



ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA A INTERVENÇÃO COGNITIVA NA DOENÇA DE ALZHEIMER NO ESTÁGIO MODERADO: UM ESTUDO DE CASO

Maria Eduarda Bezerra Sales Queiroz ¹
Maria Heloísa Bezerra Sales Queiroz ²
Larissa Pereira Costa ³
Pedro Nascimento Araujo Brito ⁴
Suellen Marinho Andrade ⁵

INTRODUÇÃO

As síndromes demenciais possuem como causa diversas alterações neuropatológicas e bioquímicas que afetam as estruturas e funções cerebrais, as quais desencadeiam uma progressiva deterioração de múltiplos domínios cognitivos, funcionais e comportamentais. Dentre os subtipos mais comuns de demência encontra-se a Doença de Alzheimer (DA). (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2015).

A fisiopatologia da DA envolve a presença de emaranhados neurofibrilares e placas senis, e à medida que a doença avança, o processo patológico da DA se agrava, com progressivo comprometimento da funcionalidade e conseqüentemente da independência. Partindo desse princípio, a DA é dividida em três estágios; leve, moderado e grave. Atualmente, o tratamento farmacológico corresponde a principal terapêutica para alívio dos sintomas. Entretanto, esses benefícios não são sustentados, promovem uma eficácia moderada e envolvem efeitos colaterais graves (MASSOUD; LÉGER, 2011).

Ensaios clínicos envolvendo terapias não farmacológicas têm demonstrado efeitos promissores sobre a cognição, comportamento e funcionalidade. Dentre essas abordagens, estão a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) e a Intervenção Cognitiva (IC) (BOGGIO et al., 2011; FERNÁNDEZ-CALVO et al., 2015).

A ETCC corresponde a modalidade da neuroestimulação não invasiva que utiliza aplicações de correntes contínuas de baixa voltagem sobre o córtex cerebral, por meio de

¹ Graduanda do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, maria.bsqueirozz@gmail.com;

² Graduanda do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba- UFPB, mariaheloisapb11@hotmail.com;

³ Graduanda do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, costaplarissa29@gmail.com;

⁴ Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, pedro.nab96@gmail.com;

⁵ Professora orientadora: Doutora, Docente permanente do Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, suellenandrade@gmail.com.

eletrodos posicionados sobre o escalpo do paciente, a fim de promover neuroplasticidade. Ao alcançar os neurônios, essa corrente promove alteração da excitabilidade cortical, uma vez que é desencadeada uma polarização subliminar do soma, a qual pode se direcionar para uma despolarização (anódica) ou hiperpolarização (catódica) (NITSCHKE; PAULUS, 2011).

A IC também trata-se de uma terapêutica com abordagem sobre a neuroplasticidade. O emprego de um programa de IC compreende um conjunto de tarefas-padrão que abarcam as diversas funções mentais, sendo passível de modulação de seu nível da dificuldade, para estimulação de aspectos cognitivos específicos como memória, atenção e funções executivas (CLARE; WOODS, 2003).

A literatura científica indica que abordagens multimodais são ideais para otimizar o tratamento de doenças neuropsiquiátricas. Dessa forma, a associação entre ETCC e IC têm sido investigada a fim de potencializar os benefícios para esses pacientes, atuando assim, como terapêuticas complementares à medicamentosa (ANDRADE et al., 2018). Entretanto, ainda faltam estudos explorando o uso combinado dessas intervenções, particularmente em pacientes com DA moderada, fazendo-se assim necessário investigações utilizando ferramentas de medidas neuropsicológicas que possam contribuir para o entendimento do efeito desse tratamento sobre o quadro sintomatológico. Assim, o objetivo do presente estudo de caso foi avaliar os efeitos da ETCC ativa e placebo, associada à IC, sobre a cognição e sintomas neuropsiquiátricos de um paciente com DA moderada.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de um estudo de caso, duplo-cego, com realização de crossover, em um paciente com diagnóstico de provável DA, no estágio moderado da doença. O paciente foi submetido a dois tipos de protocolos, sendo o primeiro ETCC placebo + IC, e após um período de washout de 8 semanas, ETCC de polaridade anódica ativa + IC. Em ambos protocolos foram realizadas 16 sessões, 2 vezes por semana (dias alternados), no período de 8 semanas. Em ambos os protocolos, o paciente passou por uma avaliação na linha de base (T0) e após a última sessão de tratamento (T1), da cognição e dos sintomas neuropsiquiátricos. Para que tal investigação pudesse ser realizada, o participante assinou voluntariamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O protocolo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética, com número de protocolo de pesquisa de 44388015.7.0000.5188.

