociais ou usuais, isolamento e retraimento social, alteração do apetite e do ciclo vigília-sono, alterações psicomotoras, irritabilidade, fadiga e sentimento de inutilidade, desesperança ou culpa excessiva e inapropriada. Desta forma, a disfunção cognitiva pode afetar negativamente a capacidade funcional em todas as áreas de desempenho ocupacional do indivíduo, incluindo atividades básicas da vida diária (FAGUNDES et al, 2017).

Os países desenvolvidos apresentam os maiores números de incidência de pessoas com DA. Sendo assim, novas estratégias terapêuticas se fazem necessárias, sobretudo as que apresentem menos efeitos colaterais aos pacientes e que sejam mais acessíveis financeiramente, se comparado ao tratamento farmacológico disponível (BOGGIO et al, 2012, p. 223-230). Diante desse cenário, estratégias terapêuticas simples ou que possam ser associadas é de grande valor para as pesquisas.

Sendo assim, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é caracterizada com uma intervenção terapêutica não farmacológica, bastante testada na atualidade, principalmente por ser de baixo custo, destacando-se em meio às pesquisas. É uma

técnica simples de manusear, não invasiva e estimula a área do córtex cerebral por meio de interação que conduz alterações funcionais. A corrente da ETCC é de baixo limiar de percepção, ou seja, fracamente direta sobre o couro cabelo. Essa corrente penetra o crânio e induz a função neuronal, por meio da corrente catódica que apresenta um efeito supressor, e a anódica potencializará a função as áreas subjacentes do córtex. Portanto, o objetivo do trabalho foi comparar a eficácia da ETCC pré e pós sobre incapacidade funcional em 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 6 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
Os critérios de inclusão adotados no estudo serão: 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	Serão 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

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).	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, conforme referendado por estudos semelhantes (BENTWICH et al, 2011, p. 463-471; RABEY et al, 2013, p. 813-819).
--	--

Os participantes foram distribuídos em dois grupos distintos:

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

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

- DAD

De acordo com Gélinas et al. (1999, p. 471-481) a avaliação da incapacidade para a demência (DAD) este instrumento é para avaliação das atividades da vida diária como higiene, vestimenta, continência e alimentação. A pontuação total máxima é 100 e quanto menor o escore, maior comprometimento.

- 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.

Planejamento Estatístico

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

Segundo os autores Egan et al. (2019, p. 1408-1420) e Lipsman et al. (2018, p. 2336), o mecanismo da DA ocorre quando há um acúmulo da beta-amilóide ($A\beta$) que acarretará uma dispersão de emaranhados neurofibrilares associada a proteína tau, neuroinflamação e degeneração neuronal. A produção da $A\beta$ é devido a função da proteína amilóide (APP), ou seja, sua precursora, que em sequência é clivada pela enzima de clivagem da APP de sítio β 1 (BACE-1; também mencionada como β -secretase) e γ -secretase.

Nenhum tratamento disponível até o momento é capaz de promover a cura da DA. Com isso, o tratamento farmacológico baseia-se apenas no controle dos sintomas mais frequentes de sua progressão. No entanto, o mesmo possui um alto custo estão presentes inúmeros efeitos colaterais, sendo necessária a investigação de diferentes abordagens não farmacológicas, para atuarem como tratamento coadjuvante ao medicamentoso, destacando-se a neuroestimulação, como uma possível alternativa para o tratamento desses pacientes (DE FALCO et al, 2016, p. 63-80), melhorando ganhos obtidos ou impedindo a rápida progressão da doença (ANDRADE, 2016, p. 156-159).

A DA está relacionada à perda cognitiva progressiva, que leva ao declínio funcional e perda gradual de autonomia, que, em consequência, ocasionam dependência total de outras pessoas (DOS SANTOS; DE MELO BORGES, 2015, p. 339-349). Uma das técnicas de neuromodulação, conhecida por ETCC vem sendo utilizada com o objetivo, na DA, de estabilizar os déficits cognitivos, minimizando os comprometimentos funcionais ocasionados por ela (BOGGIO, 2012, p. 223-230).

