

A NEUROESTIMULAÇÃO NÃO INVASIVA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: ESTADO DA ARTE

Ana Luísa Aparecida Pereira¹

Mariana Silva de Almeida²

Evaldo Cardoso Gomes³

RESUMO

Introdução: O aumento da expectativa de vida da gera desafios acerca das doenças neurodegenerativas. Sob essa perspectiva, novos tratamentos para Doença de Alzheimer se tornam necessários, sobretudo aqueles menos invasivos e com maior facilidade de implementação das terapêuticas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica, utilizando-se as bases de dados ScienceDirect e Google Acadêmico e Pubmed. Foram pesquisados os termos “Alzheimer’s”, “neuroplasticity” e “neurostimulation” utilizando o operador booleano “AND” e as métricas de data de publicação entre 2020 e 2022, e artigos de acesso aberto em português, inglês e espanhol. **Resultados e discussão:** A estimulação transcraniana por corrente contínua se trata de uma aplicação de corrente contínua no couro cabeludo, que hiperpolariza o potencial de membrana de repouso dos neurônios, reduzindo a capacidade de desencadear um potencial de ação na área alvo do cérebro. A estimulação magnética transcraniana é uma tecnologia que se utiliza de pulsos magnéticos em áreas cerebrais específicas para promover a estimulação dessas regiões. A acupuntura é uma técnica milenar que utiliza a estimulação dos denominados acupontos, visando o estímulo reflexo de uma área sobre a outra. Apesar das relações entre a melhora clínica dos pacientes e a acupuntura ainda serem investigadas, diversos pacientes tem se beneficiado dessa técnica. A estimulação transcraniana por corrente contínua, a estimulação magnética transcraniana e a acupuntura são as terapias atuais capazes de retardar o avanço da doença e até mesmo possibilitar a neuroplasticidade nesses pacientes.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Plasticidade Neuronal; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Estimulação Magnética Transcraniana; Acupuntura.

¹ E-mail: analuisa.ap.pereira@gmail.com, Acadêmica de Medicina, 6º período, no Centro Universitário Atenas;

² E-mail: marialmeida.0997@gmail.com, Acadêmica de Medicina, 6º período no Centro Universitário Atenas;

ABSTRACT

Introduction: *The increase in life expectancy of the population brings with it challenges regarding neurodegenerative diseases. From this perspective, new treatments for Alzheimer's Disease become necessary, especially those that are less invasive and easier to implement.*

Methods: *This is a literature review, using the ScienceDirect and Google Scholar and Pubmed databases. The terms “Alzheimer’s”, “neuroplasticity” and “neurostimulation” were searched using the Boolean operator “AND” and publication date metrics between 2020 and 2022, and open access articles in Portuguese, English and Spanish.*

Results and discussion: *Transcranial direct current stimulation is an application of direct current to the scalp, which hyperpolarizes the resting membrane potential of neurons, reducing the ability to trigger an action potential in the target area of the brain. Transcranial magnetic stimulation is a technology that uses magnetic pulses in specific brain areas to promote stimulation of these regions. Acupuncture is an ancient technique that uses the stimulation of so-called acupoints, aiming at the reflex stimulation of one area over another. Although the relationship between the clinical improvement of patients and acupuncture is still being investigated, several patients have benefited from this technique. Transcranial direct current stimulation, transcranial magnetic stimulation and acupuncture are the current therapies capable of delaying the progression of the disease and even enabling neuroplasticity in these patients.*

Keywords: Alzheimer Disease; Neuronal Plasticity; Transcranial Direct Current Stimulation; Transcranial Magnetic Stimulation; Acupuncture.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer é neurodegenerativa e multifatorial, sendo que as hipóteses etiológicas mais aceitas são a metálica, colinérgica, diabetes Mellitus Tipo 3, glutamatérgica e emaranhados neurofibrilares. Com a evolução da Doença de Alzheimer acontece uma hiperfosforilação da proteína tau, gerando uma resposta inflamatória excessiva do SNC, sendo essa resposta desencadeada pela micróglia e neutrófilos. Ambas células liberam citocinas, as quais estimulam o astrócito a produzirem maiores quantidades de β -amilóide 42 ($A\beta_{42}$) e formação e acúmulo de placas senis. Como efeito final dessa fisiopatologia, ocorre a morte das células nervosas e a diminuição das funções cognitivas, pois tal acúmulo pode atingir diversas

partes do encéfalo, por exemplo neocórtex, amígdala, núcleo basal e núcleos monoaminérgicos do tronco cerebral.

