

Eficácia da Neuromodulação nas Alterações de Memória da Doença de Alzheimer: Uma Revisão Sistemática da Literatura

Magda Raquel Mendes Rocha, 38830

Mestrado em Psicologia Clínica e da Saúde

Orientação: Professora Doutora Sara M. Fernandes

outubro, 2022



UNIVERSIDADE PORTUCALENSE

Do conhecimento à prática.



DEPARTAMENTO **PSICOLOGIA**
E EDUCAÇÃO



Magda Raquel Mendes Rocha nº 38830

Eficácia da Neuromodulação nas Alterações de Memória da Doença de Alzheimer: Uma Revisão Sistemática da Literatura

Dissertação apresentada na Universidade Portucalense Infante D. Henrique, para obtenção do grau de mestre em Psicologia Clínica e da Saúde, sob a orientação da Professora Doutora Sara M. Fernandes.

A dissertação de mestrado é da exclusiva responsabilidade do seu autor. O Departamento de Psicologia e Educação da Universidade Portucalense Infante D. Henrique declina qualquer responsabilidade, legal ou outra, em relação a erros ou omissões que possa conter.

Departamento de Psicologia e Educação

outubro, 2022



AGRADECIMENTOS

Obrigada à **Professora Doutora Sara M. Fernandes**, pela paciência, e partilha de conhecimentos. Por despertar em mim ao longo do meu percurso académico o interesse pela área. Foi um privilégio trabalhar consigo.

Aos meus pais, que me ajudaram a realizar o meu objetivo. Obrigada pelo amor e apoio incondicional. Levo os vossos valores, de humildade, e resiliência para a vida. A ti, mãe, que esta conquista é, sobretudo, tua, por todos os dias e por todas as noites, em que nunca me largaste a mão e incentivaste. Por nunca teres parado de acreditar em mim.

À minha avó que estará para sempre comigo.

Às minhas amigas, Ana, Micaela, Patrícia, Vanessa, pela amizade que perdura desde o primeiro dia e pelas presenças incansáveis em todos os momentos deste percurso. Por acreditaram sempre em mim, mesmo quando, nem eu acreditava nas minhas capacidades.



RESUMO

O presente estudo teve como objetivo verificar se as diferentes técnicas de neuromodulação (Estimulação Magnética Transcraniana e Estimulação Elétrica Transcraniana) são eficazes na melhoria da memória de pessoas com a doença de Alzheimer (DA). Neste sentido, foram pesquisados ensaios clínicos randomizados e controlados na PubMed, Web of Science e Scopus, com os termos de pesquisa: “Alzheimer diseases” AND “Transcranial Magnetic Stimulation” AND “Memory Impairment”; “Alzheimer diseases” AND “transcranial Direct Current Stimulation” AND “Memory Impairment”. Todos os títulos e resumos dos artigos foram avaliados de forma independente e a extração de dados dos artigos elegíveis foi igualmente realizada com recurso a um formulário de extração de dados. Os artigos que compõem esta revisão sistemática cumprem todos os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos aquando do início da mesma. O risco de viés das publicações foi avaliado com a “Escala de Jadad e a Escala Newcastle-Ottawa. Após avaliação inicial de 216 estudos, analisaram-se 17 estudos que cumpriram os critérios de inclusão e exclusão definidos para a revisão, totalizando-se 740 participantes, com idades compreendidas entre os 50 e 90 anos, submetidos às técnicas não invasivas. Esta revisão, permitiu identificar que tanto a TMS como a tES têm efeito na memória. Apesar disto, os resultados da presente revisão sugerem que o uso da TMS e rTMS apresentam efeitos mais promissores no tratamento das alterações da memória em pessoas com DA.

Palavras-Chave: Neuromodulação, Estimulação Magnética Transcraniana, Estimulação Elétrica Transcraniana, Doença de Alzheimer, Alterações de memória



ABSTRACT

The present study aimed to verify whether the different neuromodulation techniques (Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Electrical Stimulation) are effective in improving memory in Alzheimer's patients. In this sense, randomized controlled trials were searched in PubMed, Web of Science and Scopus, with the search terms: "Alzheimer di-seases" AND "Transcranial Magnetic Stimulation" AND "Memory Impairment"; "Alzheimer diseases" AND "transcranial Direct Current Stimulation" AND "Memory Impairment". All article titles and abstracts were assessed in-dependently, and data extraction from eligible articles was also performed using a data extraction form. The articles that made up this systematic review met all the inclusion and exclusion criteria established when the review was initiated. The risk of bias of the publications was assessed with the "Jadad Scale and the Newcastle-Ottawa Scale. After an initial evaluation of 216 studies, 17 studies that met the inclusion and exclusion criteria defined for the review were analyzed, totaling 740 participants, aged 50 to 90 years, who underwent noninvasive techniques. This review identified that both TMS and tES have an effect on memory. Despite this, the results of the present review suggest that the use of TMS and rTMS have more promising effects in the treatment of me-mory changes in patients with Alzheimer's disease (AD).

