

**Estimulação transcraniana por corrente contínua na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática**

**Transcranial direct current stimulation for Alzheimer's disease: a systematic review**

**Estimulación transcranial de corriente continua para la enfermedad de Alzheimer: una revisión sistemática**

Recebido: 21/12/2020 | Revisado: 30/11/2020 | Aceito: 25/12/2020 | Publicado: 28/12/2020

**Wanessa Kallyne Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6365-2135>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [wanessa\\_kallyne@hotmail.com](mailto:wanessa_kallyne@hotmail.com)

**Maria Eduarda Bezerra Sales Queiroz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7165-3437>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [maria.bsqueirozz@gmail.com](mailto:maria.bsqueirozz@gmail.com)

**Larissa Pereira Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2063-0731>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [costaplarissa29@gmail.com](mailto:costaplarissa29@gmail.com)

**Eliane Araújo de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1857-2547>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [elianeao@gmail.com](mailto:elianeao@gmail.com)

**Bernadino Fernández-Calvo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8080-5578>

Universidad de Córdoba, Espanha

E-mail: [bfcvalho@usal.es](mailto:bfcvalho@usal.es)

**Suellen Marinho Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6801-0462>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [suellenandrade@gmail.com](mailto:suellenandrade@gmail.com)

## **Resumo**

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) sob a cognição, funcionalidade e os sintomas comportamentais e psicológicos em indivíduos com Doença de Alzheimer (DA). Trata-se de uma revisão sistemática, realizada nas bases Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (PubMed), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), PsycINFO, Scopus, Web of Science, Lilacs e Embase. O período de publicação do material utilizado na presente revisão levou em consideração estudos publicados desde sua inserção até setembro de 2020. Como resultados, foram encontrados 759 estudos, dos quais 742 foram removidos de acordo com os critérios de elegibilidade. Foram eleitos 17 artigos para a leitura completa, dos quais 7 foram rejeitados por não preencherem os critérios de elegibilidade. Portanto, 10 estudos foram selecionados e incluídos para análise nesta revisão. As evidências atuais sugerem que a ETCC se configura como terapia alternativa para pacientes com DA. Contudo, a recomendação desta terapêutica deve ser realizada com cautela, uma vez que os achados encontrados no presente trabalho indicam baixa qualidade dos estudos atuais, acompanhados de dados utilizando pequenos tamanhos de amostra e problemas metodológicos, o que sugere que mais estudos são necessários para verificar a eficácia clínica da ETCC nesta população.

**Palavras-chave:** Estimulação transcraniana por corrente contínua; Envelhecimento; Doença de Alzheimer; Cognição.

## **Abstract**

The objective of the present study was to evaluate the effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on cognition, functionality and behavioral and psychological symptoms in individuals with Alzheimer's disease (AD). This is a systematic review, carried out on the basis of Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (PubMed), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), PsycINFO, Scopus, Web of Science, Lilacs and Embase. The publication period of the material used in the present review took into account studies published since its insertion until September 2020. As a result, 759 studies were found, of which 742 were removed according to the eligibility criteria. 17 articles were elected for the complete reading, of which 7 were rejected for not meeting the eligibility criteria. Therefore, 10 studies were selected and included for analysis in this review. Current evidence suggests that tDCS is an alternative therapy for patients with AD. However, the recommendation of this therapy must be performed with caution, since the findings found in

the present study indicate low quality of current studies, accompanied by data using small sample sizes and methodological problems, which suggests that more studies are needed to verify clinical efficacy of tDCS in this population.

**Keywords:** Transcranial direct current stimulation; Aging; Alzheimer's disease; Cognition.

## Resumen

El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos de la Estimulación Transcraneal de Corriente Continua (ETCC) sobre la cognición, la funcionalidad y los síntomas conductuales y psicológicos en personas con EA. Esta es una revisión sistemática, realizada sobre la base del Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), MEDLINE (PubMed), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), PsycINFO, Scopus, Web of Science, Lilacs y Embase. El período de publicación del material utilizado en la presente revisión tuvo en cuenta los estudios publicados desde su inserción hasta septiembre de 2020. Como resultado, se encontraron 759 estudios, de los cuales 742 fueron retirados según los criterios de elegibilidad. Se eligieron 17 artículos para la lectura completa, de los cuales 8 fueron rechazados por no cumplir con los criterios de elegibilidad. Por lo tanto, se seleccionaron e incluyeron diez estudios para su análisis en esta revisión. La evidencia actual sugiere que ETCC es una terapia alternativa para pacientes con EA. Sin embargo, la recomendación de esta terapia debe realizarse con cautela, ya que los hallazgos encontrados en el presente estudio indican baja calidad de los estudios actuales, acompañados de datos que utilizan tamaños de muestra pequeños y problemas metodológicos, lo que sugiere que se necesitan más estudios para verificar eficacia clínica de ETCC en esta población.

**Palabras clave:** Estimulación transcraneal de corriente continua; Envejecimiento; Enfermedad de Alzheimer; Cognición.

## 1. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência entre os idosos, responsável por cerca de 60% a 80% dos casos. É caracterizada pelo declínio progressivo na memória, linguagem e outros problemas que acarretam dificuldades para realização das atividades de vida diárias (AVD's). O acúmulo progressivo do fragmento da proteína beta-amiloide entre as células nervosas e os emaranhados da proteína tau dentro dos neurônios, são os responsáveis pelos danos e destruição do tecido nervoso cerebral (Alzheimer's Association, 2016). Em virtude da rápida progressão da doença, dos altos custos para os sistemas de saúde

e da enorme sobrecarga para os familiares, terapias não-farmacológicas estão sendo investigadas para atuarem de forma adjuvante à terapêutica convencional, sendo uma delas a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC).

A ETCC é uma técnica não invasiva de neuromodulação, que consiste na aplicação de uma corrente elétrica contínua de baixa intensidade, capaz de penetrar o crânio e atingir o córtex, podendo modular a atividade neuronal através da regulação da frequência dos potenciais de ação desencadeados (Brunoni et al., 2012). Essa terapêutica, tem como vantagens ter um baixo custo, ser portátil e segura (Yu et al., 2015), e vêm demonstrando efeitos positivos sob a função cognitiva de pacientes com DA, especialmente quando combinada à Intervenção Cognitiva (Zhao et al., 2017).

Embora outras revisões tenham avaliado a eficácia da estimulação cerebral não invasiva em pacientes com DA, os resultados mostram que há achados conflitantes, possivelmente devido a comparação de dados envolvendo diferentes tipos de demências, tais como comprometimento cognitivo leve e DA (Liu et al., 2017), e distintas técnicas de neuroestimulação, a exemplo da estimulação magnética transcraniana e da ETCC (Hsu et al., 2015). A heterogeneidade dos estudos disponíveis fornece um arcabouço teórico limitado sobre os efeitos específicos da ETCC em domínios cognitivos afetados pela DA (Inagawa et al., 2019). O objetivo deste trabalho foi examinar se a ETCC tem efeitos terapêuticos em pacientes com DA, explorando a caracterização clínica dos pacientes envolvidos, parâmetros de estimulação, alvos-corticais e domínios cognitivos afetados, a fim de fornecer uma perspectiva atual do estado da arte envolvendo ETCC voltada à assistência dessa população.

## **2. Metodologia**

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática realizada de acordo com as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins & Green, 2011). O trabalho foi desenvolvido em conformidade com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e MetaAnalyses (PRISMA) (Moher et al., 2009).