Para diagnosticar a DA ainda não existe nenhum exame específico, sendo um diagnóstico clínico, estabelecido através de uma consulta que busque analisar a histórica família e médica do paciente e, ainda, com uma boa relação entre o médico e o familiar para que possa ser investigado sobre os sintomas do paciente. Ademais, com o objetivo de procurar os possíveis diagnósticos diferenciais podem ser realizados testes sorológicos, exames laboratoriais e de imagem. Além disso, existem os critérios de diagnósticos estabelecidos pelo Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) e as diretrizes propostas pelo National Institute for Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). É importante ressaltar também que o quadro clínico da doença normalmente se inicia por uma perda da memória episódica e déficit em aprendizagem de novas informações, sendo que pode ser um quadro clínico variado, porém é sempre progressivo (RODRIGUES, 2019).

A doença de Alzheimer apresenta-se de forma mais concentrada na população idosa, segundo Pancholi (2021), 900 milhões de pessoas passarão dos 60 anos em 2050 e, ainda, cerca de 7,5 milhões de pessoas serão acometidas pela DA ou por algum problema associado às demências em geral até 2030. Essa progressão da epidemiologia preocupa a sociedade científica e estimula a busca por tratamentos eficazes de neuroestimulação não invasivos, com a finalidade de estimular a neuroplasticidade cerebral. A neuroplasticidade significa a capacidade do cérebro de sofrer a modificação de redes celulares neurais (HOHL, 2020). Em casos de indivíduos adultos a neuroplasticidade está relacionada com a neurogênese, podendo ser demonstrada em neuroimagem através da observação do aumento do volume da substância cinzenta, da integridade funcional da substância branca e do fluxo sanguíneo cerebral ou do metabolismo da glicose, o que se associa com uma maior conectividade funcional do cérebro (SMITH, 2022). O presente estudo se trata de uma revisão bibliográfica sobre os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua, a estimulação magnética transcraniana e a acupuntura na DA.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica, utilizando-se as bases de dados ScienceDirect e Google Acadêmico e Pubmed. Foram pesquisados os termos “Alzheimer’s”, “neuroplasticity” e “neuroestimulation” utilizando o operador booleano “AND” e as métricas de data de publicação entre 2020 e 2022, e artigos de acesso aberto em português, inglês e espanhol. Foram obtidos 272 resultados no Google Acadêmico, 2 na plataforma PubMed e outros 23 na Science Direct. Os resumos dos artigos obtidos foram lidos, e foram selecionados os 35 artigos que mais se adequaram ao tema da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estimulação transcraniana por corrente contínua pode ser definida como a aplicação de corrente contínua no couro cabeludo, por isso é considerada uma técnica não invasiva (LIU et al., 2021). Nesse método, é usado dois eletrodos estimulantes, o anódico que desloca o potencial da membrana de repouso em direção ao seu limiar de disparo, despolarizando a membrana e o catódico, que hiperpolariza o potencial de membrana de repouso dos neurônios, reduzindo a capacidade de desencadear um potencial de ação na área alvo do cérebro (SANCHES et al., 2021). Sabe-se que a estimulação transcraniana por corrente contínua é capaz de promover a neuroplasticidade por meio da excitabilidade cortical, atuando em funções cognitivas de acordo com a localidade do estímulo (RODRIGUES, 2019).

Apesar da estimulação transcraniana por corrente contínua apresentar alguns resultados promissores nas pesquisas, ainda não é utilizado clinicamente, pois não existem demonstrações científicas generalizadas sobre a modulação do fluxo de corrente. Atualmente, não existe um mapeamento direto entre as correntes difusas fornecidas pela estimulação transcraniana, seu impacto fisiológico no cérebro e as consequências comportamentais resultantes da estimulação (LEE et al., 2021).

Segundo Liu et al. (2021), foram realizadas 21 pesquisas com base em um estudo randomizado, a fim de analisar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) no desenvolvimento da doença de Alzheimer e na Deficiência Cognitiva leve. Para seleção dos participantes foram efetivados critérios de inclusão e exclusão com o objetivo de

padronizar o grupo de pesquisa. As pessoas que se submeteram ao estudo passaram por uma avaliação cognitiva, inventário Neuropsiquiátrico (NPI), a prática de exercício físico aeróbico e os ensaios de biomarcadores que são considerados tratamentos típicos não invasivos para tratar DA correlacionados com ETCC. O principal resultado da pesquisa foi que o exercício físico e o ETCC podem melhorar as funções cognitivas nas populações com DA e deficiência cognitiva leve. Isso foi demonstrado, uma vez que a prática de atividade física aumenta a excitabilidade cortical e a estimulação transcraniana por corrente contínua é mais eficaz nos neurônios ativos, por facilitar a potenciação de longa duração, que é mecanismo biológico da formação de memória de longo prazo.