Keywords: Neuromodulation, Transcranial magnetic stimulation, Transcranial electrical stimulation, Alzheimer's disease, memory impairment



ÍNDICE

1.Introdução.....	10
2.Método.....	16
2.1 Protocolo e Registo.....	16
2.2 Critérios de Elegibilidade	16
2.3 Fontes de Informação.....	17
2.4 Pesquisa.....	17
2.5 Seleção dos Estudos.....	18
2.6 Processo de Recolha de Dados	18
3.Resultados.....	20
4.Discussão.....	35
5.Conclusão.....	40
5.Referências.....	42



LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1: Eficácia da Estimulação Magnética nas Alterações de Memória na DA

Tabela 2: Eficácia da Estimulação Elétrica nas Alterações de Memória na Da

Tabela 3: Efeitos Adversos

Tabela 4: Limitações, Sugestões e Suposições

Figura 1: Fluxograma, esquema de seleção de estudos para a revisão sistemática da literatura



Siglas

ACE-III - Addenbrooker's Cognitive Examination

ADAS- Alzheimer's Disease Assessment Scale

CDR- Avaliação Clínica da Demência

DA – Doença de Alzheimer

DLPFC- Córtex Pré-Frontal Dorsolateral

FNAME-Face-Name Association Memory Exam

MDRS - Atenção e memória do Mattis Dementia Rating Scale

MMSE- Mini Mental State Examination

MoCA- Montreal Cognitive Assessment

PICO- Population, Intervention, Comparison, Outcome

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

PVLT-Teste de Aprendizagem Verbal

rTMS – Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva

RAVL – Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey

SAI - Inibição aferente de curta latência

tACS- Estimulação transcraniana de corrente alternada



tDCS - Estimulação transcraniana com corrente direta

tES - Estimulação Elétrica Transcraniana

TMS - Estimulação Magnética Transcraniana

WMS- Escala de Memória de Wecher

INTRODUÇÃO

Nas doenças neurodegenerativas, a patologia agrava ao longo do tempo e afeta determinados neurónios (Fu et al., 2018). Um dos tipos mais frequentes de doenças neurodegenerativas relacionadas com o comprometimento cognitivo é a demência (Tsai et al., 2021). Esta constitui o nível mais grave de comprometimento e é definida pelo declínio progressivo em dois ou mais domínios cognitivos, como podem ser exemplo, a memória, a linguagem, as funções executivas, visuo espaciais, a personalidade, o comportamento e/ou perda nas atividades de vida diária (Weller & Budson, 2018). Devido ao seu carácter degenerativo, com o decorrer do tempo, as atividades diárias tornam-se progressivamente mais comprometidas, o que interfere diretamente com o autocuidado das pessoas, com a sua capacidade de realização da higiene pessoal, o controlo esfinteriano e a alimentação (Fransen et al., 2018). De entre os diferentes tipos de demências, a doença de Alzheimer (DA) é a mais prevalente em indivíduos com mais de 65 anos (Alzheimer Portugal, 2021). Em 2010 esta doença neurodegenerativa progressiva afetou cerca de 4.02% destas faixas etárias em todo o mundo, o que corresponde a 35.6 milhões de adultos, estimando-se que em 2030 este valor escale para 65.7 milhões de vítimas (Chang et al., 2018). O início da DA pode ser repartido em três estágios: (i) pré-clínico, (ii) comprometimento cognitivo leve e a (iii) demência da doença de Alzheimer (Gao et al., 2020). A DA é caracterizada pela perda de memória (e.g. esquecimento de acontecimentos recentes), múltiplos prejuízos cognitivos (e.g. perda da capacidade de raciocínio, juízo e de crítica), mudanças na personalidade, alterações de comportamento (e.g. alterações do humor) e pelas diversas alterações celulares, que por sua vez, estas alterações se relacionam no processo da doença (Kandimalla & Reddy, 2017) e variam consoante a região que se encontra afetada (Peipei Li et., 2019) .

Relativamente às fases/estágios da DA, numa fase inicial/ estágio leve, pode-se observar a perda de memória episódica e a dificuldade na aquisição de novas tarefas (Zidan et al., 2012). Por sua vez, com o tempo, estágio moderado, irão circundar outros comprometimentos cognitivos, como a capacidade de julgamento, cálculo, capacidade de abstração (Zidan et al., 2012). Numa fase intermédia/grave pode ser observada a afasia, além disso a dificuldade em nomear objetos ou escolher a palavra certa para expressar ideias, assim como apraxia (Zidan et al., 2012). Por fim,

nos estágios terminais da DA, a pessoa fica restrita ao leito, são observadas alterações ao nível do sono, e dos comportamentos e sintomas psicóticos (Zidan et al., 2012).