A ETCC é uma possibilidade terapêutica de fácil aplicação, seguro e de baixo custo, que vêm se tornando uma alternativa complementar no tratamento de pacientes com a DA. É uma técnica de neuromodulação não invasiva que se baseia na alteração do potencial de repouso da membrana neuronal para induzir alterações da excitabilidade cortical, a partir da aplicação de uma corrente elétrica contínua e de baixa intensidade. Através da colocação de eletrodos no escalpo, a corrente elétrica penetra o crânio e atinge o córtex, modulando a atividade neuronal através da regulação da frequência dos potenciais de ação desencadeados (BRUNONI et al, 2012, p.175–195).

Os princípios de utilização da ETCC baseiam-se no efeito que a polaridade dos seus eletrodos causa na excitabilidade neural. Assim, é comprovado que a estimulação anódica (eletrodo positivo) provoca aumento da excitabilidade no córtex cerebral subjacente, enquanto a estimulação catódica (eletrodo negativo) acarreta diminuição da excitabilidade neuronal. O potencial de repouso da membrana neuronal pode ser modulado para uma despolarização, proveniente do aumento da excitabilidade causada pela aplicação de corrente anódica, ou para uma hiperpolarização, desencadeada pela diminuição da excitabilidade resultante da corrente catódica (NITSCHKE; PAULUS, 2000, p. 633–639). A ETCC tem sido utilizada para estabilizar os déficits cognitivos causados pela DA, minimizando os prejuízos funcionais ocasionados por ela. (BOGGIO et al, 2012).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Seis participantes (6) foram recrutados para esse estudo piloto. Todos foram diagnosticados com provável AD (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos participantes

Identificação	Grupo	Gênero (anos)	Idade (anos)
P1	Ativo	Masculino	74
P2	Ativo	Feminino	58
P3	Ativo	Feminino	70
P4	Placebo	Masculino	78
P5	Placebo	Masculino	80
P6	Placebo	Feminino	82