Para a seleção do paciente, esse primeiramente precisaria atender aos seguintes requisitos: ter 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); possuir um grau de comprometimento moderado, equivalente ao nível 2, segundo o Clinical Dementia Rating (CDR); não possuir condições médicas instáveis; não ser portador de implantes metálicos e marcapassos; não apresentar epilepsia; não ser um usuário de drogas ou álcool; não estar sob uso regular de hipnóticos e benzodiazepínicos até duas semanas antes do início do estudo; nem estar sob uso de medicação com inibidores colinérgicos por mais que dois meses antes deste estudo.

Para o processo avaliativo da função cognitiva, foram escolhidos dois instrumentos que abrangem os principais domínios cognitivos, como por exemplo a memória, linguagem, praxia e compreensão. Esses foram: o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975), com pontuação de 0-30, com maiores valores indicando melhor desempenho; e a subescala cognitiva do Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-cog) (ROSEN; MOHS; DAVIS, 1984), com escore de 0-70, em que quanto maior a pontuação, pior o comprometimento. Quanto aos sintomas neuropsiquiátricos, foi empregue o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI), o qual, a partir da percepção do cuidador, avalia delírios, alucinações, irritabilidade, desinibição, agitação, ansiedade, depressão, euforia, apatia, alterações psicomotoras, comportamento noturno, apetite e hábitos alimentares. Quanto maior o escore do NPI, maior o quadro depressivo do paciente (CUMMINGS et al., 1994).

No que se diz respeito ao processo de aplicação da ETCC, a corrente ativa foi aplicada nas seis regiões corticais mais afetadas pela DA, utilizando o Sistema de Classificação Internacional do EEG 10x20. Estes locais representam centros primários envolvidos na manifestação dos sintomas clínicos da doença, incluindo a porção esquerda do córtex pré-frontal dorsolateral (F3), relacionado a 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 esquerdo de associação somatosensorial (P3), no lobo parietal, relacionado à orientação topográfica e espacial e praxia. A ETCC anódica foi aplicada em tais áreas, simultaneamente ao treino cognitivo direcionado a estas seis regiões.

Todas essas áreas não foram estimuladas em apenas um dia, elas foram agrupadas em protocolo A (F3 e CP5), protocolo B (F4 e P3), protocolo C (F3 e P4) e protocolo D (F4 e F5). A cada sessão o participante recebia apenas um protocolo, e após finalizado o último protocolo, a sessão que se seguia começava o seguimento a partir do protocolo A. Quanto ao tempo de estimulação, cada área recebeu 10 minutos de aplicação da corrente, totalizando

20 minutos por sessão. O eletrodo de referência permaneceu sempre na região supra-orbital contralateral.

Foi utilizado o neuroestimulador TCT-Research, desenvolvido pela Trans Cranial Technologies, contendo o Kit com o neuroestimulador, esponjas, prendedores de borracha, eletrodos e cabos conectores. Os eletrodos usados eram envoltos por esponjas de tamanho 5x5 cm, e eram umedecidas com soro fisiológico (NaCl 0,9%). A corrente oferecida ao córtex do participante possuía uma intensidade de 2mA. Toda a metodologia utilizada para o protocolo ativo, foi também empregue quando o paciente recebeu a ETCC simulada, entretanto, o aparelho deixou de emitir corrente após 30 segundos do início da estimulação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A paciente avaliada era do sexo feminino, com 83 anos de idade, possuindo ensino superior completo. Após análise das pontuações nos instrumentos, antes e após o tratamento, observou-se que no protocolo de estimulação placebo, houve uma piora de 4 pontos no MEEM e de 1 ponto no ADAS-cog, entretanto, com melhora de 9 pontos no NPI. Na estimulação ativa, observou-se melhora de 7 pontos no MEEM, e de 6 pontos no ADAS-cog, porém, havendo piora de 17 pontos no NPI.

No que tange aos domínios cognitivos, nossos achados sugerem uma possível eficácia da terapia combinada de ETCC + IC na DA moderada, uma vez que houve um aumento dos escores das escalas cognitivas MEEM e ADAS-cog apenas após a intervenção ativa. Esse resultado corrobora com o que foi observado no ensaio clínico randomizado (ECR) de Rodrigues (2021), a qual utilizou o mesmo protocolo ETCC + IC empregue no presente estudo de caso. Além dessa, outros dois ECR placebo-controlados aplicaram essa terapia neuroestimuladora em pacientes com DA (KHEDR et al., 2014, 2019). Entretanto, é necessário salientar que esses últimos analisaram pacientes de dois estágios diferentes da doença, além de não terem realizado a ETCC combinada à IC. Outro fator importante é a variação dos protocolos de tratamento, tanto quanto ao número de sessões, como em relação ao alvo cortical e tempo de estimulação.