### **2.1 Critérios de elegibilidade**

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e controlados, sem restrição de linguagem. Os critérios utilizados para inclusão foram estudos que apresentassem: a) pacientes com diagnóstico de Doença de Alzheimer provável, de acordo com os critérios do Diagnostic

and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) e/ou National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (McKhann et al., 2011); b) intervenção por estimulação transcraniana por corrente contínua; c) condição controle placebo ou sham; d) medidas de desfecho envolvendo funções cognitivas. Foram excluídos artigos que envolvessem estudos com animais e/ ou pesquisas em sílico, estudos de caso, abstracts de conferências e estudos que não reportassem as respectivas estimativas de efeito, com valores envolvendo dados quantitativos (por exemplo, média e desvio-padrão).

## **2.2 Busca dos dados**

Para seleção do material, foram utilizadas as seguintes bases de dados: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (PubMed), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), PsycINFO, Scopus, Web of Science, Lilacs e Embase.

## **2.3 Extração dos dados**

Dois revisores examinaram independentemente os títulos e os resumos identificados no banco de dados para avaliar se eles atenderam aos critérios de elegibilidade pré-definidos. Os artigos com texto completo potencialmente relevantes foram revisados para serem incluídos na revisão. As diferenças de opinião entre os avaliadores foram resolvidas consultando o parecer de um terceiro revisor. As seguintes variáveis foram extraídas:

1. Autor e ano de publicação.
2. Número de pacientes estudados no trabalho.
3. Parâmetros de estimulação (ou seja, frequência, localização, tamanho do eletrodo, intensidade da corrente, duração e número de sessões por grupo)
4. Características dos desfechos (domínios cognitivos)
5. Design de estudo.

O período de publicação do material levou em consideração estudos publicados desde sua inserção até setembro de 2020, sem restrição de idiomas. Para pesquisa foram empregados os seguintes MeSh Terms e operadores booleanos: “transcranial direct current stimulation” OR “tdcs” OR “non invasive brain stimulation” OR “brain stimulation” AND “alzheimer's disease” OR “alzheimer”.

Na primeira etapa da triagem todos os títulos foram analisados e foram selecionados os estudos considerados importantes à temática abordada. Na segunda etapa os títulos selecionados tiveram seus resumos lidos e foram excluídos os estudos considerados irrelevantes ao objetivo do presente trabalho. Na terceira etapa todos os artigos foram lidos por completos e foram excluídos todos os estudos que satisfaziam pelo menos um dos critérios de exclusão, já destacados.

## **2.4 Avaliação da qualidade**

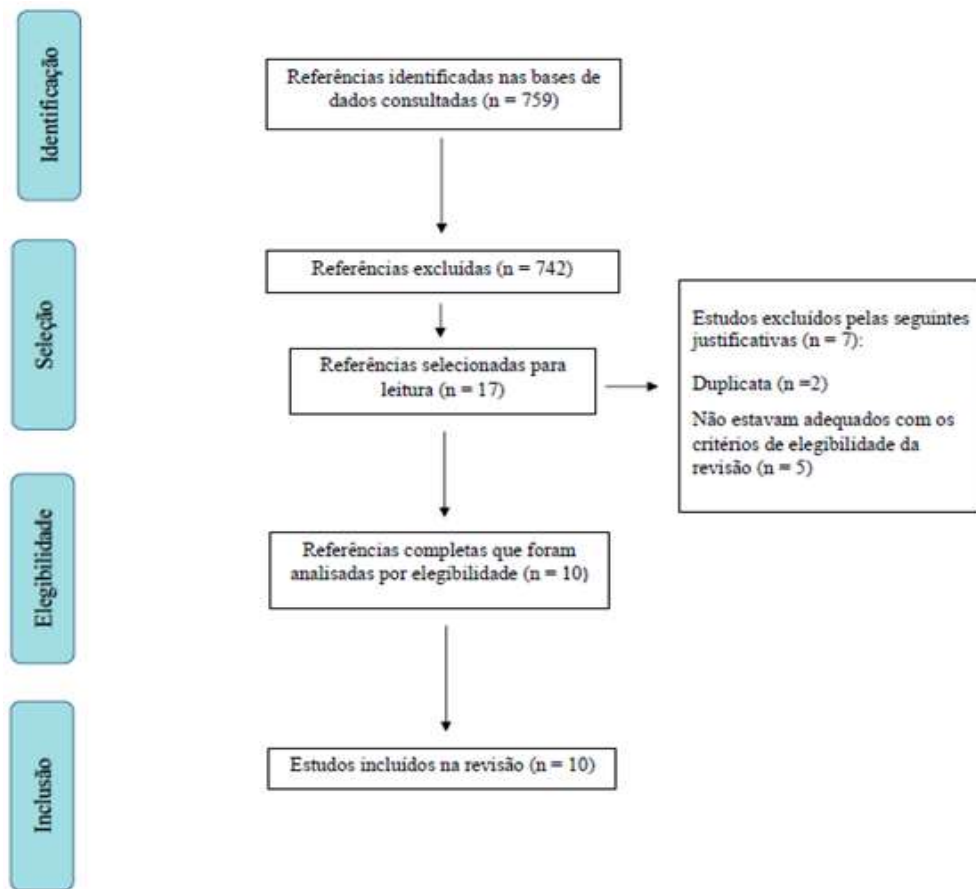
A graduação da qualidade da evidência e da força de recomendação foi realizada através da ferramenta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), uma versão modificada de Silveira et al. (2011). Esse sistema abrange cinco áreas, dentre elas, o tipo de evidência, a qualidade, a consistência, a objetividade e o tamanho de efeito. É atribuída uma pontuação de acordo com o tipo de evidência e tamanho de efeito, e deduzida para qualidade, consistência e objetividade (Silveira et al., 2011).

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado através do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, ferramenta composta por duas partes, que abordam sete domínios (geração de sequência, ocultação da alocação, cegamento de participantes e pessoal, cegamento de avaliação e resultados, dados de resultados incompletos, relatórios de resultados seletivos e ‘outras questões’). Cada domínio foi julgado por “baixo risco de viés” (“+”), “alto risco de viés” (“-”) ou “risco de viés pouco claro” (“?”), através da tabela de risco de viés presente no software Review Manager 5.3 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre).

## **3. Resultados**

Da busca realizada nas bases de dados consultadas, foram obtidas 759 referências, das quais 742 foram removidas de acordo com os critérios de elegibilidade. Foram selecionados 17 artigos para leitura completa do texto. Portanto, 10 artigos foram selecionados e incluídos para análise nesta revisão sistemática.

**Figura 1.** Fluxograma PRISMA para inclusão dos estudos encontrados nas bases de dados.



Fonte: Autores.

### 3.1 Participantes / caracterização da amostra

A presente análise baseia-se em uma amostra composta por um total de 253 indivíduos, com diagnóstico de DA. A média das idades foi de 73,02 anos e a proporção de mulheres e homens, correspondeu a 58,50% e 43,08%, respectivamente. A média em anos de educação foi 8,57 para sete estudos (Boggio et al., 2012; Cotelli et al., 2014; Ferrucci et al., 2008; Im et al., 2019; Khedr et al., 2019; Roncero et al., 2017; Suemoto et al., 2014). Três dos estudos (Bystad et al., 2016; Céspon et al., 2019; Khedr et al., 2014) não mencionaram esse dado. No que tange ao tempo de diagnóstico, apenas três estudos registraram essa variável, com média de 2,5 anos (Boggio et al., 2012; Khedr et al., 2014, 2019). Em relação às comorbidades, nenhum dos estudos especificou esses dados durante a análises da amostra.

Quanto à caracterização do nível de demência dos pacientes, apenas dois estudos utilizaram o Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes et al., 1982), são eles: Boggio et al.