Estes danos, surgem, devido às perdas sinápticas e neuronais que, por sua vez, modificam as funções cognitivas, o que, provoca danos na memória, na atenção e no raciocínio, desencadeando alterações motoras e funcionais (Glisoi et al., 2021). As placas senis e o emaranhado neurofibrilar intraneural são características importantes na DA (Guzen e Cavalcanti, 2012). Assim, o cérebro de pessoas com DA apresentam placas amiloides compostas por amiloide β e pela presença de emaranhados neurofibrilares formados pela proteína tau hiperfosfoilada e hiperfosfolada (Fu et al., 2018) que se associam a sintomas clínicos específicos, com ou sem comprometimento ao nível do funcionamento diário (Dubois et al., 2014). No cérebro de pessoas com DA, dá-se a degradação da amiloide, que se inicia nos terminais de neurónios, manifestando-se elevados níveis da proteína precursora amiloide de codificação genética (Fu et al., 2018). Quanto à proteína de tau é responsável pela perda seletiva de neurónios vulneráveis no início na DA (Fu et al., 2018). Efeitos positivos para o marcador amiloide β e a proteína tau, com ou sem evidências de neurodegeneração, apontam para DA (Jack et al., 2016). A proteína de tau e amiloide β primeiramente partem-se e formam membros numa região cerebral, onde se dividem para as áreas interconectadas do cérebro, induzindo assim a sua deterioração morfológica e funcional gradual (d'Errico & Meyer-Luehmann, 2020). Os neurónios vulneráveis da proteína de tau perdem-se no início da DA, no entanto, afetam grandes neurónios piramidais na camada II do córtex entorrinal o subículo, a região do CA1 do hipocampo (subcampo do hipocampo) (Fu et al., 2018). O hipocampo e o córtex cerebral estão relacionados com a função cognitiva e neurogênese no cérebro (Hu et al., 2019). Com o decorrer da idade, o hipocampo é afetado pelo declínio cognitivo e apesar do próprio envelhecimento normativo afetar esta região, também, está associado à DA (Jaroudi et al., 2017). No que concerne à amiloide β , esta não segue um padrão estereotipado de progressão (d'Errico & Meyer-Luehmann., 2020). As placas amilóides aparecem primeiramente no neocórtex e de seguida propagam-se para o allocórtex e para as regiões subcorticais (Grothe et al., 2017). Tal como as proteínas anteriormente mencionadas, o ácido desoxirribonucleico, também é uma proteína presente na DA, acumula-se na amígdala e propaga-se para o hipocampo (Josephs et al., 2017).

Em suma, as lesões provocadas pela DA concretizam-se em perdas significativas ao longo das diferentes fases da doença o que leva à urgência das necessidades de tardá-las. Alcançar a patogênese da doença e perceber novos tratamentos para a DA é de extrema importância. Atualmente os fármacos não têm demonstrado eficácia, dado que os efeitos destes aprovados para o tratamento da DA estão limitados para retardar a evolução, pelo que, dá-se apenas uma melhoria temporária do estado funcional do utente (Fortaleza, 2005). Como é o caso do Aducanumab, que ainda não revela segurança nos ensaios clínicos (devido aos efeitos secundários), cerca de 30% das pessoas que ingeriram os fármacos tiveram um edema cerebral reversível e mais de 10% tiveram pequenos sangramentos cerebrais (IntraMed, 2021). Foram apurados outros efeitos como confusão mental e maior risco de queda (IntraMed, 2021).

De tal forma, a neuromodulação pode fornecer um novo tipo de tratamento para a DA. Neste sentido, esta revisão tem o seu foco neste tratamento alternativo, pois alguns estudos apontam para a sua eficácia e segurança. Segundo o *International Neuromodulation Society* (2018), a neuromodulação é uma tecnologia que age diretamente sobre os neurónios, modifica a atividade nervosa, fornecendo agentes elétricos para uma área alvo. Assim, a neuromodulação estimula ativamente os neurónios dando uma resposta biológica natural (*International Neuromodulation Society*, 2018). Existem várias formas de neuromodulação, que apesar de à data do seu surgimento serem invasivas, com o progresso da tecnologia levaram a dispositivos mais sofisticados e menos invasivos com melhor segurança e eficiência (Grazzi et al., 2021). As não invasivas, não provocam nenhum procedimento doloroso e por sua vez, não contêm nenhum instrumento que forcem as barreiras do corpo (Rodrigo, 2014). São caracterizadas por melhorar o declínio cognitivo associado a condições neurodegenerativas através da sua capacidade de modular a plasticidade no córtex humano (Hanoglu et al., 2021).

A estimulação cerebral não invasiva é caracterizada por intervenções de estimulação magnética transcraniana ou elétrica, de diferentes regiões cerebrais. De seguida será descrito cada uma delas.

Estimulação Magnética Transcraniana (TMS)

Estudos como de Xin Wang et al. (2020), Albizou, et al. (2021) sugerem que a estimulação magnética transcraniana (TMS) pode ser benéfica para várias funções cognitivas em pacientes com DA. Esta tem sido cada vez mais utilizada na investigação, no âmbito de doenças neurodegenerativas. Segundo Rodrigues (2014), a TMS tem sido empregue na neurofisiologia clínica e na reabilitação de doenças do cérebro.

No que concerne aos métodos de estimulação não invasiva, a TMS é considerada uma área relativamente nova, surgiu por volta dos 90 anos após a descoberta com raios X (Matsuda, et al., 2019). Segundo Barker (1985, cit in., Müller et al., 2013) a TMS, é uma técnica segura, simples e indolor, caracterizada por produzir um campo eletromagnético, o qual é conduzido através de uma bobina (Müller et al., 2013). O campo eletromagnético atravessa o crânio, estimulando uma área cortical próxima, por meio da indução de cargas elétricas no parênquima cerebral (Faraday, 2011, cit in., Müller et al., 2013). Esta técnica é caracterizada pelo lançamento de impulsos magnéticos repetitivos no córtex, que agem de forma excitatória ou inibitória, consoante a repetição com que os pulsos são aplicados. A reação excitatória reativa regiões pouco ativas, originando uma despolarização. As reações inibitórias reduzem regiões muito ativas, originando uma hiperpolarização (Müller et al., 2013).