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

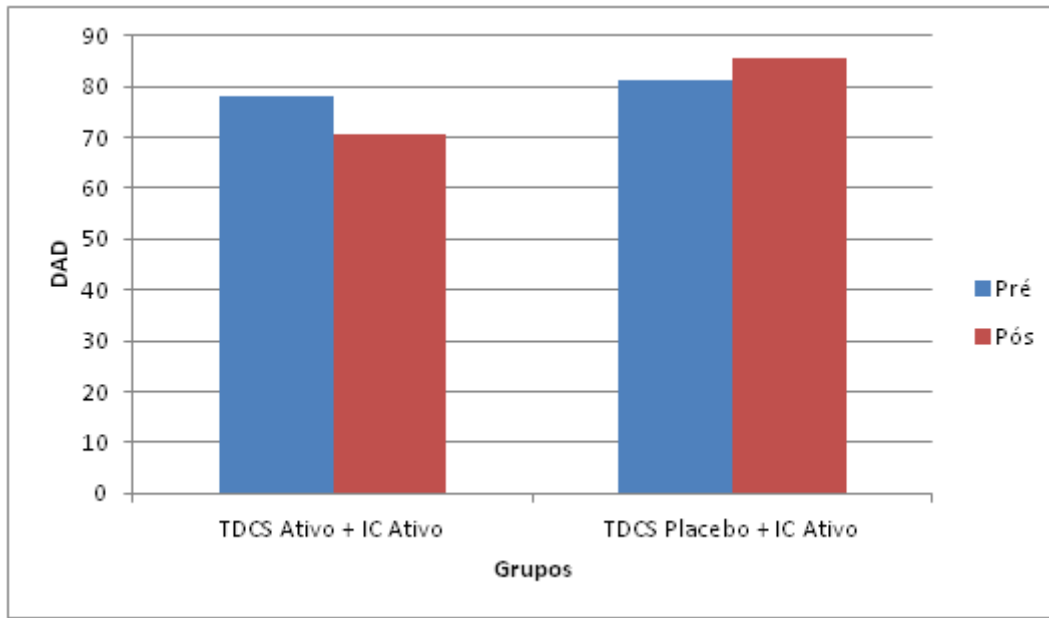


Figura 1. Resultados das medidas do DAD pré e pós-tratamentos para os grupos

O teste de Wilcoxon para os valores médios do DAD obtidos para os participantes do grupo ativo foram menores na condição pós-tratamento ($70,8 \pm 11,8$) do que na condição pré-tratamento ($76,8 \pm 15,1$), e que essa diferença foi estatisticamente significativa ($Z = -3,974$; $p < 0,01$). Dessa forma não se pôde comprovar efeitos benéficos de melhora da funcionalidade

Descriptive Statistics

com base na avaliação do DAD nos pacientes que receberam a estimulação ativa. Já para os participantes do grupo placebo houve pouca variação entre as medidas pré ($81,20 \pm 1,68$) e pós-tratamento ($85,4 \pm 10,7$), portanto não ocorreram onde mudanças significativas ($Z = -0,878$; $p = 0,380$).

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
TDCS_Ativo_IC_Ativo_Pre	20	76,80	15,133	60	95
TDCS_Placebo_IC_Ativo_Pre	10	81,20	1,687	78	82
TDCS_Ativo_IC_Ativo_Pos	20	70,80	11,804	57	83
TDCS_Placebo_IC_Ativo_Pos	10	85,40	10,762	65	91

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

A DA afeta milhares de pessoas e com isso surgem diversos tratamentos, muitos desses tratamentos possuem efeitos adversos para a saúde. A partir de diversos estudos se descobriu que estimulação transcraniana não invasiva pode se tornar um adjuvante no tratamento da pessoa com DA, há comprovação de melhora em determinados aspectos na saúde dessa população. Com isso, o presente estudo analisou se a estimulação transcraniana por corrente contínua também pode melhorar a capacidade funcional do indivíduo com Alzheimer.

Quarenta e cinco pacientes com AVC com disfunção cognitiva participaram de um estudo onde foram utilizados três grupos de tratamentos diferentes. Não houve, diferenças significativas nos escores do K-MMSE ou do K-MBI entre os três grupos, o K-MBI foi usado para avaliar as atividades da funcionalidade diária. (YUN; CHUN; KIM, 2015, p. 354). Estes resultados corroboram com os nossos, onde não foi possível comprovar os efeitos benéficos de melhora da funcionalidade. Vale salientar que a nossa população alvo e o teste neuropsicológico para avaliar a capacidade funcional diferem deste estudo.

Em outro estudo vinte adultos jovens saudáveis receberam 30 min de ETCC (anódica ou simulada, aplicada aleatoriamente em dois experimentos) enquanto realizava as tarefas de controle de força bimanual. Houve melhora da precisão da produção e coordenação da força bimanual. (JIN et al, 2019, p. 73-83). A aprendizagem motora é o melhoramento gradativo de um indivíduo ao desempenhar certo comportamento motor, que é analisado através da prática essa melhora indica uma melhora na capacidade funcional do indivíduo (OLIVEIRA; PERIM, 2010).

Já em um estudo de caso, um paciente com DA foi submetido a 10 sessões diárias de ETCC sobre o córtex dorsolateral esquerdo, verificando-se a melhora na avaliação funcional

de acordo com o DAD, diferindo das observações do presente estudo, o qual não demonstrou valores significativos de melhora (ANDRADE et al, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossos resultados indicam que não há comprovação de melhora da funcionalidade com base na avaliação do DAD nos pacientes com Alzheimer que receberam a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). Observa-se que não foram encontrados muitos estudos relacionando a ETCC e avaliação da funcionalidade no indivíduo com Alzheimer, o que indica que esta é uma pesquisa inovadora e que são necessários mais estudos na área. Este estudo teve um pequeno número de pacientes em cada grupo, o que pode ter limitado os resultados.