(2012), que encontrou em sua amostra, 13 pacientes com CDR - 1 (demência leve) e 2 com CDR-2 (demência moderada). Enquanto em Im et al. (2019), 17 possuíam o CDR igual a 0,5 (demência questionável) e apenas 1 deles tinha CDR igual a 1. A avaliação da linha de base desses pacientes com DA pelo Mini Exame do Estado Mental (MMSE), tiveram as seguintes médias para cada estudo : Boggio et al., 2012 (MMSE= 20); Bystad et al. 2016 (MMSE= 20,6); Céspon et al., 2019 (MMSE= 20,3); Cotelli et al., 2014 (MMSE= 21); Ferrucci et al., 2008 (MMSE= 22,7); Im et al., 2019 (MMSE= 21,1); Khedr et al., 2014 (MMSE= 18,03); Khedr et al., 2019 (MMSE= 14,04); Roncero et al., 2017 (MMSE= 18); Suemoto et al., 2014 (MMSE= 15,2). Sendo assim, a amostra de oito estudos apresentou indivíduos com estágio de DA pelo MMSE de leve a moderado (Boggio et al., 2012; Bystad et al., 2016; Céspon et al., 2019; Cotelli et al., 2014; Khedr et al., 2014; Khedr et al., 2019; Roncero et al., 2017; Suemoto et al. 2014), e em dois estudos (Ferrucci et al., 2008; Im et al., 2019) apenas pacientes com estágio leve de DA.

Em seis deles ( Boggio et al.,2012; Bystad et al., 2016; Céspon et al., 2019; Cotelli., 2014; et al., 2014; Ferrucci et al., 2008; Im et al., 2019; Roncero et al., 2017; Suemoto et al., 2014) os pacientes utilizavam inibidores de colinesterase. Já em Khedr et al. (2014, 2019), foi utilizado memantina 10 mg/dia, sendo que neste último, os pacientes também fizeram uso da aspirina 100mg/dia e piracetam 800mg/2x por dia.

### **3.2 Parâmetros de estimulação**

Quanto aos tamanhos dos eletrodos, os estudos de Bystad et al. (2016), Khedr et al. (2019), Roncero et al. (2017) e Suemoto et al. (2014) utilizaram eletrodos cefálicos ativos e de referência com 35 cm<sup>2</sup>. Em Ferrucci et al. (2008), todos os eletrodos utilizados tinham 25cm<sup>2</sup>. No estudo de Cotelli et al. (2014), também foi utilizado eletrodo cefálico ativo de 25 cm<sup>2</sup>, porém o de referência extracefálico tinha uma área de 60 cm<sup>2</sup>. No trabalho de Khedr et al. (2014), o eletrodo ativo tinha 24 cm<sup>2</sup> e o de referência extracefálico 100cm<sup>2</sup>. Enquanto que em Boggio et al. (2012), foram usados eletrodos cefálicos ativos de 35cm<sup>2</sup>, e de referência extracefálico de 64 cm<sup>2</sup>. Em Im et al. (2019) todos os eletrodos utilizados possuíam um tamanho de 36 cm<sup>2</sup>. No estudo de Cespón et al. (2019) utilizou-se um eletrodo ativo de 16 cm<sup>2</sup>, e um eletrodo de referência de 50 cm<sup>2</sup>.

Dos estudos resultantes dessa revisão, as intensidades empregadas foram de 2mA (Boggio et al., 2012; Bystad et al., 2016; Cotelli et al., 2014; Im et al., 2019; Khedr et al., 2014, 2019; Roncero et al., 2017; Suemoto et al., 2014) e apenas dois (Cespón et al., 2019; Ferrucci



et al., 2008) foi 1,5mA. Ademais, no que tange a duração da estimulação, quatro artigos realizaram 30 minutos de sessão ativa (Boggio et al., 2012; Bystad et al., 2016; Im et al., 2019; Roncero et al., 2017), dois por 25 minutos (Cotelli et al., 2014; Khedr et al., 2014), e outros dois por 20 minutos (Ferrucci et al., 2008; Suemoto et al., 2014). No estudo de Khedr et al. (2019), foi realizada uma estimulação temporoparietal do lado esquerdo durante 20 minutos, em que após 5 minutos de intervalo, foram aplicados mais 20 minutos no lado direito. Por fim, Cespón et al. (2019), teve o menor tempo de estimulação, com 13 minutos.

No que diz respeito ao protocolo de estimulação simulada, quatro artigos administraram a corrente contínua até os primeiros 30 s (Boggio et al., 2012; Bystad et al., 2016; Khedr et al., 2014, 2019). O mesmo processo aconteceu em Ferrucci et al. (2008), com estimulação durante os primeiros 10 s, e em Suemoto et al., 2014, por 20 s. Em contrapartida, no artigo de Cotelli et al. (2014) e Cespón et al. (2019), a ETCC foi desligada 10 segundos após o início da estimulação, sendo ativada novamente nos últimos 10 s. No estudo de Im et al. (2019) a corrente foi aumentada ao longo de 30 s e diminuída nos 30 s seguintes. Em Roncero et al. (2017), a corrente permaneceu ativa apenas no primeiro minuto, com uma rampa de descida simulada nos 30 segundos finais.

O número total de sessões ativas observadas variou entre os estudos. Foram utilizadas três sessões, com intervalos de pelo menos cinco dias, em Cespón et al. (2019); 6 sessões em Bystad et al. (2016) e Suemoto et al. (2014); 5 sessões em Boggio et al. (2012) e uma sessão para cada polaridade em Ferrucci et al. (2008), com intervalos de 1 semana entre elas. Em quatro artigos (Cotelli et al., 2014; Khedr et al., 2014, 2019; Roncero et al., 2017) foram empregados um protocolo de 10 sessões. Com maior tempo de tratamento, os pacientes do estudo de Im et al. (2019) foram estimulados diariamente durante 6 meses em domicílio pelos cuidadores.

Quanto a tarefas realizadas simultaneamente à ETCC, dos dez estudos resultantes, essas estavam presentes apenas em três. Em Cotelli et al. (2014), o qual fez uso de um grupo com estimulação ativa durante treino de memória computadorizado individualizado e outro grupo durante o treinamento motor; no estudo de Roncero et al. (2017), o qual realizou um treino de nomeação de figuras simultâneo a estimulação; e em Cespón, os participantes realizaram uma tarefa de memória de trabalho antes e depois da neuroestimulação, sendo versões diferentes para os pacientes que eram saudáveis e para àqueles com DA. Os demais estudos utilizaram como intervenção apenas a ETCC.

### 3.3 Alvos corticais

Todos os estudos incluídos utilizaram o Sistema de Classificação Internacional 10-20 do Eletroencefalograma (EEG), com exceção de Cespón et al. (2019) que utilizou o Sistema Internacional 10-10. Em Roncero et al. (2017), foi utilizado um dispositivo de navegação neural com estimulação magnética transcraniana (EMT) para auxiliar na localização aproximada do lobo parietal inferior, localizado através do Pacote de software Brainsight, sendo necessário a utilização da ressonância magnética de todos os participantes para guiar a localização para o alvo anatômico. Ademais, apenas um estudo (Im et al., 2019) utilizou a modelagem computacional para prever o campo elétrico cortical gerado durante a ETCC, a partir de modelos de método finito (MMF) de dois adultos mais velhos de etnia asiática retirados de um banco de dados ADNI ([www.loni.ucla.edu/](http://www.loni.ucla.edu/) ADNI).

Três (Boggio et al., 2012; Ferrucci et al., 2008; Khedr et al., 2019) dos dez estudos fizeram uma estimulação multi-target, com eletrodos dispostos bilateralmente. Em Ferrucci et al., 2008 os eletrodos ativos foram colocados sobre as áreas temporo-parietais, P3-T5 (hemisfério esquerdo) e P6-T4 (hemisfério direito), para ambos os grupos ativos (anódico e catódico). De forma similar, o estudo de Khedr et al. (2019), estimulou a região temporo-parietal com eletrodos anódicos colocados em T3-P3 (hemisfério esquerdo) e T4-P4 (hemisfério direito), enquanto Boggio et al. (2012), teve sua corrente anódica destinada aos lobos temporais T3 e T4. Para todos esses estudos, os eletrodos de referência foram colocados no músculo deltóide, no lado direito para Ferrucci et al. (2008) e Boggio et al. (2012), e do lado esquerdo para Khedr et al. (2019). De forma unilateral, a estimulação em Bystad et al. (2016) foi anódica e realizada em T3, com eletrodo de referência sobre o lobo frontal direito (Fp2), e em Roncero et al. (2017), a ETCC com polaridade anódica foi destinada ao lobo parietal inferior (P3) e o de referência colocado na área fronto-orbital direita.