Muitos dos estudos de TMS na DA, têm referenciado como localização o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), uma região que envolve o declínio da memória de trabalho e funções executivas específicas no início da DA (Chang, et al., 2018). O DLPFC pode admitir um mecanismo compensatório para o desempenho da memória de trabalho, contribuindo para melhorar as funções cognitivas específicas em pacientes com DA (Chang, et al., 2018). Webbler et al. (2022) mencionam que a maioria dos estudos que realiza rTMS têm estimulado o DLPFC. Existem vários métodos de TMS, a Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (rTMS) e de pulso único (pTMS) são os mais utilizados, dependendo do objetivo da sua utilização.

As alterações na função sinática e nos mecanismos de neuroplasticidade, que se dão na DA, poderão ser avaliados através da rTMS (Koch et al., 2012; Rossini et

al., 2015), uma vez que a pTMS é usada para explorar o funcionamento cerebral. A rTMS é somente utilizada para induzir mudanças na atividade cerebral que possuem uma duração maior do período de estimulação (Klomjai et al., 2015).

A rTMS tem como objetivo alterar a atividade cerebral, é aplicada no couro cabeludo através de uma bobina (Chu et al., 2021). Apresenta vantagens como mediar a plasticidade neural e reduzir o equilíbrio entre sinais de excitabilidade e inibição (Zhao et al., 2016). Assim, a mesma é marcada por induzir modificações na excitabilidade dos circuitos neurais ativados que duram mais do que o período de estimulação (Brem et al., 2020).

A rTMS apresenta estímulos únicos e emparelhados, sendo usada para estudos fisiológicos, para estímulos repetitivos, induzindo assim alterações no cérebro (Aloizou et al., 2021). De notar que a rTMS também está a ser testada para o uso de outras doenças neurodegenerativas (e.g. Parkinson), com sequelas cognitivas (Aloizou et al., 2021). A rTMS é excitatória quando usado em alta frequência (≥ 10 Hz) e inibidora quando utilizada de baixa frequência (≤ 1 Hz), (Chu et al., 2021). Os efeitos após a estimulação repetitiva são considerados para refletir modulações sinápticas, cujo equilíbrio está implicado na memória (Aloizou et al., 2021). Em suma, espera-se que a rTMS possa melhorar a plasticidade sináptica, o que tem efeitos na preservação da função cognitiva (Aloizou et al., 2021).

Vários estudos indicam que a rTMS produz efeitos positivos na DA (por exemplo Cotelli et al., 2011; Ahmed et al., 2012; Haffen et al., 2012), revelando uma melhoria na manifestação clínica desta (Zhao et al., 2016).

Estimulação Elétrica Transcraniana (tES)

A estimulação elétrica transcraniana (tES) é um método primário de estimulação cerebral não invasiva (Yang, et al., 2021). A tES tem várias técnicas diferentes. A estimulação transcraniana com corrente direta/continua (tDCS) e a estimulação transcraniana de corrente alternada (tACS), são as mais utilizadas. É um tratamento que possui um impacto na melhoria do declínio relacionado à idade, nas funções cognitivas e motoras (Indahlastari et al., 2020). Tendo eficácia nas funções motoras e cognitivas em idosos (Gomes-Osman et al., 2018; Deldar et al., 2019; Nissim et al., 20019; Gupta et al., 2018; Summers et al., 2016; Gaschler., 2014), a tES é caracterizada por uma corrente elétrica leve (tipicamente 1-2 mA) através de um par

de eletrodos grandes (e.g. 35 cm² área) colocados no couro cabeludo em locais com base nas regiões cerebrais alvo desejadas (Indahlastari et al., 2020). Modifica as funções cerebrais, com uma fraca corrente elétrica entre dois eletrodos situados no couro cabeludo (Hanoglu et al., 2021). As técnicas são consideradas fracas demais para desencadear diretamente potenciais de ação em neurónios corticais, contudo, acarretam efeitos neuromodulatórios, mudando os potenciais da membrana, diminuindo ou aumentando os limiares de disparo dos neurónios (Hanoglu et al., 2021). A tES parece apresentar um efeito mais duradouro e superior da excitabilidade neural comparativamente à TMS (Schulz et al., 2013, cit in., Yang, et al., 2021). As técnicas de estimulação cerebral são importantes para a eficácia na melhoria da DA entre elas a tDCS (Saxena & Pal, 2021).

Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS)

Verifica-se a eficácia em pessoas com DA, em que a memória de reconhecimento apresenta melhorias após a tDCS (Cheng et al., 2015). A tDCS, proporciona uma corrente de baixa intensidade de dois ou mais eletrodos posicionados no couro cabeludo (Antal et al., 2022). Sendo realizada correntes elétricas contínuas e de baixa intensidade (Silva et al., 2017). Segundo Silva et al. (2017) a tDCS tem sido realizada para fins de estabilizar comprometimentos cognitivos consequentes da DA.

Estimulação Transcraniana de Corrente Alternada (tACS)

A tACS também estimula o cérebro com campos elétricos. A tACS é uma técnica que altera a dinâmica e o comportamento da rede cerebral (Xing et al., 2020).