REFERÊNCIAS

1. ANDRADE, S. M. et al. Adjuvant transcranial direct current stimulation for treating Alzheimer's disease: A case study. **Dementia & neuropsychologia**, v. 10, n. 2, p. 156-159, 2016.
2. ANTONENKO, D. et al. tDCS-induced modulation of GABA levels and resting-state functional connectivity in older adults. **Journal of Neuroscience**, v. 37, n. 15, p. 4065-4073, 2017.
3. BAUMAN, A. et al. Updating the evidence for physical activity: summative reviews of the epidemiological evidence, prevalence, and interventions to promote “active aging”. **The gerontologist**, v. 56, n. Suppl_2, p. 268-280, 2016.
4. BENTWICH, J. 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. **Journal of Neural Transmission**, v. 118, n. 3, p. 463-471, 2011.
5. 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.
6. 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.
7. CHUNG, K. M. et al. Alzheimer's disease and the autophagic-lysosomal system. **Neuroscience letters**, 2018.

8. CUNHA, A. C. N. P.; CUNHA, N. N. P.; BARBOSA, M. T. Geriatric teaching in Brazilian medical schools in 2013 and considerations regarding adjustment to demographic and epidemiological transition. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, n. 2, p. 179-183, 2016.
9. DE FALCO, A. et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova*, v. 39, n. 1, p. 63-80, 2016.
10. DE TERAPIA OCUPACIONAL, Associação Americana et al. Estrutura da prática da Terapia Ocupacional: domínio & processo. **Rev Ter Ocup Univ São Paulo**, v. 26, p. 1-49, 2015.
11. DOS SANTOS, M. D.; DE MELO BORGES, S. Percepção da funcionalidade nas fases leve e moderada da doença de Alzheimer: visão do paciente e seu cuidador. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, n. 2, p. 339-349, 2015.
12. EGAN, M. F. et al. Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 15, p. 1408-1420, 2019.
13. FAGUNDES, Tainã Alves et al. Incapacidade funcional de idosos com demência/Functional disability in elderly with dementia. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, v. 25, n. 1, 2017.
14. FERRUCCI, R. et al. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. **Neurology**, v. 71, n. 7, p. 493-498, 2008.
15. GAUGLER, J. et al. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. **ALZHEIMERS & DEMENTIA**, v. 15, n. 3, p. 321-387, 2019.
16. GÉLINAS, I. et al. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. **American Journal of Occupational Therapy**, Boston, v. 53, n. 5, p. 471-481, 1999.
17. JIN, Y. et al. Noninvasive brain stimulation over M1 and DLPFC cortex enhances the learning of bimanual isometric force control. **Human movement science**, v. 66, p. 73-83, 2019.
18. KUCMANSKI, L. S. et al. Doença de Alzheimer: desafios enfrentados pelo cuidador no cotidiano familiar. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 6, p. 1022-1029, 2016.
19. LIPSMAN, N. et al. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound. **Nature communications**, v. 9, n. 1, p. 2336, 2018.
20. 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**, v. 7, n. 3, p. 263-269, 2011.

21. NITSCHKE, M.A., PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **Journal of Physiology**, v. 527, n. 3, p. 633–639, 2000.
22. OLIVEIRA, A. B. de; PERIM, G. L. **Fundamentos pedagógicos do programa segundo tempo: da reflexão a prática.** (2010).
23. RABEY, J. M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer’s disease: a randomized, double-blind study. **Journal of Neural Transmission**, v. 120, n. 5, p. 813-819, 2013.
24. Stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer’s disease: a proof of concept study. **Journal of Neural Transmission**, v. 118, n.3, p. 463-471, 1996.
25. VENKATRAGHAVAN, V. et al. **Disease progression timeline estimation for Alzheimer's disease using discriminative event based modeling.** *NeuroImage*, v. 186, p. 518-532, 2019.
26. VITAL, T. M. et al. Atividade física sistematizada e sintomas de depressão na demência de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Jornal brasileiro de psiquiatria**, p. 58-64, 2010.
27. YUN, G. J.; CHUN, M. H.; KIM, B. R. The effects of transcranial direct-current stimulation on cognition in stroke patients. **Journal of stroke**, v. 17, n. 3, p. 354, 2015.