Em contrapartida, essa melhora na função cognitiva diverge do que foi relatado no ECR de Suemoto *et al.* (2014). No referido estudo, a ETCC anódica aplicada sobre o CPFDL esquerdo, em 6 sessões, com duração de 20 minutos cada, não induziu a melhora da cognição de pacientes com DA moderada. Assim também, em Cotelli et al. (2014), um protocolo de ETCC associada a um IC com treinamento de memória computadorizada individualizada, não induziu à diferenças significativas entre o grupo ativo e placebo. Nesse contexto, ressalta-se



que o diferencial do presente trabalho está no fato de termos aplicado protocolos que abrangiam mais de uma área cognitiva, envolvendo também a IC, uma terapia capaz de melhorar a reserva cognitiva do paciente (BUSCHERT; BOKDE; HAMPEL, 2010).

Quanto aos resultados encontrados referentes aos sintomas neuropsiquiátricos, observa-se que não houve melhora proporcionada pelo tratamento, de fato, identificou-se uma piora. Essa falta de resultado também foi encontrada em Suemoto *et al.* (2014) e em Cotelli *et al.* (2014). Isto pode ser justificado pelo próprio estágio da doença do participante, caracterizada por uma maior presença de emaranhados neurofibrilares de proteína tau e placas neuríticas, dificultando a ação modulatória da ETCC sobre o disparo neuronal e consequentemente, sobre a plasticidade do neurônio (SUEMOTO *et al.*, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Perante o exposto, podemos concluir que a ETCC ativa associada à IC, produziu efeitos positivos sobre a cognição geral da paciente, quando comparado com o período em que a mesma recebeu ETCC placebo. Todavia, o mesmo não foi observado quando a mesma recebeu a ETCC simulada. É imperioso destacar que esses resultados são produtos da análise de apenas um paciente, fazendo-se assim necessário a realização de maiores investigações dessa terapia combinada em pacientes com DA moderada, por meio de ensaios clínicos que mantenham o rigor metodológico. Além disso, é importante que esses próximos estudos considerem as características particulares de cada indivíduo, por meio de abordagens preditivas que possam indicar quando o paciente poderá ser um potencial responder ou não a essa terapia. Dessa maneira, isso corroborará com a melhor tomada de decisão do terapeuta, ajudando os pacientes a não desperdiçarem seu tempo em um tratamento que para ele em particular não funcionará, e em contrapartida, a indicando para àqueles com o perfil, por exemplo, neurofisiológico, com chances de resposta.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, Cognição, Envelhecimento.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, S. M. *et al.* Neurostimulation Combined With Cognitive Intervention in Alzheimer's Disease (NeuroAD): Study Protocol of Double-Blind, Randomized, Factorial Clinical Trial. **Front. Aging Neurosci**, v. 10, p. 334, 2018.

BOGGIO, P. S. *et al.* Non-invasive brain stimulation to assess and modulate neuroplasticity in Alzheimer's disease. **Neuropsychological Rehabilitation**, v. 21, n. 5, p. 703–716, out. 2011.



BUSCHERT, V.; BOKDE, A. L. W.; HAMPEL, H. Cognitive intervention in Alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 6, p. 517–508, 2010.

CLARE, L.; WOODS, B. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2003.

COTELLI, M. et al. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. **Front. Aging Neurosci**, v. 6, p. 38, 2014.

CUMMINGS, J. L. et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. **Neurology**, v. 44, n. 12, p. 2308–2314, dez. 1994.

FERNÁNDEZ-CALVO, B. et al. Effect of unawareness on rehabilitation outcome in a randomised controlled trial of multicomponent intervention for patients with mild Alzheimer's disease. **Neuropsychological Rehabilitation**, v. 25, n. 3, p. 448–477, 4 maio 2015.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. Mini-estado mental": um método prático para classificar o estado cognitivo de pacientes para o clínico. **Journal of Psychiatric Research**, v. 198, n. 189, 1975.

KHEDR, E. M. et al. 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**, v. 6, p. 275, 2014.

KHEDR, E. M. et al. Therapeutic Role of Transcranial Direct Current Stimulation in Alzheimer Disease Patients: Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 33, n. 5, p. 384–394, 1 maio 2019.

MASSOUD, F.; LÉGER, G. C. Pharmacological Treatment of Alzheimer Disease. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 56, n. 10, p. 579–588, 1 out. 2011.

NGUYEN, J. P. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease. **Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology**, v. 47, n. 1, p. 47–53, 2017.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Transcranial direct current stimulation – update 2011. **Restorative Neurology and Neuroscience**, v. 29, n. 6, p. 463–492, 1 jan. 2011.

PRINCE, M.; BRYCE, D. R.; FERRI, D. C. World Alzheimer Report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention. p. 72, [s.d.].

ROSEN, W. G.; MOHS, R. C.; DAVIS, K. L. A new rating scale for Alzheimer's disease. **Am. J. Psychiatry**, v. 141, p. 1364–1356, 1984.

SATHAPPAN, A. V.; LUBER, B. M.; LISANBY, S. H. The Dynamic Duo: Combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 89, p. 347–360, 8 mar. 2019.

SUEMOTO, C. K. et al. Effects of a non-focal plasticity protocol on apathy in moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. **Brain stimulation**, v. 7, p. 313–308, 2014.