Segundo Xing et al. (2020), a tACS provoca alterações na função cognitiva, pois esta interage com a atividade neuronal contínua durante os processos cognitivos. Assim a tACS de 40 Hz possui um potencial de melhorar a atividade neuronal e reduzir os depósitos amiloides. Estudos mencionam que o γ -tACS sobre os lobos frontal e temporal proporciona um aumento no reconhecimento episódico da memória, melhoria na memória de trabalho e na capacidade de resolução de problemas (Xing et al., 2020).

Em suma, as duas técnicas têm segurança comprovada. A tDCS promove e inibe a atividade espontânea do córtex cerebral, despoletando alterações regionais de

fluxo sanguíneo cerebral e bloqueia a sincronização neural vista em DA (Saxena & Pal, 2021). Quer a TMS quer a tES afetam a função cerebral através da modulação da excitação ou inibição dos circuitos interneurónios (Yang, et al., 2021). Estudos na DA, mostraram eficácia na aplicação da rTMS e tDCS no córtex temporal, relacionada com a hipofunção ou atrofia do córtex temporoparietal (Chang et al., 2018).

Pelo exposto, o principal objetivo deste estudo passa por uma revisão sistemática da literatura, que permita verificar se as diferentes técnicas de neuromodulação (TMS e tDCS) são eficazes na melhoria das alterações de memória em pessoas com DA. Posto isto, assumem-se como hipóteses:

Hipótese 1- Espera-se encontrar melhorias nas alterações de memória, em pessoas com DA, após a utilização da TMS.

Hipótese 2- Espera-se encontrar melhorias nas alterações de memória, em pessoas com DA, após a utilização da tES.

Hipótese 3 - Espera-se encontrar uma maior eficácia da TMS comparativamente com a tDCS, na melhoria das alterações de memória em pessoas com DA.

MÉTODO

Protocolo e Registo

O Protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) é considerado um guia que comprova o rigor metodológico nas revisões sistemáticas de literatura (Moher et al., 2015). Assim, a presente revisão, baseou-se nas diretrizes para a realização de revisões sistemáticas PRISMA, caracteriza com uma *checklist* de 27 itens.

Critérios de Elegibilidade

Os critérios de inclusão dos artigos foram os seguintes: estudos pilotos, ensaios de controlo randomizado, estudos com grupo de controlo, com amostra de pessoas com diagnóstico de DA, grupos de intervenção com TMS ou tDCS e estudos em que a memória é analisada como resultado. Estão incluídos estudos experimentais, publicados em revistas e jornais científicos. Os cruzamentos dos dados

descritos foram realizados nos idiomas inglês, espanhol e português. Apenas foram selecionados estudos desde há 10 anos até à atualidade, isto é, de 2012.

Como critérios de exclusão, adotaram-se todos os restantes artigos com mais de 10 anos (critério 1), artigos que não apresentaram o assunto desta revisão no título, no resumo ou nas palavras-chave (critério 2) e artigos que não apresentaram no corpo do texto o assunto abordado nesta revisão (critério 3).

Fontes de Informação

Delimitada a questão de investigação passou-se para a revisão. Foram consultadas bases de dados para a busca de artigos. As bases de dados consultadas foram: PubMed, Web of Science e Scopus.

Pesquisa

No que se refere às sequências de pesquisa, estas surgiram através de um processo de testes e adaptação, tendo sido necessário testar a combinação dos termos para o tópico de pesquisa, através dos operadores booleanos (*and*, *or* e *not*). Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa e combinações:

“Alzheimer diseases” AND “Transcranial Magnetic Stimulation” AND “Memory Impairment”; “Alzheimer diseases” AND “transcranial Direct Current Stimulation” AND “Memory Impairment”.

PubMed

Pesquisa: (Alzheimer's Diseases) AND (Transcranial Magnetic Stimulation) AND (Memory Impairment).

Pesquisa: (Transcranial Direct Current Stimulation) AND (Alzheimer's Diseases) AND (Memory Impairment).

Web of Science

Pesquisa: (Alzheimer's Diseases) AND (Transcranial Magnetic Stimulation) AND (Memory Impairment).

Pesquisa: (Transcranial Direct Current Stimulation) AND (Alzheimer's Diseases) AND Memory Impairment).

Scopus

Pesquisa:(Alzheimer AND Diseases AND Transcranial AND Magnetic AND Stimulation AND Memory AND Impairment).

Pesquisa: (Transcranial AND Direct AND Current AND Stimulation AND Alzheimer AN Diseases AND Memory AND Impairment)

De ressaltar que, a pesquisa foi atualizada no final, para certificar os resultados, como forma de validar o processo de revisão sistemática, a estratégia de pesquisa foi replicada, coincidindo os resultados obtidos.

Seleção dos Estudos

No processo de seleção, foram selecionados os títulos, resumos e palavras-chave dos estudos identificados na pesquisa inicial. Foi utilizada uma *checklist* de padronizada de 27 itens, baseada nos critérios de cada estudo. Estudos (2012-2022) que não atenderam aos critérios de acordo com os títulos, resumos e palavras-chave foram excluídos. As discrepâncias, caso surgissem, foram resolvidas pelo consenso dos autores.

