

Efeitos do Neurofeedback em Transtornos Neurocognitivos e Psiquiátricos em Adultos Tratados Cirurgicamente por Tumor Cerebral

Neurofeedback Effects in Neurocognitive and Psychiatric Disorders in Adults Surgically Treated for Brain Tumor

Willian Costa Baia Junior¹

Moisés Ricardo da Silva²

Daniel Santos Sousa³

Marcelo Neves Linhares³

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia do neurofeedback na melhora de distúrbios neurocognitivos e psiquiátricos em adultos tratados cirurgicamente de tumor cerebral. **Métodos:** Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo para investigar melhora do funcionamento neurocognitivo e psiquiátrico com neurofeedback em adultos que receberam tratamento cirúrgico para um tumor cerebral. Trinta e sete sobreviventes de tumor cerebral e que foram submetidos a neurocirurgia com queixas de déficits neurocognitivos, sintomas depressivos e piora da qualidade de vida foram selecionados. **Resultados:** Indivíduos tratados cirurgicamente por tumor cerebral apresentaram melhora em suas capacidades de memória e atenção após realizar o tratamento com neurofeedback. O grupo submetido ao tratamento com neurofeedback mostrou aumento significativo. Habilidades cognitivas sofreram melhora depois do tratamento com neurofeedback. Obteve-se aumento dos índices que aferem a qualidade de vida. Os participantes do estudo apresentaram diminuição dos sintomas depressivos após realizar tratamento com neurofeedback. **Conclusão:** O presente estudo comprovou que o neurofeedback é eficaz no tratamento de déficits de cognição, sintomas depressivos e alterações na qualidade de vida secundários a tumores cerebrais. Estudos futuros com monitorização eletrofisiológica cerebral e ressonância nuclear magnética funcional se fazem necessários para estabelecer e registrar possíveis alterações da fisiologia cerebral propiciadas pelo treino com neurofeedback.

Palavras-chave: Neurorretroalimentação; Neoplasias encefálicas; Neurociência cognitiva; Neurocirurgia; Depressão.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of neurofeedback in improving neurocognitive and psychiatric disorders in adults surgically treated for brain tumor. **Methods:** Double-blind, randomized and placebo-controlled study intending to investigate whether neurofeedback improves neurocognitive and mental functioning in adults who received surgical treatment for brain tumor. Thirty-seven survivors of brain tumor who underwent neurosurgery with complaints of neurocognitive deficits, depressive symptoms and worse quality of life were selected. **Results:** Individuals surgically treated for brain tumor showed improvement in their memory skills and attention after performing treatment with neurofeedback. The group undergoing treatment with neurofeedback showed a significant increase. There was an improvement in cognitive abilities after treatment with neurofeedback. Indexes of measurement of quality of life showed increase. Study participants showed a decrease in depressive symptoms after performing treatment with neurofeedback. **Conclusion:** This study showed that neurofeedback is effective in treating cognitive deficits, depressive symptoms and changes in quality of life secondary to brain tumors. Future studies with brain electrophysiological monitoring and functional magnetic resonance imaging are needed to establish and register possible changes in brain physiology offered by training with neurofeedback.

Key words: Neurofeedback; Brain neoplasms; Cognitive neuroscience; Neurosurgery; Depression.

¹ Neurocirurgião, Hospital Governador Celso Ramos – HGCR, Florianópolis (SC), Brasil.

² Acadêmico de medicina, Universidade de Marília – UNIMAR, Marília (SP), Brasil.

³ Neurocirurgião, Docente, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, Florianópolis (SC), Brasil.

INTRODUÇÃO

Neurofeedback é uma intervenção comportamental baseada em princípios de condicionamento operante. Durante a terapia, o paciente é treinado com respostas em tempo real sobre as suas ondas cerebrais registradas por um ou mais eletrodos no couro cabeludo. O paciente é estimulado quando o cérebro produz uma certa onda desejada. O estímulo pode ser um filme ou uma música agradável^{7,17}.