Rodrigues (2019), realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo cego, com o objetivo de analisar se o tratamento com estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), é segura e se resulta em poucos efeitos adversos. Para seleção dos participantes foram efetivados critérios de inclusão e exclusão com o objetivo de padronizar o grupo de pesquisa, sendo que foram selecionadas 20 pessoas com diagnóstico de DA e foram divididos em 3 grupos. O principal resultado da pesquisa foi que houve uma melhora em relação à atenção sustentada e à velocidade de processamento dos pacientes que receberam a ETCC ativa e a intervenção cognitiva (IC) em relação ao grupo que recebeu ETCC sham e IC placebo. Ainda, sobre os efeitos colaterais, os pacientes foram questionados após a terapia, sendo que a maioria relata sintomas leves de coceira, vermelhidão na pele, formigamento e queimação. Apesar disso, não foi evidenciado de forma generalizada os benefícios da ETCC, sendo necessários mais estudos com maior número amostral e com uma padronização de protocolo da ETCC.

Segundo PANCHOLI et al. (2021), um dos desafios de padronizar o protocolo para a terapia com ETCC é a necessidade de uma abordagem individualizada, já que a distribuição do campo elétrico varia de acordo com a anatomia cerebral e a com a fisiologia do tecido. Dessa forma, para atingir um protocolo de ETCC as seguintes perguntas devem ser respondidas: como simular um modelo de tratamento personalizado, como interpretar a distribuição do campo elétrico e quais os parâmetros devem ser considerados para o estudo de simulação.

A estimulação magnética transcraniana é uma tecnologia que se utiliza de pulsos magnéticos em áreas cerebrais específicas para promover a estimulação dessas regiões (WANG et al, 2019). O aparelho é posicionado na região dorsolateral do córtex pré frontal

(GUNN,GROBELNA, 2021), onde tem a possibilidade de penetrar entre 2 a 3 centímetros (SHOW, THAT, SUNDMAN, 2020).

O protocolo clínico mais utilizado baseia-se na aplicação do estímulo em alta frequência (≥ 10 Hz) (CHU et al 2020), por no mínimo 20 minutos e no máximo 40, em um período que varia de 2 a 5 semanas (GUNN,GROBELNA, 2021). Chu et al (2020) encontraram como efeitos mais comuns o aumento da fluência, melhor evocação da memória recente e da memória de trabalho, além da melhoria das funções executivas.

Wang et. al. (2019) realizaram meta-análise de 10 artigos acerca da estimulação magnética transcraniana (TMS) e concluíram que o protocolo de mais de 10 sessões de estimulação em múltiplas áreas, através de 20 Hz foi a estratégia que obteve melhores resultados, comparado ao uso de 10 e 1 Hz e um número menor de sessões. Foi possível melhorar significativamente a cognição dos pacientes no estágio inicial a moderado da Doença de Alzheimer, utilizando-se como parâmetro mini exame de estado mental.

Chou et. al. (2020) realizaram meta-análise de 13 artigos relacionados a TMS, onde foi possível verificar essa terapêutica como promissora na melhora cognitiva dos pacientes com Alzheimer. Concluiu-se que a alta frequência foi capaz de obter melhores resultados, e que os resultados da terapia persistem por 12 semanas. O parâmetros utilizados para medir a melhora dos indivíduos foram o mini exame de estado mental, a subescala cognitiva na escala de avaliação de doenças de Alzheimer (ADAS-Cog), o teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RAVLT), o Teste Comportamental de Memória de Rivermead (RBMT), e uma análise dos déficits na afasia, reconhecimento nome-cor, associação nome-imagem, associação nome-objeto, testes motores, de cognição e memória.

Chu et. al. (2020) compararam estudos relacionados a estimulação magnética transcraniana e a estimulação transcraniana por corrente contínua, utilizado como parâmetro o mini exame de estado mental. O resultado encontrado mostrou a superioridade da estimulação magnética transcraniana de alta frequência na cognição global dos pacientes, quando comparados à estimulação transcraniana por corrente contínua.

