EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS NÃO MOTORES NA DOENÇA DE HUNTINGTON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

EFFICACY OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION IN THE TREATMENT OF NON-MOTOR SYMPTOMS OF HUNTINGTON'S DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW

Matheus Gomes Ferreira[1], Paloma Layonara Vieira Viana[1], Yasmin Carvalho da Silva Milanêz[1], Ana Raquel Batista de Carvalho[2], Denise Maria Meneses Cury Portela[2], Sandra Tuany Alves de Morais[2]

[1] Acadêmico(a) do curso de Medicina do Afya Centro Universitário UNINOVAFAPI.

[2] Professora do curso de Medicina do Afya Centro Universitário UNINOVAFAPI. E-mail: Sandra.tuany@afya.com .br

Eixo Temático: Eixo 01 - Saúde

RESUMO

Introdução: A Doença de Huntington (DH) é uma condição neurodegenerativa hereditária caracterizada por alterações motoras, comprometimento cognitivo e sintomas psiquiátricos. Entre os sintomas não motores, destacam-se déficits cognitivos, apatia e depressão, que impactam significativamente a qualidade de vida. Nesse contexto, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem sido investigada como uma possível estratégia terapêutica para modular a atividade cortical e reduzir esses sintomas. **Objetivo:** Revisar criticamente a literatura sobre a eficácia da ETCC na melhora dos sintomas não motores em indivíduos com DH, identificando protocolos, desfechos e evidências de benefício clínico. **Métodos:** Foi realizada busca sistematizada nas bases MEDLINE, EMBASE, Cochrane e Web of Science, utilizando os descritores "Huntington's disease", "transcranial direct current stimulation" e "mood disorder". Foram incluídos estudos que avaliaram efeitos da ETCC em desfechos cognitivos, emocionais ou psiquiátricos em pacientes com DH. A extração de dados e a avaliação metodológica foram feitas por dois revisores independentes. **Resultados:** Foram identificados 61 estudos, com 36 após remoção de duplicatas. Após triagem, 8 artigos foram avaliados na íntegra e 4 incluídos. Os resultados indicam que a ETCC, principalmente no córtex pré-frontal, apresenta efeitos positivos sobre funções cognitivas, como memória de trabalho e velocidade de processamento, além de melhora em sintomas afetivos, como apatia e depressão. **Conclusão:** A ETCC demonstra potencial como intervenção não farmacológica para sintomas não motores da DH, especialmente os afetivos e comportamentais. Contudo, os estudos são limitados e heterogêneos, sendo necessárias pesquisas mais robustas para confirmar sua eficácia e segurança.

Palavras-chave: Doença de Huntington. Neuromodulação Não Invasiva. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.

ABSTRACT

Introduction: Huntington's disease (HD) is a hereditary neurodegenerative condition characterized by motor alterations, cognitive impairment, and psychiatric symptoms. Among the non-motor symptoms, cognitive deficits, apathy, and depression stand out, significantly impacting quality of life. In this context, transcranial direct current stimulation (tDCS) has been investigated as a possible therapeutic strategy to modulate cortical activity and reduce these symptoms. **Objective:** To critically review the literature on the efficacy of tDCS in improving non-motor symptoms in individuals with HD, identifying protocols, outcomes, and evidence of clinical benefit. **Methods:** A systematic search was conducted in the MEDLINE, EMBASE, Cochrane, and Web of Science databases using the descriptors "Huntington's disease", "transcranial direct current stimulation", and "mood disorder". Studies evaluating the effects of tDCS on cognitive, emotional, or psychiatric outcomes in HD patients were included. Data extraction and methodological evaluation were performed by two independent reviewers. **Results:** Sixty-one studies were identified, of which 36 remained after duplicate removal. After screening, 8 articles were fully evaluated and 4 were included. Results indicated that tDCS, mainly over the prefrontal cortex, had positive effects on cognitive functions such as working memory and processing speed, as well as improving affective symptoms such as apathy and depression. **Conclusion:** tDCS shows potential as a non-pharmacological intervention for non-motor symptoms of HD, especially affective and behavioral symptoms. However, studies are limited and heterogeneous, and more robust research is needed to confirm its efficacy and safety.