OBJETIVO

Avaliar a eficácia do neurofeedback na melhora de distúrbios neurocognitivos e psiquiátricos em adultos tratados cirurgicamente de tumor cerebral²⁰.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo para investigar se o neurofeedback melhora o funcionamento neurocognitivo e psiquiátrico em adultos que receberam tratamento cirúrgico para um tumor cerebral. Após a inscrição, os pacientes foram divididos aleatoriamente em Grupo 1 - grupo experimental, recebendo neurofeedback, e Grupo 2 - o placebo, recebendo treinamento placebo. Trinta e sete sobreviventes de tumor cerebral que foram submetidos a neurocirurgia para ressecção da lesão na faixa etária dos 18 aos 65 anos, com queixas de déficits neurocognitivos, sintomas depressivos, piora da qualidade de vida após a cirurgia foram recrutados. Os pacientes foram randomizados para receber treinamento de neurofeedback (n = 18) ou treinamento placebo (n = 19). Testes neurocognitivos e questionários para avaliar depressão e índices de qualidade de vida foram utilizados pré e pós-intervenção, bem como em 60 dias de follow-up²¹.

RESULTADOS

Indivíduos tratados cirurgicamente por tumor cerebral apresentaram melhora em suas capacidades de memória e atenção após realizar o tratamento com neurofeedback ($p < 0,05$). Nos três itens analisados (MINIM, MINMM e MINMA), o grupo submetido ao tratamento com neurofeedback mostrou aumento significativo nas pontuações entre o pré-teste e os pós-testes. Houve melhora em habilidades cognitivas depois do tratamento com neurofeedback. Verificou-se aumento significativo ($p < 0,05$) dos valores médios entre o pré-teste e os pós-testes imediato e tardio, para os três itens analisados (FACTCOG, FACTCOGPCA, e MINIM). Obteve-se aumento dos índices que aferem a qualidade de vida (FACTPWB, FACTSWB e FACTEWB) [FACTPWB: parte do questionário FACT-Br Scoring Guidelines que avalia o bem-estar físico do paciente. FACTSWB: parte do questionário FACT-Br Scoring Guidelines que avalia o bem-estar social familiar do paciente. FACTEWB: parte do questionário FACT-Br Scoring Guidelines que avalia o bem-estar emocional do paciente] nos participantes da pesquisa com aumento significativo dos valores médios entre o pré-teste e os pós-testes imediato e tardio somente para o grupo neurofeedback ($p < 0,05$). Os participantes do estudo apresentaram diminuição dos sintomas depressivos aferidos pela escala de Beck após realizar o tratamento com neurofeedback ($p < 0,05$).



Figura 1. Dispositivo portátil de neurofeedback Brainquiry PET 2.0.

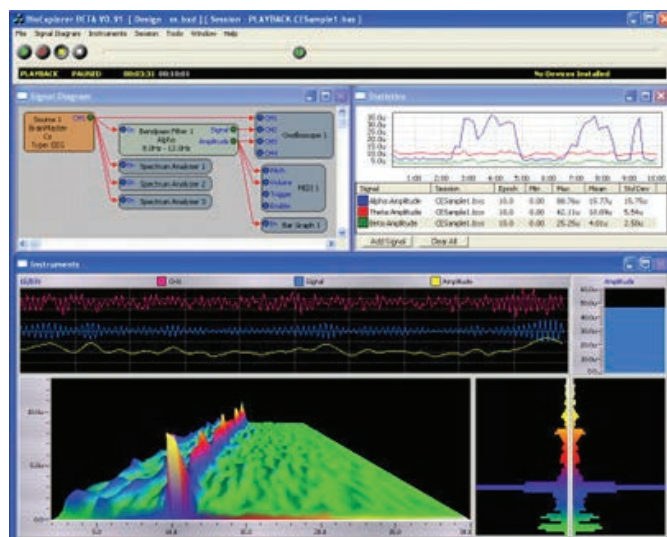


Figura 2. Software Bioexplorer® versão 1.5.