Processo de Recolha de Dados

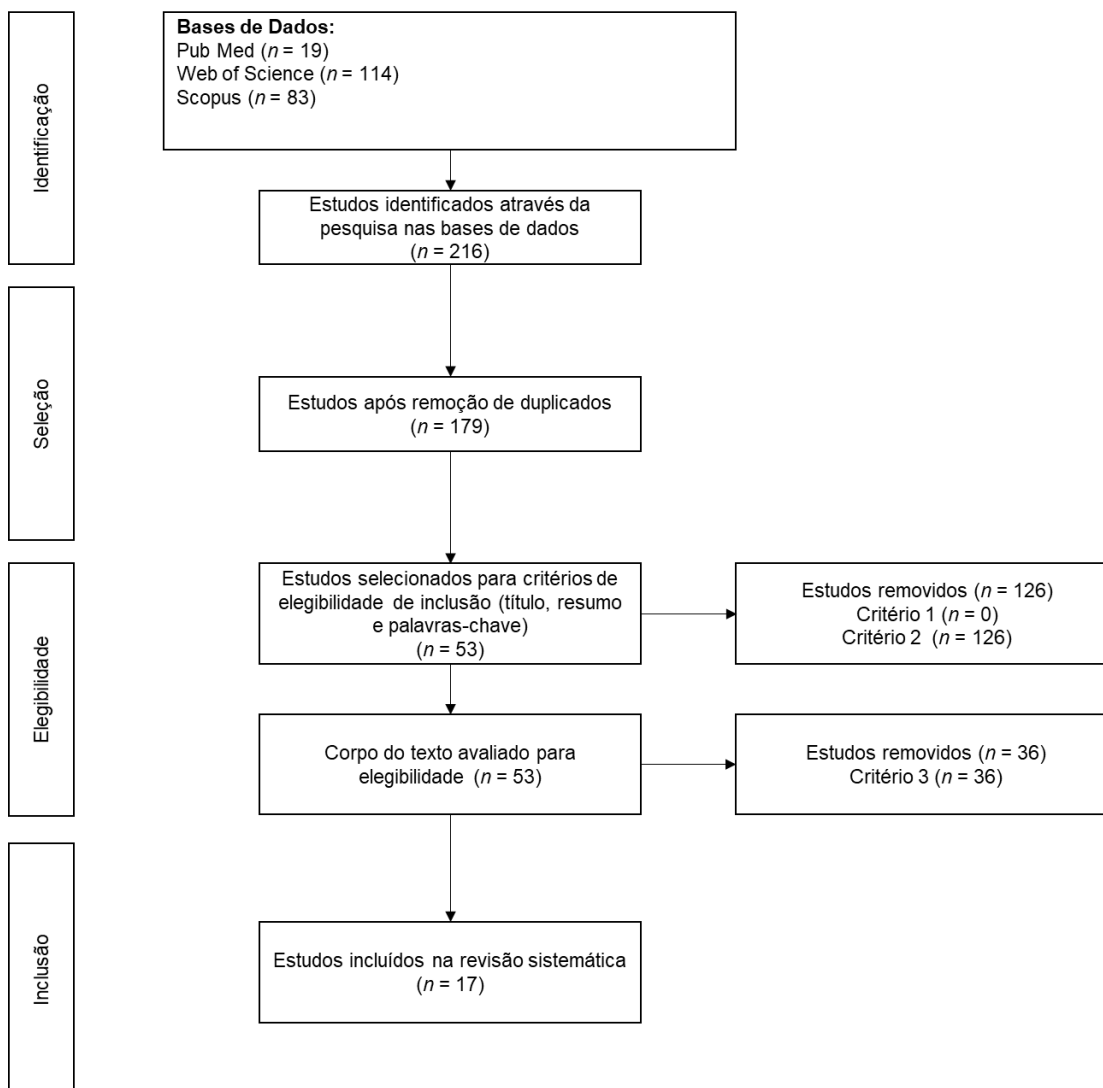
A pesquisa foi realizada de acordo com os critérios referenciados anteriormente, o que possibilitou uma análise para a revisão sistemática da literatura (confrontar com o fluxograma, figura 1).

Na elaboração do esquema da seleção dos estudos, que incluiu a presente revisão, fez-se referência às etapas de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão. Assim sendo, após a pesquisa nas diferentes fontes de informação e tendo em conta os critérios de inclusão previamente definidos, numa primeira etapa considerou-se um total de 216 estudos. Numa segunda etapa, e garantido que teria sido filtrado artigos com mais de 10 anos, passou-se ao filtro de leitura, nomeadamente à leitura do título,

do resumo e das palavras-chave, obtendo-se um total de 53 estudos. Após a leitura na íntegra dos artigos, são 17 artigos que integram a presente revisão.

Figura 1

Fluxograma, esquema de seleção de estudos para a revisão sistemática da literatura.