Para Im et al. (2019), Khedr et al., (2014) e Suemoto et al. (2014), a corrente com polaridade anódica foi direcionada para o córtex pré frontal dorsolateral (DLPFC) esquerdo (F3), sendo o eletrodo de referência na região supraorbital contralateral. Nos estudos de Cottelli et al. (2014) e Cespón et al. (2019), a localização do eletrodo ativo foi em F3. Entretanto, Cottelli et al., 2014 teve uma estimulação anódica, com eletrodo de referência no músculo deltóide direito. Enquanto Cespón et al. (2019), fez dois tipos de estimulação (anódico e catódico), com eletrodo de referência no ombro direito (não especificando a localização exata).

### 3.4 Follow-up e variáveis registradas

No que se refere ao período de follow up, cinco estudos realizaram esse acompanhamento. Em Cotelli et al. (2014), os pacientes foram reavaliados durante o terceiro e o sexto mês, no trabalho de Khedr et al. (2014) durante o primeiro e segundo mês, em Boggio et al. (2012) na primeira semana e no primeiro mês, Roncero et al. (2017) na primeira e segunda semana, enquanto que em Suemoto et al. (2014) apenas uma semana após cessada o período de estimulação.

Diante da grande quantidade de variáveis encontradas, visando uma melhor compreensão dos leitores, decidimos na presente revisão compilá-los em três desfechos: I) função cognitiva, II) funcionalidade e III) sintomas neuropsiquiátricos.

#### 3.4.1 Função cognitiva

Nos estudos encontrados, a cognição geral foi avaliada pelo MMSE (Folstein et al., 1975) para triagem, nos trabalhos de Cotelli et al. (2014); Ferruci et al. (2008); Khedr et al. (2019); Roncero et al. (2017); Suemoto et al. (2014). Sendo utilizado também para determinar as mudanças na função cognitiva pós-ETCC em Khedr et al. (2019), onde foi encontrado uma melhoria significativa no grupo ativo ( $p=.001$ ), sem alterações significativas no grupo sham ( $p=.019$ ), e em Roncero et al. (2017), porém o autor não reporta esses valores. Nos artigos de Boggio et al. (2012) e Bystad et al. (2016), o MMSE foi utilizado para medir alterações cognitivas em resposta à terapia com ETCC ao longo do tempo, entretanto, não foram encontradas mudanças significativas. Todavia, utilizando essa ferramenta também em seu desfecho, Khedr et al. (2014) encontrou uma melhora significativa no MMSE em ambos os grupos ativos de ETCC ( $p < .01$  e  $.001$ ) para as polaridades anódica e catódica, respectivamente, quando comparados com o grupo *sham* ( $p = .37$ ). De maneira semelhante, os pacientes do estudo de Im et al. (2019) revelaram melhora após as sessões de ETCC no grupo ativo em comparação como o sham ( $p=.02$  para interação grupo por tempo do modelo linear misto).

Ademais, nos estudos de Boggio et al. (2012) e Suemoto et al. (2014), foi utilizado o ADAS-cog (Rosen et al., 1984) para a avaliação da intensidade das alterações cognitivas, sem alcance de resultados significativos ( $p > .05$ ). Em Khedr et al. (2014), a avaliação da cognição foi feita utilizando a bateria Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence - third edition (WAIS - III) (Wechsler, 1997), onde foi verificado uma melhora na *Performance IQ* do WAIS-III apenas para o grupo de ETCC catódica ( $p = .008$ ), porém sem interação significativa entre os

grupos (tempo x grupos). Neste estudo, os domínios da compreensão verbal (informação, semelhanças e vocabulário), memória de trabalho (aritmética e amplitude de dígitos), organização perceptiva (conclusão da imagem, matriz de raciocínio e desenho do bloco) e velocidade de processamento (codificação de símbolos de dígitos e pesquisa de símbolos) foram investigados.

Dois estudos utilizaram o The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005). Em Khedr et al. (2019), os seus oito subitens: visuoespacial, função executiva, atenção, leitura de dígitos, linguagem, memória recente, memória atrasada e orientação, demonstraram melhora significativa no grupo pós-ETCC ( $p=.01$ ) comparado com o grupo sham ( $p=.07$ ), exceto o item de subtração 7 em série.

A memória foi um domínio cognitivo amplamente investigado nos estudos encontrados. Em Roncero et al. (2017), a memória semântica foi avaliada através do Picture naming Task (Snodgrass & Vanderwart, 1980), sendo este realizado simultaneamente a estimulação ativa e sham, onde para itens treinados, a estimulação por interação no tempo foi significativa para o grupo ativo quando comparado com o simulado (40% vs. 19%,  $p<.01$  nos testes t pareados), durando pelo menos 2 semanas após essa estimulação. Além de também ter ocorrido um pequeno aumento na nomeação de imagens não treinadas na avaliação 2 semanas após estimulação ( $p<.05$  nos testes t pareados). Em Cotelli et al. (2014), essa tarefa também foi avaliada, não obtendo-se resultados significativos.

A memória de reconhecimento foi avaliada no trabalho de Ferrucci et al. (2008), através do Word Recognition Task (WRT) modificado do ADAS-cog (Rosen et al., 1984), demonstrando uma melhora significativa com a ETCC anódica, tanto para a precisão como para o índice discriminativo (ID), tendo significativamente piorado com a ETCC catódica, e permanecendo sem alterações na ETCC simulada. Já a memória verbal, avaliada por Bystad et al. (2016), por meio do Norwegian version of the California Verbal Learning Test–Second Edition (CVLT-II) (Woods et al., 2006), não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ativo e placebo.

Ainda no domínio da memória, Cotelli et al. (2014), através do Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Rey, 1958), avaliou a aprendizagem, interferência e memória verbal de curto prazo, porém, sem efeitos significativos. Esse mesmo artigo, usou o Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT) (Wilson et al., 1989) para avaliar a memória prospectiva e o Rey-Osterrieth Complex Figure-Copy (ROCF) (Rey & Osterrieth, 1993) para avaliar memória não verbal e habilidades visuoespaciais, também não encontrando resultados positivos. Entretanto, ao avaliar a memória associativa, foi demonstrado melhora significativa

no desempenho do Face-Name Association Memory Task (FNAT) (Rentz et al., 2011) nos pacientes que receberam a ETCC associada ao treino de memória de forma computadorizada, independente do protocolo de estimulação, quando comparados àqueles que receberam a ETCC associada ao treino motor. Para mais, no estudo de Im et al. (2019), o domínio da memória foi avaliado utilizando o Seoul Verbal Learning Test (SVLT): lembrança imediata; lembrança atrasada e reconhecimento, e o Rey Complex Figure Test (RCFT): lembrança imediata, lembrança atrasada e reconhecimento, sem resultados significativos na amostra.