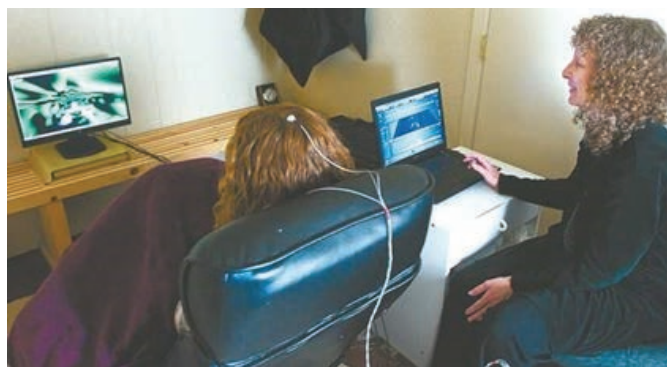


Figura 3. Sessão de neurofeedback.

DISCUSSÃO

Há pesquisas científicas confiáveis que comprovam a eficácia do neurofeedback para o tratamento de diversas patologias como o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), o traumatismo crânio-encefálico e a esquizofrenia. Hodgson et al.⁶ concluiu em sua meta-análise sobre intervenções não farmacológicas para o TDAH que o neurofeedback levou a melhorias significativas no funcionamento neurocognitivo e no comportamento dos indivíduos do estudo. Déficits de atenção em pacientes adultos com câncer são suscetíveis a melhora com metilfenidato^{12,14,18}.

Em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo incluindo 32 sobreviventes de tumores cerebrais (n = 25) ou leucemia linfoblástica aguda (n = 7). Thompson et al.¹⁹ concluíram que o metilfenidato conduziu a uma melhora da

atenção sustentada. Uma desvantagem da farmacoterapia é a possibilidade de efeitos colaterais indesejáveis como distúrbios do sono, perda de peso, ansiedade e tristeza. Além disso, este medicamento não leva a um efeito sustentado a menos que o paciente continue a farmacoterapia^{4,5,6,9,13,15,19}.

O aprimoramento do diagnóstico e tratamento de tumores cerebrais aumentou a sobrevida dos pacientes nos últimos anos. Como consequência, houve aumento da incidência de déficits neurocognitivos e psiquiátricos secundários ao tumor cerebral e ao seu tratamento, incluindo déficits de atenção, de velocidade de processamento do pensamento, de memória, depressão e alteração na qualidade de vida. Localização tumoral, radioterapia, quimioterapia e tempo para se estabelecer o diagnóstico estão diretamente relacionados a piora de funções neurocognitivas com declínio na capacidade laboral e de aquisição de novas informações e habilidades. As opções terapêuticas limitadas disponíveis na atualidade para o tratamento de transtornos neurocognitivos associados a lesões cerebrais traumáticas ou secundárias a tumores justifica a busca de outras alternativas. Não há, até então, resultados de estudos randomizados e duplo-cegos publicados do uso do neurofeedback para tratamento de transtornos neurocognitivos secundários a tumores cerebrais.

Sobreviventes de tumores cerebrais diferem de pacientes com TDAH, pois apresentam danos cerebrais estruturais causados pelo tumor, cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia.

Segundo Thornton et al.²⁰, em uma revisão de 44 estudos (12 ensaios clínicos randomizados, 16 de comparação e 16 de correlação) com pacientes vítimas de trauma cranioencefálico, houve relatos de melhora da atenção, desempenho cognitivo e resolução de problemas depois do neurofeedback, proporcionando forte apoio para a ideia de que o neurofeedback pode ser utilizado em pacientes com dano estrutural cerebral.

O presente estudo tem o objetivo de avaliar a eficácia do neurofeedback na melhora de distúrbios neurocognitivos e psiquiátricos em adultos tratados cirurgicamente de tumor cerebral. A consideração de dois grupos de análises - o grupo submetido ao treino com neurofeedback e o grupo controle submetido ao treino com placebo - possibilitou comparar os efeitos da terapia com neurofeedback com os efeitos do placebo, originando um estudo inédito na aplicação desta propedêutica em pacientes em pós-operatório de tumores cerebrais. Os participantes da pesquisa foram pacientes

submetidos a ressecção neurocirúrgica de um tumor cerebral – independentemente do resultado anátomopatológico e se realizou quimio ou radioterapia pré e pós-operatórios. Tal fato impossibilita o presente estudo de correlacionar a influência da topografia, do grau de malignidade da lesão bem como os efeitos da radio-quimioterapias nos graus de acometimento cognitivo e na posterior melhora após o treinamento com neurofeedback.