Keywords: Huntington's Disease. Non-invasive Neuromodulation. Transcranial Direct Current Stimulation.

INTRODUÇÃO

A Doença de Huntington (DH) caracteriza-se como uma enfermidade genética de evolução progressiva, marcada por degeneração neuronal, de caráter autossômico dominante, causada por uma expansão da repetição do trinucleotídeo CAG (poliglutamina) no gene da huntingtina (HTT), localizado no cromossomo 4p16[1]. Essa patologia é marcada por progressiva disfunção motora, declínio cognitivo e alterações psiquiátricas[2]. Nos estágios iniciais observam-se movimentos involuntários discretos, comprometimento leve das funções executivas e sintomas depressivos; com a evolução do quadro, o paciente pode apresentar comprometimento da fala, alterações na deglutição e redução progressiva da autonomia[3].

A DH é considerada rara e ainda sem cura, com prevalência aproximada de 5 a 10 casos a cada 100 mil habitantes em grande parte da Europa, América do Norte, América do Sul e Austrália, manifestando-se mais comumente entre os 35 e 50 anos[4]. Os tratamentos disponíveis focam-se na gestão dos sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos: a coreia é manejada com inibidores do VMAT2 e antipsicóticos[5]; irritabilidade e depressão são tratadas com inibidores seletivos da recaptação da serotonina[6]. Em paralelo, investigam-se terapias gênicas e abordagens de neuroproteção, modulação da autofagia e transplante de células-tronco[4,7].

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem despertado interesse crescente em diversas condições neurológicas, com revisões indicando benefícios quando associada a

outras intervenções[8]. É técnica de fácil aplicação e perfil de segurança favorável, com efeitos colaterais leves (formigamento, cefaleia, prurido), permitindo uso mesmo em pacientes idosos ou polimedicados[11]. A estimulação anódica do cerebelo pode reduzir manifestações motoras, sobretudo a distonia, enquanto a ETCC sobre áreas pré-frontais associa-se a repercussões positivas em funções cognitivas e comportamentais[9]; em ensaio randomizado, a ETCC anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (1,5 mA, 15 min), associada a tarefas de memória operacional, resultou em melhora significativa de desempenho versus placebo[10]. Diante do crescente interesse pela neuromodulação não invasiva no manejo de doenças neurodegenerativas[12], o objetivo deste estudo é avaliar a eficácia da ETCC no manejo de sintomas não motores em indivíduos com DH.

MÉTODO

Trata-se de revisão sistemática da literatura, com síntese qualitativa dos achados, conduzida conforme as recomendações da Cochrane Collaboration e reportada segundo o modelo PRISMA. A busca foi realizada nas bases Medline/PubMed, BVS, Cochrane, Lilacs, Web of Science e Embase, em janeiro de 2026, com descritores DeCS, MeSH e EMTREE combinados por operadores booleanos; a estratégia principal foi "transcranial direct current stimulation" AND "Huntington disease" AND "mood disorder".

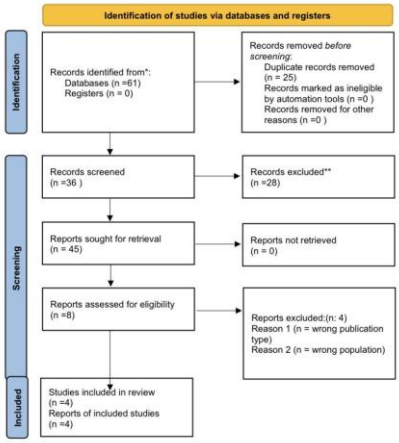
A revisão foi estruturada segundo o modelo PICO (paciente: indivíduos com DH; intervenção: ETCC/tACS; comparador: tratamento convencional; desfecho: melhora de sintomas não motores), orientando a questão: o uso da ETCC é eficaz quando combinado a tratamentos conservadores na redução dos sintomas não motores da DH? Foram incluídos estudos sobre aplicação da ETCC em indivíduos com DH, isolada ou combinada a outras intervenções, abordando sintomas não motores, em texto completo, em inglês, português ou espanhol, sem restrição de ano; foram excluídos estudos sobre outras doenças neurodegenerativas ou restritos a sintomas motores.