Quanto às funções atenciais, Boggio et al. (2012) e Ferrucci et al. (2008) utilizaram o Visual Attention Task (VAT) (Posner, 1980), não obtendo melhoria significativa no tempo de reação na análise após a estimulação. Entretanto, houve uma melhora no desempenho do Visual Recognition Task (VRT) (Boggio et al., 2009), utilizado por Boggio et al. (2012), onde a ETCC anódica melhorou em 8,99% a partir da linha de base, enquanto a ETCC sham diminuiu em 2,62%. Para a atenção sustentada, o estudo de Bystad et al. (2016), usou na avaliação o Trail Making Test-A (TMA) (Brow & Partington, 1942), com resultados demonstrando que não houveram diferenças significativas entre os grupos ETCC ativo e placebo. Em contrapartida, houve uma melhora significativa no desempenho do TMA após 6 meses cessada a estimulação em Cotelli et al. (2014). Esse domínio cognitivo também foi analisado por Im et al. (2019), através do teste digit span: para frente e para trás, mas sem significância.

Quanto à avaliação da função executiva, em Roncero et al. (2017), o subteste Digit Span da bateria Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence - fourth edition (WAIS-IV) (Wechsler, 2008), foi utilizado para avaliar a memória de trabalho, havendo aumento significativo no grupo ativo ( $p < .01$  nos testes t pareados) apenas após a avaliação realizada depois de duas semanas do término da estimulação. No trabalho de Cespón et al. (2019), os participantes realizaram uma tarefa de memória de trabalho (tarefa n-back), com resultados revelando um nível de precisão maior após a aplicação de ETCC em todas as condições experimentais. No entanto, os efeitos de interação não foram significativos, o que indica que ambas as condições de ETCC ativa (ou seja, a anódica e catódica) não melhoraram o desempenho da memória de trabalho mais do que ETCC sham. No estudo de Bystad et al. (2016), foi utilizado o Trail Making Test-B (TMB) (Brow & Partington, 1942), onde verificou-se que os resultados não diferiram significativamente entre os grupos ativo e ETCC simulada. Da mesma forma, a utilização de TMB nos três grupos de estudo em Cotelli et al. (2014), também não detectou diferenças entre esses nos resultados do experimento. Outrossim, a análise da função executiva também foi realizada por Im et al. (2019), e contou com os seguintes testes: Teste Go-No Go, Programa de Contraste, Teste de associação de palavras orais controlada (animal,

supermercado, fonêmico) e teste Stroop (leitura de palavras e leitura de cores), não sendo encontrados resultados significativos.

Já a avaliação da função visoconstrutiva, foi realizada pelo Clock-Drawing Test (CDT) (Rouleau et al., 1982), em Bystad et al. (2016) e Im et al. (2019), sem resultados significativos, enquanto que em Khedr et al., 2019, os pacientes apresentaram uma melhoria significativa no grupo ativo ( $p=.0001$ ), diferentemente do encontrado em sham ( $p=.10$ ). Im et al. (2019) também utilizou para esse domínio o Teste de Figura Complexa de Rey (RCFT): cópia, não encontrando significância após análise.

Quanto ao domínio da linguagem, Cotelli et al. (2014) usou o Battery for Analysis of Aphasic Deficits (BADA) (Miceli et al., 1994) para análise das variáveis objeto, ação e compreensão, não obtendo medidas com significância. Em outro estudo (Im et al., 2019) que analisou esse quesito, utilizou-se o Boston Naming Test (BNT), no qual foi observado uma melhora dos pacientes alocados no grupo ativo quando comparados ao grupo sham ( $p= .04$  para interação grupo por tempo do modelo linear misto). Além do mais, esse também utilizou o Teste de Repetição, porém, não obtiveram medidas significativas ( $p= .44$ ).

### **3.4.2 Funcionalidade**

Cotelli et al. (2014) foi o único dos artigos selecionados nesta revisão que utilizou instrumentos para avaliação da funcionalidade, com o Activities of Daily Living (ADL) e o Instrumental Activities of Daily Living (IADL) (Rosen et al., 1984), não sendo encontrados resultados positivos na aplicação do teste após a ETCC. A falta de significância também foi encontrada após a intervenção no instrumento Tinetti Balance Assessment (Tinetti et al., 1986) para equilíbrio estático e dinâmico no balance scale e gait scale.

### **3.4.3 Sintomas neuropsiquiátricos**

Na avaliação dos sintomas neuropsiquiátricos, o estudo de Suemoto et al. (2014) utilizou a Apathy Scale (Marin et al., 1991) e o Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994), sendo esta última ferramenta também utilizada por Cotelli et al. (2014). Além disso, Bystad et al. (2016) e Suemoto et al. (2014) também utilizam a Cornell Scale for Depression in Dementia (Alexopoulos et al., 1988), entretanto para todas essas medidas citadas nos estudos a pouco mencionados, não foram encontrados nenhuma melhoria após a ETCC. Entretanto, em Khedr et al. (2019), utilizando essa escala, observou-se melhoria significativa no grupo ativo

( $p = .01$ ) e em sham ( $p = .02$ ), embora o termo de interação significativo na ANOVA aponte maior efeito após ETCC ativa. Dentre seus subitens, apenas pontuações físicas e ideativas obtiveram melhora significativamente no grupo ativo ( $p = .0001$ ) em comparação com o grupo sham ( $p = .03$ ).

### 3.5 Avaliação da qualidade

A Figura 2 apresenta o detalhamento sobre o risco de viés de cada estudo incluído.

**Figura 2.** Resumo do risco de viés: julgamento dos autores da revisão sobre cada item do risco de viés para cada estudo incluído.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Boggio et al. (2012)	?	?	+	+	+	+	+
Bystad et al. (2016)	+	+	+	+	-	+	+
Cespón et al. (2019)	?	?	?	?	?	+	+
Cotelli et al. (2014)	?	?	+	+	+	+	+
Ferrucci et al. (2008)	?	?	+	+	+	+	+
Im et al. (2019)	+	?	-	?	+	+	+
Khedr et al. (2014)	+	+	+	+	+	+	+
Khedr et al. (2019)	+	+	+	+	+	+	+
Roncero et al. (2017)	?	?	+	+	+	-	+
Suemoto et al. (2014)	+	+	+	+	+	+	+

Fonte: Autores.

Dos dez estudos, 5 (Boggio et al., 2012; Cespón et al., 2019; Cotelli et al., 2014; Ferrucci et al., 2008; Roncero et al., 2017) não apresentaram o método para randomização e sigilo de alocação (viés de seleção), mesmo tendo sido realizado, e assim, foram classificados como risco

incerto de viés. Da mesma maneira, Im et al. (2019) é classificado com viés incerto, porém, apenas para o sigilo de seleção.

Nem todos os estudos apresentaram o cegamento tanto para os avaliadores quanto para os participantes. Em Cespón et al. (2019), os autores não deixam claro se foi realizado o cegamento de participantes e profissionais, assim como dos avaliadores de desfecho, portanto, sendo alocado como estudo com risco incerto para esses domínios. O estudo de Im et al. (2019), não garantiu um cegamento para os cuidadores, os quais eram responsáveis por realizar a ETCC em domicílio, e por essa condição, não puderam afirmar que houve um cegamento efetivo dos participantes, sendo assim avaliado com risco de viés alto para esse domínio. Ademais, apesar de constar como estudo duplo-cego, não deixa claro se houve cegamento do avaliador de desfecho. Entretanto, um trabalho (Suemoto et al., 2014) apresentou um cegamento adicional, com os cuidadores dos participantes da pesquisa.

De todos os estudos incluídos nesta revisão, um deles (Bystad et al., 2016) apresentou viés de atrito ao reportar que um paciente desistiu da pesquisa (dropout), no entanto, não foi realizada a análise por intenção de tratamento. Ainda a respeito desse domínio, Cespón et al. (2019) não reporta se houve alguma perda durante o estudo, sendo assim classificado como risco de viés incerto. Apenas um (Roncero et al., 2017) dos dez estudos incluídos, apresentou viés de relato após descrever apenas os resultados de alguns dos desfechos trabalhados durante a pesquisa.