Foram estudados 37 pacientes, 9 (24,3%) do sexo masculino e 28 (75,7%) do sexo feminino, idade média de 48 anos. Apesar de os critérios de inclusão não levarem em consideração o tipo tumoral, o fato de exigir que os indivíduos tenham sido submetidos a neurocirurgia para ressecção da lesão há pelo menos 1 ano antes de participarem da pesquisa, excluiu os casos portadores de tumores cerebrais malignos. Os glioblastomas multiformes, por exemplo, gliomas de alto grau, têm sobrevida média de 1 ano após o diagnóstico, mesmo utilizando-se todos os recursos terapêuticos disponíveis atualmente. Assim, todos os participantes eram portadores de lesões cerebrais benignas, com destaque dos meningiomas entre elas, que apresentam maior incidência no sexo feminino e em adultos jovens².

O módulo de treinamento em neurofeedback utilizado foi desenvolvido no programa Bioexplorer® e consistiu na estimulação do ritmo sensório-motor (SMR). Há outros módulos que também levam à melhora das habilidades cognitivas e consequentemente da qualidade de vida e da depressão. Pode ser que a estimulação do ritmo SMR não seja o ideal para todos os pacientes e que possa haver módulos de treinamento mais adequados dependendo do padrão de funcionamento eletrofisiológico de cada indivíduo. Todos os testes aplicados neste estudo foram validados no Brasil e para a língua portuguesa sendo que os participantes foram avaliados em três momentos: no encontro inicial antes do primeiro treino, na última sessão de treinamento e 60 dias depois, a fim de se estabelecer a influência da terapêutica com neurofeedback nos distúrbios avaliados e a sua permanência em até 60 dias após o término da terapia. Pôde-se verificar que o grupo de estudo (neurofeedback) mostrou valores médios mais altos nos pós-testes (imediato e tardio), em comparação com o valor médio obtido antes do tratamento (pré-teste), para os fatores relacionados à memória e atenção. As comparações entre os três momentos do experimento mostraram que somente o grupo neurofeedback apresentou diferenças estatisticamente significativas ($p<0,05$) indicando que houve melhora dos

aspectos de memória e atenção somente para o grupo que recebeu o tratamento com neurofeedback tanto no pós-teste imediato quanto no pós-teste tardio.

Com relação à cognição, pôde-se observar que enquanto o grupo neurofeedback mostrou aumento dos valores médios entre o pré-teste e os pós-testes, o grupo placebo apresentou valores médios relativamente próximos. O grupo neurofeedback apresentou valores no pré-teste significativamente ($p<0,05$) mais baixos do que os referentes a ambos os pós-testes (imediato e tardio). O grupo também mostrou que entre o pós-teste imediato e o pós-teste tardio, os valores mantiveram-se similares, não havendo diferenças significativas ($p>0,05$). O grupo submetido ao tratamento com placebo, entretanto, não apresentou diferenças significativas em nenhuma das comparações par a par.

Para os fatores observados de avaliação da qualidade de vida, os valores médios encontrados para o grupo neurofeedback sofreram aumento. Já nos dados do grupo placebo, esses valores se mostraram similares. Houve aumento significativo ($p<0,05$) entre o pré-teste e os pós-testes imediato e tardio, nos dados do grupo neurofeedback^{1,16}. Nos dados do grupo placebo, os resultados não foram significativos, indicando que os valores médios no pré-teste, pós-teste imediato e pós-teste tardio mantiveram-se similares. No grupo neurofeedback houve pouca variação dos valores médios entre os três testes aplicados.