A seleção seguiu dupla cegagem, com dois revisores independentes triando títulos/resumos e, em seguida, textos completos, com divergências resolvidas por consenso. Extraíram-se dados de autores, ano, país, desenho, amostra, protocolo de estimulação (intensidade, duração, local) e resultados. O risco de viés foi avaliado com a ferramenta Risk of Bias 2 (Cochrane), em sete domínios metodológicos, classificados como baixo, moderado, sério ou crítico, por dois revisores.

RESULTADOS

A busca identificou 61 registros. Após remoção de 25 duplicatas, 36 estudos foram triados por título e resumo, dos quais 28 foram excluídos; 8 artigos foram avaliados em texto completo e 4 excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, restando 4 estudos incluídos na revisão (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos conforme as diretrizes do PRISMA.



Fonte: elaborado pelos autores (2026).

A revisão dos estudos selecionados indica que a ETCC é uma intervenção promissora e segura para a modulação de sintomas não motores na DH, com efeitos documentados principalmente na função cognitiva e no estado afetivo. Observou-se predomínio de protocolos direcionados ao córtex pré-frontal, com correntes variando entre 1,5 mA e 2 mA, sem consenso ainda estabelecido quanto à dosagem ideal para esse perfil clínico.

No campo cognitivo, os estudos de José e Eddy[12,10] priorizaram o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) e, com instrumentos como o teste n-back e o Stroop, observaram melhora significativa na velocidade de processamento e na memória operacional — achado relevante, já que o comprometimento executivo é marcador precoce do declínio funcional na DH. A esfera neuropsiquiátrica recebeu maior atenção nos ensaios de Davis[13,14], que direcionaram a estimulação ao córtex pré-frontal medial (mPFC) e, avaliando a Escala de Apatia (AES-C) e tarefas de motivação, buscaram enfrentar a apatia e a anedonia, sintomas resistentes ao tratamento farmacológico convencional na DH.

Em termos de segurança, os eventos adversos relatados restringiram-se a sintomas sensoriais leves e transitórios (prurido, formigamento no local dos eletrodos), sem intercorrências graves ou abandonos por desconforto, reforçando a ETCC como ferramenta de baixo risco. A avaliação da qualidade metodológica (Robvis RoB 2.0) evidenciou predomínio de risco de viés moderado,

associado à ausência de randomização, a fatores de confusão e à heterogeneidade dos protocolos entre os estudos incluídos.

Mecanisticamente, a evidência mais robusta concentra-se na melhora da memória de trabalho com estimulação anodal sobre o CPFDL[10], atribuída à facilitação da potenciação de longa duração e ao aumento da taxa de disparo neuronal local, com superioridade da estimulação "online" (pareada a treino cognitivo)[12]. Estudos com tACS sobre o mPFC evidenciaram aumento da excitabilidade cortical e influência sobre circuitos de motivação e recompensa, embora pacientes com DH tenham apresentado respostas neurofisiológicas mais discretas que controles saudáveis, possivelmente pelo comprometimento estrutural dos circuitos corticoestriatais[13,14], com efeitos predominantemente neurofisiológicos e sem repercussões clínicas imediatas robustas[13]. Isso sugere ação inicial em nível subclínico, sendo necessário maior tempo de intervenção para benefício clínico traduzível; adicionalmente, pacientes com maior comprometimento motor parecem apresentar respostas cognitivas mais acentuadas à ETCC, possivelmente por mecanismos compensatórios corticais[12].