**Tabela 1.** Síntese dos resultados dos desfechos nos estudos com ETCC na DA.

Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Nível de evidência (GRADE adaptado)	Importância
Função cognitiva	253 (10 estudos)	BAIXA <sup>1,2,3</sup>	IMPORTANTE
Funcionalidade	36 (1 estudo)	MODERADA <sup>4</sup>	IMPORTANTE
Sintomas neuropsiquiátricos	145 (4 estudos)	MODERADA <sup>5,6</sup>	IMPORTANTE

**GRADE Working Group: graus de evidência**

**Qualidade alta:** Pesquisas adicionais são muito improváveis de mudar nossa confiança na estimativa do efeito.

**Qualidade moderada:** Pesquisas adicionais são prováveis de ter um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e pode mudar a estimativa.

**Qualidade baixa:** Pesquisas adicionais são prováveis de ter um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e é provável mudar a estimativa.

**Qualidade muito baixa:** Qualquer estimativa de efeito é muito incerta

<sup>1</sup>Alguns estudos apresentaram risco de viés incerto para os domínios: randomização, sigilo de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho e desfechos incompletos.

<sup>2</sup>Alguns estudos apresentaram alto risco de viés para os seguintes domínios: cegamento de participantes e profissionais, dados incompletos e descrição seletiva dos desfechos.

<sup>3</sup>Alguns estudos utilizaram amostras pequenas de apenas 10 e 15 participantes.

<sup>4</sup>O estudo apresentou risco de viés incerto para os domínios: randomização e sigilo de alocação.

<sup>5</sup>Um estudo apresentou risco de viés incerto para os domínios: randomização e sigilo de alocação.

<sup>6</sup>Um estudo apresentou alto risco de viés para o domínio: dados incompletos

Fonte: Autores.

A Tabela 1 contém a síntese dos resultados dos desfechos e a qualidade de suas evidências (GRADE). Todos os desfechos foram considerados de grau importante para recomendação da terapêutica nesses pacientes. O desfecho função cognitiva, foi avaliado em todos os estudos (n= 253 participantes), e obteve qualidade de evidência baixa. Enquanto que a funcionalidade, avaliada em apenas em 1 estudo (n=36 participantes), teve qualidade de evidência moderada. Por fim, os sintomas neuropsiquiátricos avaliados em 4 estudos (n=145 participantes), foi classificado como nível de evidência também moderada.

#### 4. Discussão

A presente revisão sistemática incluiu dez ensaios clínicos randomizados e controlados, que examinaram os benefícios da ETCC nas funções cognitivas, funcionalidade e sintomas comportamentais e psicológicos, em um total de 253 pacientes com Doença de Alzheimer leve

a moderada. Todos os estudos investigaram os efeitos da corrente anódica comparada a estimulação placebo, e quatro deles realizaram uma comparação adicional com a estimulação do tipo catódica (Bystad et al., 2016; Cespón et al., 2019; Ferrucci et al., 2008; Khedr et al., 2014). Foi verificado entre os estudos, os quais apresentaram um baixo risco de viés, que a ETCC foi eficaz para os desfechos analisados, apesar de não existir evidência de alta qualidade, o que pode ser justificado devido à heterogeneidade dos protocolos de estimulação.

Há um consenso na literatura em que a corrente anódica despolariza os neurônios corticais, conseqüentemente aumentando sua excitabilidade, e que a corrente catódica tem o efeito contrário. Entretanto, evidências sugerem que esse padrão das polaridades ocorre apenas com a intensidade de 1 mA, onde a intensidade mais alta (2 mA) pode levar a um aumento da excitabilidade para ambas as correntes, anódica e catódica (Batsikadze et al., 2013). Esses achados são consistentes com os resultados de um dos estudos analisados, onde a melhora da função cognitiva, mensurada através do MMSE, foi significativa para ambas as estimulações (Khedr et al., 2014).

Em relação à localização da estimulação, cinco estudos investigaram o cPFDL, devido ao seu papel reconhecido na melhora de funções cognitivas como memória, linguagem e funções executivas (Cespón et al., 2019; Cottelli et al., 2014; Im et al., 2019; Khedr et al., 2014; Suemoto et al., 2014). Sendo que em três deles (Cottelli et al., 2014; Im et al., 2019; Khedr et al., 2014) houve melhora significativa para alguns de seus desfechos cognitivos, não sendo encontrado nenhum efeito para Cespón et al. (2019) e Suemoto et al. (2014).

Outros dois estudos (Boggio et al., 2012; Bystad et al., 2016), tiveram como alvo o córtex temporal, o qual tem sido relacionado com a melhora da memória de reconhecimento em pacientes que receberam a ETCC, onde apenas um estudo obteve melhora significativa, sendo esse na memória de reconhecimento visual (Boggio et al., 2012). O lobo parietal também foi um alvo para estimulação, uma vez que essa área tem se mostrado altamente envolvida nos processos de controle semântico (Koenigs et al., 2009). Especificamente estimulado em Roncero et al. (2017), no ponto P3, demonstrando melhora significativa para os desfechos utilizados no grupo ativo. No que se refere à ETCC nos alvos temporo-parietais, dois trabalhos estudaram seus efeitos (Ferrucci et al., 2008; Khedr et al., 2019). Em ambos, os pacientes apresentaram melhora significativa no grupo anódico para todos os desfechos utilizados, enquanto o grupo catódico, avaliado apenas em Ferrucci et al. (2008), significativamente piorou seu desempenho.

Nenhum estudo incluído nesta revisão obteve melhora significativa nos desfechos de funcionalidade, com apenas um estudo (Khedr et al., 2019) alcançando efeito significativo nas

medidas dos sintomas neuropsiquiátricos. Deve-se salientar também, que os protocolos de intervenção nesses trabalhos diferiram quanto aos desfechos avaliados, tamanho de eletrodo, número de sessões, duração da estimulação, intensidade de corrente, se era multi-target ou apenas um ânodo, bilateral ou unilateral, assim como quanto à localização do eletrodo de referência e dos alvos corticais.

Deve-se ressaltar que a maioria dos estudos utilizou o tradicional sistema 10-20 do EEG para escolha do alvo cortical, não levando em consideração as variáveis modificadoras de efeito, a exemplo da densidade de corrente e do volume do fluxo cerebral (Cotelli et al., 2016; Kim et al., 2014; Opitz et al., 2015). Estudos atuais sobre predição ressaltam a necessidade de um maior refinamento da seleção de pacientes e da elaboração de protocolos individualizados que possam revelar o real potencial terapêutico da técnica para o público alvo estudado. Uma vez que criar protocolos fixos para todos os pacientes não leva em consideração o estado anatômico, fisiológico e neuroquímico basal de maneira individual, o pesquisador acaba cometendo uma falha ao ignorar a capacidade desses fatores de modular a amplitude do campo elétrico gerado pela ETCC e induzir a resposta neuronal na superfície cortical (Caro et al., 2019; Datta et al., 2012; Jung et al., 2013; Labruna et al., 2019).

Dessa forma, a utilização de biomarcadores prognósticos, como medidas clínicas e de imagem, para guiar a terapêutica com ETCC, são essenciais para avançar os conhecimentos dos efeitos dessa técnica e abarcar a heterogeneidade inevitavelmente presente nas patologias do SNC (Caro et al., 2019). Entretanto, apenas dois estudos incluídos na presente revisão utilizaram técnicas de varredura cerebral a partir de neuroimagem, sendo essas: a utilização de um dispositivo de navegação neural com EMT para localização do alvo cortical de interesse (Roncero et al., 2017); e modelagem computacional usando métodos de elementos finitos (EF), porém não sendo realizada a partir de ressonância magnética de cada participante, mas sim usando o modelo computacional de EF de dois adultos da mesma etnia dos participantes, retirado de um banco de dados.