Na avaliação da depressão, o grupo de estudo (neurofeedback) apresentou valores médios obtidos antes do tratamento (pré-teste) mais altos do que os valores obtidos nos pós-testes imediato e tardio. Já os valores encontrados para grupo placebo se apresentaram similares nos três testes aplicados. Somente o grupo neurofeedback apresentou diferenças significativas ($p<0,05$) entre o pré-teste e os pós-testes imediato e tardio. Estes resultados indicaram que o tratamento com neurofeedback foi efetivo para a diminuição dos sintomas de depressão dos indivíduos submetidos a este experimento. No presente trabalho, sobreviventes de tumores cerebrais que foram submetidos a neurocirurgia apresentaram melhoras significativas na cognição, sintomas depressivos e na qualidade de vida após terem sido submetidos a 20 sessões de terapia com neurofeedback por aproximadamente 10 semanas. É possível que um número maior de sessões com neurofeedback possa proporcionar um resultado ainda melhor. Não se sabe

também a frequência ideal da aplicação do neurofeedback nestes casos. São necessários novos estudos para se definir o número, duração e frequência ideais de sessões para obter-se um resultado otimizado.

O fato de a nossa amostra ter sido constituída em sua maioria por mulheres (75,7%) de idade mediana e de todos os participantes serem portadores de tumores cerebrais benignos indica que novas pesquisas devem ser desenvolvidas. Por ter utilizado como critério de inclusão indivíduos submetidos a neurocirurgia para ressecção de tumores cerebrais há pelo menos um ano antes de se iniciar a pesquisa, foram excluídos os indivíduos portadores de lesões malignas. Há gliomas de alto grau que apresentam sobrevida média maior do que um ano como os astrocitomas anaplásicos, mas nenhum paciente contatado e que consentiu em fazer parte do trabalho se enquadrava neste caso. No período de um ano após a cirurgia é de se esperar que as alterações estruturais e funcionais provocadas pelo procedimento estejam estabilizadas. É necessário um n maior de indivíduos masculinos e com faixas etárias diferentes.

Atualmente encontra-se em andamento na Europa estudo semelhante ao atual que avalia a eficácia do neurofeedback em transtornos neurocognitivos em crianças submetidas a cirurgias para ressecção de tumor cerebral. A influência do neurofeedback na melhora da cognição, dos sintomas depressivos e, principalmente da qualidade de vida em pacientes portadores de lesões cerebrais malignas deve ser pesquisada. No caso dos gliomas de alto grau, patologias intracranianas de elevada incidência dentre os tumores cerebrais e que apresentam altos índices de morbimortalidade e comprometimento da qualidade de vida, o uso do neurofeedback poderia manter os pacientes com um Karnofsky elevado por mais tempo.

A presente pesquisa não define o mecanismo eletrofisiológico exato da ação do neurofeedback na melhora da cognição, sintomas depressivos e da qualidade de vida de seus participantes. Além disto, alguns mecanismos especulativos como o tipo de protocolo de treinamento, tipo de software utilizado e efeito placebo residual podem alterar o resultado final da terapia.

Estudos futuros com monitorização eletrofisiológica cerebral e ressonância nuclear magnética funcional se fazem necessários para estabelecer e registrar as possíveis alterações da fisiologia cerebral propiciadas pelo treino com neurofeedback.

CONCLUSÃO

O presente estudo comprovou que o neurofeedback é eficaz no tratamento de déficits de cognição, sintomas depressivos e alterações na qualidade de vida secundários a tumores cerebrais. Estudos futuros com monitorização eletrofisiológica cerebral e ressonância nuclear magnética funcional se fazem necessários para estabelecer e registrar as possíveis alterações da fisiologia cerebral propiciadas pelo treino com neurofeedback.