A acupuntura é uma técnica milenar que utiliza a estimulação dos denominados acupontos, visando o estímulo reflexo de uma área sobre a outra (ZHU et al, 2015). Si et al.

afirmam que a acupuntura se baseia na neuromodulação externa para alcançar um efeito modulatório cerebral. Apesar das relação entre a melhora clínica dos pacientes e a acupuntura ainda serem investigadas, diversos pacientes tem se beneficiado dessa técnica (Khan et al, 2022).

Siet al. (2021) realizaram estudo com 20 pacientes previamente hígidos, sem histórico de doenças neurológicas e realização de sessões de acupuntura. Durante a sessão de acupuntura, os pacientes foram submetidos a espectrografia funcional de infravermelho próximo, onde foi percebido a larga ativação do córtex pré-frontal e o córtex motor. Essa ativação pode ser positiva para os pacientes portadores da doença de Alzheimer, como comprovado por Khan et al. (2021), que realizaram um estudo caso controle com 11 paciente saudáveis e 11 pacientes com comprometimento cognitivo leve. Após 12 semanas de tratamento, com 24 sessões de acupuntura, o grupo de pacientes com comprometimento cognitivo leve obteve melhora nos resultados da espectrografia funcional de infravermelho próximo se equiparam aos dos pacientes saudáveis, mostrando que essas áreas foram ativadas durante as sessões e que houve neuroplasticidade relacionada.

CONCLUSÃO

Destarte, é possível concluir que a estimulação magnética transcraniana apresenta resultados superiores a estimulação transcraniana por corrente contínua. Além disso, a acupuntura aparenta ser uma técnica promissora, necessitando-se de estudos com maior amostragem de pacientes. Os possíveis benefícios dessas técnicas quando aliadas a atividades físicas podem apresentar resultados promissores.

REFERÊNCIAS

BRIAND, M.-M. et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Disorders of Consciousness. **Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropsychiatric Disorders**, p. 635-651, 2021.

CAMACHO-CONDE, Jose Antonio et al. Brain stimulation: a therapeutic approach for the treatment of neurological disorders. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 28, n. 1, p. 5-18, 2022.

CHOU, Ying-hui; THAT, Viet Ton; SUNDMAN, Mark. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Neurobiology of aging**, v. 86, p. 1-10, 2020.

CHU, Che-Sheng et al. Cognitive effects and acceptability of non-invasive brain stimulation on Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a component network meta-analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 92, n. 2, p. 195-203, 2021.

CUYPERS, Koen; MARSMAN, Anouk. Transcranial magnetic stimulation and magnetic resonance spectroscopy: Opportunities for a bimodal approach in human neuroscience. **Neuroimage**, v. 224, p. 117394, 2021.

DENISON, Tim; MORRELL, Martha J. Neuromodulation in 2035: the Neurology Future Forecasting Series. **Neurology**, v. 98, n. 2, p. 65-72, 2022.

FARNAD, Leila et al. Exploring and optimizing the neuroplastic effects of anodal transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex of older humans. **Brain Stimulation**, v. 14, n. 3, p. 622-634, 2021.

GIAMMALVA, Giuseppe Roberto et al. Focused ultrasound in neuroscience. State of the art and future perspectives. **Brain Sciences**, v. 11, n. 1, p. 84, 2021.

GONSALVEZ, Irene et al. Neurostimulation for the treatment of functional neurological disorder: A systematic review. **Epilepsy & Behavior Reports**, v. 16, p. 100501, 2021.

GUNN, Holly; GROBELNA, Aleksandra. Neuromodulation Technologies for the Treatment of Alzheimer Disease. **Canadian Journal of Health Technologies**, v. 1, n. 9, 2021.

HOHL, Rodrigo. O cérebro aprendiz: neuroplasticidade e educação. n.50. ed. **Psicologia da Saúde**: [s. n.], 2020.

KHAN, MN Afzal et al. Acupuncture enhances brain function in patients with mild cognitive impairment: evidence from a functional-near infrared spectroscopy study. **Neural regeneration research**, v. 17, n. 8, p. 1850, 2022.

KIM, Hyun-Chul et al. Transcranial focused ultrasound modulates cortical and thalamic motor activity in awake sheep. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-16, 2021.

KORTTEENNIEMI, Aaron. Safety and metabolic effects of transcranial electrical stimulation. 2021.