Ademais, embora a maioria dos trabalhos demonstrem efeitos significativos da ETCC nos desfechos cognitivos para tratamento da DA, os ensaios clínicos disponíveis não permitem inferir, com segurança, o tamanho de efeito real das mudanças desses desfechos para o paciente, devido à heterogeneidade encontrada nos diferentes protocolos de neuroestimulação analisados. Além das diferenças quanto aos parâmetros de estimulação já citados, a maioria dos estudos utiliza pacientes com variados graus de acometimento, tempos de diagnósticos distintos e discrepantes níveis de escolaridade. Esses fatores podem interferir na resposta ao tratamento e futuros estudos devem considerá-los em suas análises, tanto em relação às inferências a eles

relacionadas pós-tratamento, como também considerar a inter e intra-variabilidade como possíveis preditores de resposta à terapia. A reserva cognitiva, por exemplo, verificada em linha de base, pode estar relacionada a uma melhor modulação das propriedades neurofisiológicas envolvidas no processamento de habilidades como memória e atenção, o que inclui aumento da densidade de dendritos, melhor acoplamento neurovascular e influxo de neurotransmissores via proteínas transmembrana (Berryhill & Jones, 2012).

Essa heterogeneidade encontrada, configura-se como uma barreira para a avaliação do risco de viés e qualidade do corpo de evidência. Agrava-se a isso, o fato dos dados e parâmetros estatísticos dos estudos serem reportados de forma incompleta ou demasiado sumarizada, o que impede ou dificulta análises mais precisas e claras que suportem a tomada de decisão relacionada ao emprego da ETCC nesses pacientes.

## 5. Conclusão

Os resultados obtidos no presente trabalho demonstram que a ETCC deve ser recomendada com cautela, uma vez que os achados encontrados indicam baixa qualidade dos estudos atuais, acompanhados de dados utilizando pequenos tamanhos de amostra e problemas metodológicos. Dessa forma, sugerindo que mais estudos do tipo ensaios clínicos randomizados são necessários para verificar a eficácia clínica da ETCC nesta população, e assim permitir a tomada de decisão baseada em protocolos de tratamento eficientes.

## Referências

Alexopoulos G. S., Abrams R. C., Young R. C., Shamoian C. A. (1988). Cornell scale for depression in dementia. *Biol. Psychiatry*, 23 (3), 271-284. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(88\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(88)90038-8).

Alzheimer Association (2016). Alzheimer disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(4), 459-509. Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27570871>.

Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M-F., & Nitsche, M. A. (2013). Partially non – linear stimulation intensity – dependent effects of direct current stimulation on motor cortex

excitability in humans: Effect of tDCS on cortical excitability. *The Journal of Physiology*, 591(7), 1987 – 2000. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249730>.

Berryhill, M., Jones, K. T. (2012). tDCS selectively improves working memory in older adults with more education. *Neuroscience Letters*, 521(2), 148-151. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.05.074>.

Boggio, P. S., Khoury, L. P., Martins, D. C. S., Martins, O. E. M. S., Macedo, E.C., Fregni, F. (2009). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a Visual recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 80(4), 444-447. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.141853>.

Boggio, P. S., Ferrucci, R., Mameli, F., Martins, D., Martins, O., Vergari, M., Tadini, L; Elio, S; Priori, F. (2012). Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*, 5(3), 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.06.006>.

Brown, R. R., & Partington, J. E. (1942). The intelligence of the narcotic drug addict. *Journal of General Psychology*, 26, 175–179. <https://doi.org/10.1080/00221309.1942.10544722>.

Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., Edwards, D. J., Valero-Cabre, A., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., Ferrucci, R., Priori, A., Boggio, P. S., & Fregni F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (TdcS): Challenges and future directions. *Brain stimulation*, 5(3), 175–195. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>.

Bystad, M., Gronli, O., Rasmussen, I. D., Gundersen, N., Nordvang, L., Wang – Iversen, H., Aslaksen P. M (2016). Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease: A randomized, placebo-controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0180-3>.

Cappon, D., Jahanshahi, M., & Bisiacchi, P. (2016). Value and efficacy of transcranial direct current stimulation in the cognitive rehabilitation: A critical review since 2000. *Frontiers in Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00157>.

Caro, S. O., Khalil, A. A., Sehm, B., Villringer, A., Nikulin, V. V., Nazarova, M. (2019). Predicting the Response to Non-invasive Brain Stimulation in Stroke. *Front. Neurol*, 10, 1-6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00302>.

Cespón, J., Rodella, C., Miniussi, C., Pellicciari, M. C. (2019). Behavioural and electrophysiological modulations induced by transcranial direct current stimulation in healthy elderly and Alzheimer's disease patients: A pilot study. *Clinical Neurophysiology*, 130(11), 2038-2052. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.08.016>.

Cotelli, M., Manenti, R., Brambilla, M., Petesi, M., Rosini, S., Ferrari, C., Miniussi, C. (2014). Anodal tDCS during face – name associations memory training in Alzheimer's patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 38. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00038>.

Cotelli, M., Manenti, R., Paternico, D., Cosseddu, M., Brambilla, M., Petesi, M., Premi, E., Gasparotti, R., Zanetti, O., Padovani, A., Borroni, B. (2016). Grey Matter Density Predicts the Improvement of Naming Abilities After tDCS Intervention in Agrammatic Variant of Primary Progressive Aphasia. *Brain Topogr*, 29, 738-751. <https://doi.org/10.1007/s10548-016-0494-2>.

Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg, T.S., Carusi, D.A., Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44 (12), 2308-2314. Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9674758>.

Datta, A., Truong, D., Minhas, P., Parra, L., Bikson, M. (2012). Inter-Individual Variation during Transcranial Direct Current Stimulation and Normalization of Dose Using MRI-Derived Computational Models. *Front Psychiatry*, 3,91. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00091>.

Falco, A. D., Cukierman, D. S., Hauser-Davis, R. A., & Rey\*, N. A. (2016). Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova*, 39(1), 63–80. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>.

Ferruci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic – Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S., Priori. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in *Alzheimer disease*. *Neurology*, 71(7), 493 – 498. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000317060.43722.a3>.

Folstein, M. F., Folstein, F.S., Mc Hugh, P.R. (1975). “Mini-Mental State” a Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *Neurology*, 12(3), 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).

Hampel, H., Prvulovic, D., Teipel, S., Jessen, F., Luckhaus, C., Frölich, L. German Task Force on Alzheimer’s Disease (GTF-AD). (2011). The future of Alzheimer’s disease: The next 10 years. *Progress in Neurobiology*, 95(4), 718–728. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.11.008>.

Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 140, 566-572. <https://doi.org/10.1192/bjp.140.6.566>.

Hsu, W.-Y., Ku, Y., Zanto, T. P., & Gazzaley, A. (2015). Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer’s disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, 36(8), 2348–2359. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.016>.

Huynh, R. A., & Mohan C. (2017). Alzheimer’s disease: Biomarkers in the genome, blood, and cerebrospinal fluid. *Frontiers in Neurology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00102>.

Im, J. J., et al (2019). Effects of 6-month at-home transcranial direct current stimulation on cognition and cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*, 12(5), 1222-1228. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.06.003>.

Inagawa, T., Narita, Z., Sugawara, N., Maruo, K., Stickley, Yokoi, Y., Sumiyoshi, T. (2019). A Meta-Analysis of the Effect of Multisession Transcranial Direct Current Stimulation on Cognition in Dementia and Mild Cognitive Impairment. *Clinical EEG and Neuroscience*, 50 (4), 273 - 282. <https://doi.org/10.1177/1550059418800889>.

Jung, Y. J., Kim, J. H., Im, C. H. (2013). COMETS: A MATLAB Toolbox for Simulating Local Electric Fields Generated by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Biomed Eng Lett*, 3, 39-46. <https://doi.org/10.1007/s13534-013-0087-x>.