REFERÊNCIAS

- Christiansen H, Reh V, Schmidt MH, Rief W. Slow cortical potential neurofeedback and self-management training in outpatient care for children with ADHD: study protocol and first preliminary results of a randomized controlled trial. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:943.
- de Ruiter MA, Schouten-Van Meeteren AY, van Mourik R, Janssen TW, Greidanus JE, Oosterlaan J, et al. Neurofeedback to improve neurocognitive functioning of children treated for a brain tumor: design of a randomized controlled double-blind trial. *BMC Cancer*. 2012;12:581.
- de Ruiter MA, van Mourik R, Schouten-van Meeteren AY, Grootenhuis MA, Oosterlaan J. Neurocognitive consequences of a paediatric brain tumour and its treatment: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(5):408-17.
- Fosi T, Lax-Pericall MT, Scott RC, Neville BG, Aylett SE. Methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder in young people with learning disability and difficult-to-treat epilepsy: evidence of clinical benefit. *Epilepsia*. 2013;54(12):2071-81.
- Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, Schlamp D, Kratz O, Studer P, et al. Neurofeedback training in children with ADHD: 6-month follow-up of a randomised controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(9):715-24.
- Hodgson K, Hutchinson AD, Denson L. Nonpharmacological treatments for ADHD: a meta-analytic review. *J Atten Disord*. 2014;18(4):275-82.
- Holtmann M, Sonuga-Barke E, Cortese S, Brandeis D. Neurofeedback for ADHD: a review of current evidence. *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am*. 2014;23(4):789-806.
- International Cognition and Cancer Task Force. Nature of the cognitive difficulties. [cited 20 jun 2016]. Available from: <http://www.icctf.com/index.php>
- Lower E, Fleishman S, Cooper A, Zeldis J, Faleck H, Manning D. A phase III, randomized placebo-controlled trial of the safety and efficacy of d-MPH as new treatment of fatigue and "chemobrain" in adult cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005;23(Suppl 16):S729.

10. May G, Benson R, Balon R, Boutros N. Neurofeedback and traumatic brain injury: a literature review. *Ann Clin Psychiatry*. 2013;25(4):289-96.
11. Meyers CA, Perry JR. Introduction. In: Meyers CA, Perry JR, editors. *Cognition and cancer*. New York (NY): Cambridge University Press; 2008. p. 3-5.
12. Micoulaud-Franchi JA, Geoffroy PA, Fond G, Lopez R, Bioulac S, Philip P. EEG neurofeedback treatments in children with ADHD: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:906.
13. Mulhern RK, White HA, Glass JO, Kun LE, Leigh L, Thompson SJ, et al. Attentional functioning and white matter integrity among survivors of malignant brain tumors of childhood. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10(2):180-9.
14. Munivenkatappa A, Rajeswaran J, Indira Devi B, Bennet N, Upadhyay N. EEG Neurofeedback therapy: can it attenuate brain changes in TBI? *NeuroRehabilitation*. 2014;35(3):481-4.
15. Simonoff E, Taylor E, Baird G, Bernard S, Chadwick O, Liang H, et al. Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(5):527-35.
16. Sterman MB, Egner T. Foundation and practice of neurofeedback for the treatment of epilepsy. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2006;31(1):21-35.
17. Sterman MB. Basic concepts and clinical findings in the treatment of seizure disorders with EEG operant conditioning. *Clin Electroencephalogr*. 2000;31(1):45-55.
18. Surmeli T, Ertem A, Eralp E, Kos IH. Schizophrenia and the efficacy of qEEG-guided neurofeedback treatment: a clinical case series. *Clin EEG Neurosci*. 2012;43(2):133-44.
19. Thompson SJ, Leigh L, Christensen R, Xiong X, Kun LE, Heideman RL, et al. Immediate neurocognitive effects of methylphenidate on learning-impaired survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1802-8.
20. Thornton KE, Carmody DP. Electroencephalogram biofeedback for reading disability and traumatic brain injury. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2005;14(1):137-62.
21. Working in Epidemiology. Muestreo: estimar diferencias entre proporciones. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2006. Acessado em 10 jun 2016. Disponível em: <http://www.winepi.net/sp/index.htm>

CORRESPONDING AUTHOR

Moisés Ricardo da Silva
Rua Oswaldo Florindo Coelho 80, ap. 31, bloco 2.
Jardim São Gabriel, Marília, SP
+55 (14) 98102-0624
E-mail: moisesricardodasilva@hotmail.com
Estudo realizado no Hospital Governador
Celso Ramos. Florianópolis (SC), Brasil.