Adicionalmente e de forma a aferir o risco de viés dos estudos, foram aplicadas duas escalas: A Escala Newcastle-Ottawa, desenvolvida por Wells et al. (2013). Abrange cerca de três domínios, sendo eles: seleção de grupo de estudos, comparabilidade dos grupos; apuração de exposição. Nesta escala a pontuação máxima possível é de nove pontos, sendo que a pontuação dos estudos da seguinte

revisão são 7; e a Escala de Jadad elaborada por Jadad et al. (1996), constituída por uma lista de três perguntas que avalia três aspetos dos ensaios clínicos, a randomização, o cegamento e a descrição das perdas no seguimento. O resultado varia entre zero e cinco (três vezes um ponto para as respostas sim, e dois pontos adicionais para métodos apropriados de randomização e sigilo de alocação), sendo que os resultados superiores ou iguais a três, são considerados com baixo risco de viés, permitindo assim, medir a qualidade da fonte (Jadad et al., 1996), tendo a pontuação dos estudos da seguinte revisão são de 4.

RESULTADOS

Através da pesquisa supramencionada, foram integrados para a presente revisão sistemática um total de 17 artigos.

Os artigos selecionados foram analisados de acordo com os seguintes parâmetros: (a) objetivo do estudo, (b) dimensão e descrição da amostra, (c), variáveis relacionadas, (d) desenho de investigação, (e) descrição do procedimento, intervenções aplicadas, (f) instrumentos/técnicas (h) principais resultados, (i) limitações, (j) e sugestões para investigações futuras.

Estudos Elegíveis (n=17): Caracterização dos Estudos

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática foram publicados entre 2012 e 2022 e distribuem-se pelos seguintes anos, 2022 (3), 2021 (6), 2020 (1) 2019 (3), 2018 (1), 2017 (1), 2016 (1), 2015 (1). Todos os estudos incluídos têm um carácter internacional, destacando-se países como: Reino Unido, Itália, China, Estados Unidos, Helsínquia. Referentemente ao desenho de investigação, os estudos elegíveis para a presente revisão sistemática são experimentais, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo ou estudos piloto. Quanto à dimensão das amostras, os 17 estudos, em conjunto, abrangem participantes dos 55 aos 90 anos com DA e incluem ambos os sexos.

Como descrito no processo de recolha de dados, após a análise dos critérios de elegibilidade, as presentes publicações integram a revisão sistemática. Assim, procedeu-se à análise de cada publicação de forma individualizada, segundo o método

baseado no modelo Population, Intervention, Comparison, Outcome (PICO), (cf. com tabela abaixo 1 e 2). De ressaltar, que apenas não é mencionado o tipo de estudo, uma vez que todos são experimentais. Todos os estudos incluídos nesta revisão realizaram ensaios clínicos controlados. Deste modo, a secção das tabelas abaixo para o tipo de estudo, devido a todos serem de carácter quantitativo, foi substituída pela informação acerca dos instrumentos que os autores utilizaram para avaliar a memória. Após a análise individual foi realizada uma síntese integradora. De forma a resumir e caracterizar os principais resultados, foi conduzida uma análise aprofundada dos 17 artigos, tendo sido elaborada uma tabela de apoio para tal efeito (Tabela 1 e 2).

Notavelmente, os 740 participantes, recrutados a partir dos estudos, foram diferentes em termos cognitivos, de forma geral, na linha de base.

No que concerne à estimulação magnética foram recuperados 11 estudos, 9 referentes a rTMS e um referente a TMS. Por outro lado, a tES foi aplicada em seis estudos, três referentes a tDCS e três referentes a tACS. Os estudos selecionados são um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e ou ainda estudos pilotos (cf. tabela 1).

Os resultados evidenciam uma homogeneidade relativamente à eficácia das intervenções desenvolvidas. Tendo em conta a totalidade dos estudos, apenas os resultados de duas investigações não sugerem melhorias na memória de pessoas com DA.

Nas tabelas abaixo foi realizada a divisão dos estudos. Foi possível observar os resultados referentes a TMS (tabela 1) e os resultados referentes a tES (tabela 2).

Tabela 1

Eficácia da Estimulação Magnética nas Alterações de Memória na DA

Autores	Participantes	Intervenção	Comparação	Procedimento	Resultados	Instrumentos
Bagattini et al. (2019)	26 participantes	TMS no DLPFC.	Estudo Randomizado	20 sessões em 4 semanas.	Maior amplitude foi associada com pior desempenho de memória associativa .	Avaliação Clínica da Demência (CDR), Face-Name Association Memory (FNAB), Mini Mental State Examination (MMSE) e Atenção e memória do Mattis Dementia Rating Scale (MDRS).
Bagattini et al. (2020)	50 pacientes de uma fase muito precoce a uma fase moderada da DA	rTMS no DLPFC.	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado, inclui dois grupos: Treino cognitivo mais rTMS real ou treino cognitivo mais placebo rTMS.	20 sessões de 20 Hz, 3 meses, 4 semanas de sessões diárias (5 dias por semana, num total de 20 sessões) e 12 semanas voltou a ser avaliado.	Melhoria da memória associativa treinada induzida com o rTMS.	Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVL) e RBM.
Jia et al. (2021)	69 pacientes com DA leve a moderada	rTMS no córtex parietal	Estudo randomizado duplo-cego, e controlado por placebo.	10 sessões de 10 Hz. 2 semanas, sessão por dia e 5 dias por semana.	Eficaz na melhoria da memória imediata , curta e longa, dos pacientes com DA.	Addenbrooker's Cognitive Examination (ACE-III), Alzheimer's Disease Assessment