CONCLUSÃO

A presente revisão permite concluir que a ETCC se configura como estratégia terapêutica promissora, segura e tecnicamente viável para o manejo dos sintomas não motores na DH. A estimulação anodal sobre o CPFDL promove benefícios na memória de trabalho e nas funções executivas, sobretudo quando associada ao treinamento cognitivo, favorecendo a plasticidade neural dependente de atividade; adicionalmente, a neuromodulação não invasiva demonstrou efeitos positivos sobre sintomas afetivos, como depressão e apatia, frequentemente presentes antes do declínio motor mais acentuado.

A técnica confirmou-se de baixo risco, com efeitos adversos mínimos e transitórios, favorecendo sua aplicação em pacientes polimedicados; evidências sugerem respostas cognitivas mais expressivas em indivíduos com maior comprometimento motor. Apesar dos resultados encorajadores, a literatura evidencia limitações quanto à raridade da DH, ao reduzido número de estudos e à heterogeneidade dos protocolos, ressaltando a necessidade de pesquisas com amostras maiores e acompanhamento em longo prazo. Assim, a ETCC consolida-se como ferramenta relevante de neuroplasticidade, direcionada a uma dimensão frequentemente subtratada da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jiang A, et al. From Pathogenesis to Therapeutics: A Review of 150 Years of Huntington's Disease Research. Int J Mol Sci. 2023;24(16):13021.

2. Kim A, et al. New Avenues for the Treatment of Huntington's Disease. Int J Mol Sci. 2021;22(16):8363.

3. Medina A, et al. Prevalence and Incidence of Huntington's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Mov Disord. 2022;37(12).

4. Tong H, et al. Huntington's Disease: Complex Pathogenesis and Therapeutic Strategies. Int J Mol Sci. 2024;25(7):3845-3845.

5. García-González X, et al. Pharmacogenetics in the Treatment of Huntington's Disease: Review and Future Perspectives. J Pers Med. 2023;13(3):385.

6. Andriessen RL, et al. Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Huntington's Disease: A Systematic Review. Mov Disord Clin Pract. 2025;12(4):418-431.

7. Vega AJ, et al. Overview of Huntington's Disease and Emerging Treatment Strategies: A Narrative Review. Cureus. 2025;17(12):e98243.

8. Nguyen TXD, Mai PT, Chang YJ, Hsieh TH. Effects of transcranial direct current stimulation alone and in combination with rehabilitation therapies on gait and balance among individuals with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. J Neuroeng Rehabil. 2024;21(1):27.

9. Bocci T, Baloscio D, Ferrucci R, Sartucci F, Priori A. Cerebellar Direct Current Stimulation (ctDCS) in the Treatment of Huntington's Disease: A Pilot Study and a Short Review of the Literature. Front Neurol. 2020;11:614717.

10. Eddy CM, Shapiro K, Clouter A, Hansen PC, Rickards HE. Transcranial direct current stimulation can enhance working memory in Huntington's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2017;77:75-82.

11. Sun Y, et al. Non-invasive brain stimulation for treating post-stroke depression: A network meta-analysis. Int J Geriatr Psychiatry. 2023;38(6):e5941.

12. Jose L, et al. Non-Invasive Neuromodulation Methods to Alleviate Symptoms of Huntington's Disease: A Systematic Review of the Literature. J Clin Med. 2023;12(5):2002.

13. Davis MC, Fitzgerald PB, Bailey NW, Sullivan C, Stout JC, Hill AT, Hoy KE. Effects of medial prefrontal transcranial alternating current stimulation on neural activity and connectivity in people with Huntington's disease and neurotypical controls. Brain Res. 2023;1811:148379.

14. Davis MC, Hill AT, Fitzgerald PB, Bailey NW, Sullivan C, Stout JC, Hoy KE. Medial prefrontal transcranial alternating current stimulation for apathy in Huntington's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2023;126:110776.