Khedr, E. M., El Gamal, N. F., El-Fetoh, N. A., Khalifa, H., Ahmed, E. M., Ali, A. M., Karim, A. A. (2014). 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*, 6, 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00275>.

Khedr, E. M., Salama, R. H., Hameed, M. A., Elfetoh, N. A., Seif, P. M. S. (2019). Therapeutic Role of Transcranial Direct Current Stimulation in Alzheimer Disease Patients: Double- Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 33(5) 384 – 394. <https://doi.org/10.1177/1545968319840285>.

Kim, J. H., Kim, D. W., Chang, W. H., Kim, Y H., Kim, K., Im, C. H. (2014). Inconsistent outcomes of transcranial direct current stimulation may originate from anatomical differences among individuals: Electric field simulation using individual MRI data. *Neuroscience Letters*, 564(3), 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.01.054>.

Koenigs, M., Barbey, A. K., Postle, B. R., Grafman, J. (2009). Superior Parietal Cortex Is Critical for the Manipulation of Information in Working Memory. *Journal of Neuroscience*, 29 (47), 14980-14986. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3706-09.2009>.

Labruna, L., Inbar, A. S., Breska, A., Dabit, M., Vanderschelden, B., Nitsche, M. A., Ivry, R. B. (2019). Individual differences in TMS sensitivity influence the efficacy of tDCS in facilitating sensorimotor adaptation. *Brain Stimulation*, 12(4), 992-1000. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.03.008>.

Liu, C. S., Rau, A., Gallagher, D., Rajji, T. K., Lanctôt, K. L., & Herrmann, N. (2017). Using transcranial direct current stimulation to treat symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Disease Management*, 7(5), 317–329. <https://doi.org/10.2217/nmt-2017-0021>

Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Research*, 38(2), 143-162. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90040-v](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90040-v).



Miceli, G., Laudanna, A., Burani, C., Capasso, R. (1994). Batteria per l'analisi dei deficit afasici, BADA. Cepsag, Università Cattolica del Sacro Cuore Policlinico Gemelli, Roma. Retrieved from: <https://www.iris.unisa.it/handle/11386/3828878?mode=full.19#.X8aXx1VKjIU>

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & for the PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ*, 339, b2535–b2535. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>.

Moreno-Duarte, I., Gebodh, N., Schestatsky, P., Guleyupoglu, B., Reato, D., Bikson, M., & Fregni, F. (2014). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Transcranial Pulsed Current Stimulation (tPCS), and Transcranial Random Noise Stimulation (tRNS). *The Stimulated Brain*, 35–59. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404704-4.00002-8>.

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53, 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.

Nitrini, R., & Takada, L. T. (2003). Fisiopatologia da doença de Alzheimer, 143–150.

Opitz, A., Paulus, W., Will, S., Antunes, A., Thielscher, A. (2015). Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*, 109, 140-150. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.033>.

Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 32(1), 3-25. <https://doi.org/10.1080/00335558008248231>.

Rentz, D. M., Amariglio, R. E., Becker, J.A., Frey, M., Olson, L. E., Frishe, K., Carmasin, J., Mayer, J. E., Johnson, K. A., Sperling, R.A. (2011). Face- name associative memory performance is related to amyloid burden in normal elderly. *Neuropsychologia*, 49(9), 2776-2783. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.006>.

Rey, A. (1958). L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses univ. de France. Retrieved from: [https://www.scirp.org/\(S\(vtj3fa45qm1ean45vvffcz55\)\)/reference/referencespapers.aspx?referenceid=1656248](https://www.scirp.org/(S(vtj3fa45qm1ean45vvffcz55))/reference/referencespapers.aspx?referenceid=1656248)

Rey, A., & Osterrieth, P. A. (1993). Translations of excerpts from Andre Rey's Psychological examination of traumatic encephalopathy and P. A. Osterrieth's The Complex Figure Copy Test... *Clinical Neuropsychologist*, 7(1), 4–21. Retrieved from: <https://psycnet.apa.org/record/1993-39859-001>.

Roncero, C., Service, E., Malus, M., Solomon, S., Thiel, A., Probst, S., Chertkow, H. (2017). Dementia patients have reduced anomia following picture naming training and anodal tDCS stimulation. *Brain Stimulation*, 10(2), 491. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.434>.

Rosen, W. G., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 141(11), 1356–1364. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.11.1356>.

Rouleau, I., Salmon, D. P., Butters, N., Kennedy, K. C., McGuire, K. (1992). Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain Cognition*, 18, 70-87. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(92\)90112-y](https://doi.org/10.1016/0278-2626(92)90112-y).

Silveira, J. A. C., Taddei, J. A. A. C., Guerra, P. H., & Nobre, M. R. (2011). Effectiveness of school- based nutrition education interventions to prevent and reduce excessive weight gain in children and adolescents: a systematic review. *Jornal de Pediatria*, 87(5), 382 – 392. <https://doi.org/10.2223/JPED.2123>.

Snodgrass, J. G. & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, 6(2), 174-215. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.6.2.174>.

Suemoto, C. K., Apolinario, D., Nakamura – Palacios, E.M., Lopes, Paraizo Leite, R. E., Sales, M.C., Nitrini, R., Brucki, S. M., Morillo, L. S., Magaldi, R.M., & Fregni F. (2014). Effects of a non-focal plasticity protocol on apathy in moderate alzheimer's disease: A randomized,

double-blind, sham – controlled trial. *Brain Stimulation*, 7(2), 308 – 31.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.10.003>.

Tinetti, M. E., Williams, T. F., Mayewski, R. (1986). Fall Risk Index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *Am J Med*, 80, 429-434. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90717-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90717-5).

Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale*. (3rd). San Antonio, TX, USA: The Psychological Corporation. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.19.2.236>

Wechsler, D. (2008). *Wechsler Adult Intelligence Scale: Technical and interpretive manual*. (4 Ed.) San Antonio, TX, USA: Psychological Corporation. Retrieved from: <https://www.pearsonassessments.com/store/usassessments/en/Store/Professional-Assessments/Cognition-%26-Neuro/Wechsler-Adult-Intelligence-Scale-%7C-Fourth-Edition/p/100000392.html>

Wilson, B., Cockburn, J., Baddeley, A., & Hiorns, R. (1989). The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11(6), 855–870.  
<https://doi.org/10.1080/01688638908400940>.

Woods, S. P., Delis, D. C., Scott, J. C., Kramer, J. H., Holdnack, J. A. (2006). The California Verbal Learning Test – Second Edition: test-retest reliability, practice effects, and reliable change indices for the standard and alternate forms. *Arch Clin Neuropsychol*, 21, 413–20.  
<https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.06.002>.

Yang, H. D., Kim, D. H., Lee, S. B., Young, L. D., & Joannette, Y. (2016). History of Alzheimer’s Disease. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 15(4), 115.  
<https://doi.org/10.12779/dnd.2016.15.4.115>

Yu, X., Li, Y., Wen, H., Zhang, Y., & Tian, X. (2015). Intensity-dependent effects of repetitive anodal transcranial direct current stimulation on learning and memory in a rat model of Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Learning and Memory*, 123, 168–178.  
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.06.003>.

Zhao, H., Qiao, L., Fan, D., Zhang, S., Turel, O., Li, Y., Li, J., Xue, G., Chen, A., & He, Q. (2017). Modulation of brain activity with noninvasive transcranial direct current stimulation (TDCS): Clinical applications and safety concerns. *Frontiers in Psychology*, 8, 685. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00685>.

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Wanessa Kallyne Nascimento – 25%

Maria Eduarda Bezerra Sales Queiroz – 12,5%

Larissa Pereira Costa – 12,5%

Eliane Araújo de Oliveira – 12,5%

Bernadino Fernández-Calvo – 12,5%

Suellen Marinho Andrade – 25%