LASAPONARA, Stefano et al. A scoping review of cognitive training in neurodegenerative diseases via computerized and virtual reality tools: What we know so far. **Brain Sciences**, v. 11, n. 5, p. 528, 2021.

LEE, J. S. A.; BESTMANN, S.; EVANS, C. A Future of Current Flow Modelling for Transcranial Electrical Stimulation?. **Current Behavioral Neuroscience Reports**, p. 1-10, 2021.

LISSEMORE, Jennifer I. et al. Insights into aging using transcranial magnetic stimulation. **Factors Affecting Neurological Aging**, p. 337-348, 2021.

LIU, Celina S. et al. Exercise priming with transcranial direct current stimulation: a study protocol for a randomized, parallel-design, sham-controlled trial in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **BMC geriatrics**, v. 21, n. 1, p. 1-12, 2021.

MANSOURI, Amirsalar. Detecting Changes in Neurological Status Using Electroencephalography Signals. 2021.

MARSON, Fabio; LASAPONARA, Stefano; CAVALLO, Marco. A scoping review of neuromodulation techniques in neurodegenerative diseases: A useful tool for clinical practice?. **Medicina**, v. 57, n. 3, p. 215, 2021.

MARUFA, Siti Ainun et al. Neuromodulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on neural plasticity and motor functions in rats with an incomplete spinal cord injury: A preliminary study. **Plos one**, v. 16, n. 6, p. e0252965, 2021.

MUNOZ, F. et al. Long term study of motivational and cognitive effects of low-intensity focused ultrasound neuromodulation in the dorsal striatum of nonhuman primates. **Brain Stimulation**, v. 15, n. 2, p. 360-372, 2022.

PANCHOLI, Utkarsh; VIJAY, Dave. Quantification of electric field strength of tDCS in Alzheimer's and mild cognitive impairment patients. **International Journal of Advanced Technology and Engineering Exploration**, v. 8, n. 82, p. 1168, 2021.

RODRIGUES, Petra Maria da Cruz Ribeiro e. **Eficácia da neuroestimulação e terapia cognitiva na modulação da atenção na Doença de Alzheimer**. 2019. Dissertação (Pós-graduação em neurociência cognitiva e comportamento) - Universidade Federal da Paraíba, [S. l.], 2019.

SANCHES, Clara et al. Past, present, and future of non-invasive brain stimulation approaches to treat cognitive impairment in neurodegenerative diseases: Time for a comprehensive critical review. **Frontiers in Aging Neuroscience**, p. 378, 2021.

SIEGERT, Anna; DIEDRICH, Lukas; ANTAL, Andrea. New Methods, Old Brains—A Systematic Review on the Effects of tDCS on the Cognition of Elderly People. **Frontiers in Human Neuroscience**, p. 622, 2021.

ŠIMKO, Patrik et al. Cognitive aftereffects of acute tDCS coupled with cognitive training: An fMRI study in healthy seniors. **Neural plasticity**, v. 2021, 2021.

S. SMITH, Gwenn. Aging and neuroplasticity. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, [s. l.], 1 abr. 2022.

STEFANOVSKI, Leon et al. Bridging Scales in Alzheimer's Disease: Biological Framework for Brain Simulation With The Virtual Brain. **Frontiers in Neuroinformatics**, v. 15, p. 9, 2021.

SUBRAMANIAM, Saravanan; BLAKE, David T.; CONSTANTINIDIS, Christos. Cholinergic Deep Brain Stimulation for Memory and Cognitive Disorders. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 83, n. 2, p. 491-503, 2021.

SUI, Yanan et al. Deep brain stimulation initiative: toward innovative technology, new disease indications, and approaches to current and future clinical challenges in neuromodulation therapy. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 1706, 2021.

TURCO, Claudia V.; NELSON, Aimee J. Transcranial magnetic stimulation to assess exercise-induced neuroplasticity. **Frontiers in Neuroergonomics**, v. 2, p. 17, 2021.

WANG, Xin et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for cognitive impairment in Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Neurology**, v. 267, n. 3, p. 791-801, 2020.

YANG, Dalin; SHIN, Yong-Il; HONG, Keum-Shik. Systemic review on transcranial electrical stimulation parameters and EEG/fNIRS features for brain diseases. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, p. 274, 2021.

ZHONG, Gangliang; YANG, Zhengyi; JIANG, Tianzi. Precise Modulation Strategies for Transcranial Magnetic Stimulation: Advances and Future Directions. **Neuroscience Bulletin**, v. 37, n. 12, p. 1718-1734, 2021.