			esquerdo.						Scale (ADAS), CDR e MMSE e Teste de Aprendizagem Verbal. (PVLТ)
Koch et al. (2018)	14 pacientes com DA precoce	rTMS DLDFC.	no	Estudo randomizado, controlado por simulação.	janeiro de 2014 e junho de 2016. 20 Hz.	Melhoria seletiva na memória episódica .			CDR, MMSE.
Liu et al. (2022)	78 participantes (37 pacientes com DA e 41 saudáveis).	rTMS DLDFC.	no	Estudo randomizado.	12 semanas. 40 Hz. 3 vezes por semana, durante 4 semanas.	Melhorias nos sintomas clínicos, incluindo função executiva e memória episódica .			ADAS-Cog, MMSE e MoCA,
Rutherford et al. (2015)	11 participantes.	rTMS DLDFC.	no	Estudo piloto.	12 sessões de 20 Hz. Bloco de 4 semanas de tratamento duplo-cego: (Estágio 1) seguido de 2 semanas de tratamentos de manutenção de rótulo aberto repetidos aproximadamente a cada 3 meses (Estágio 2).	TMS pode ser mais eficaz na memória associativa para pacientes nos estágios iniciais da doença. Embora os benefícios cognitivos gerais não persistam por mais de algumas semanas após a interrupção de um esquema de tratamento neste estudo.			ADAS-cog, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) MDRS e Verificação de Memória e Comportamento Revista.
Teti Mayer et al. (2021)	12 pacientes com DA.	rTMS DLDFC.	no	Estudo randomizado duplo cego.	10 sessões de 10 Hz. 2 vezes por dia, durante 5 dias.	Melhorou significativamente a memória episódica e semântica . E a memória de reconhecimento visual			MMSE e Escala de Memória de Wecher (WMS), Atenção e memória do Mattis

							apresentou uma melhoria Dementia Rating marginalmente significativa. Scale (MDRS)
Velioglu et al. (2021)	19 pacientes com DA.	rTMS na região frontal direita e esquerda.	na	Estudo piloto.		20 Hz por duas semanas.	Aumento significativo das funções de memória de reconhecimento visual. MMSE, WMS.
Wu et al. (2022)	47 pacientes com DA	rTMS		Estudo randomizado, duplo-cego, placebo e controlado por placebo		3 sessões de 50 Hz. 14 dias. separadas por intervalos de 15 minutos.	O grupo ativo apresentou melhorias na memória associativa em comparação com o grupo placebo na semana 2, e na semana 10. MMSE e MoCA.
Zhang et al. (2019)	30 pacientes com DA.	rTMS no DLPFC.	no	Estudo randomizado duplo cego.		2º sessões de 10 Hz. Diário em 4 semanas.	Após 4 semanas de tratamento rTMS-CT, os scores dos pacientes melhoraram nos domínios e nas subescalas da memória trabalho verbal. ACE-III, ADAS, MMSE e MoCA.
Zhao et al. (2017)	30 pessoas com DA estágio inicial a moderado.	rTMS no DLPFC.	no	Ensaio piloto, duplo-cego e controlado por placebo		30 sessões de 20 Hz. 6 semanas (1 sessão/dia e 5 dias.	Melhoria na memória curto prazo, imediata, e verbal na ACE-III, ADAS, MMSE e MoCA, DA.

Efeitos da Estimulação Magnética na Memória em Pacientes com DA

No que concerne à TMS (cf. Tabela 1), todos utilizaram escalas objetivas de medida da memória, tais como: MMSE, MoCA, ADAS-Cog e FNABE. Estudos como Wu et al. (2021) apresentaram resultados significativamente correlacionados com os scores de MMSE, MoCA, ADL e CSIT. Velioglu et al. (2021), observaram uma melhoria significativa na memória de reconhecimento da WMS, em contrapartida não encontram melhorias significativas nos scores do Teste de Reprodução Visual WMS-Visual. Teti Mayer et al. (2021) obtiveram um maior desempenho nas subescalas de atenção e memória do MDRS. Rutherford et al. (2021) no ADAS-cog e na Verificação de Memória e Comportamento Revista, obtiveram uma melhoria após o tratamento real em comparação com os do placebo. Segundo o estudo de Jia et al. (2021), o grupo placebo com o score total de PVLT melhorou significativamente em relação à sua linha de base. Foi possível observar nos scores totais do MMSE, do ACE-III e nos scores dos domínios da memória um aumento após o tratamento no grupo real rTMS-CT (Zhang et al., 2019). Ao analisar com detalhes as neuromodulações apresentada, é necessário perceber a região estimulada, a frequência, as sessões o tempo e a duração de cada.

Em relação às regiões corticais estimuladas, estudos como Wu et al. (2021), Mayer et al., (2021), Bagattini et al. (2019), Bagattini et al. (2020) e Zhang et al. (2019) estimularam o DLPFC esquerdo.

Assim como os investigadores anteriores, Rutherford et al. (2021), também estimularam no DLPFC, não obstante, obtiveram melhorias tanto no esquerdo como no direito. Os participantes com DA apresentaram volume de substância cinzenta (GMV) significativamente menor no córtex temporal lateral e medial, lobo parietal inferior e insula, antes e depois do tratamento rTMS (Liu, eta k., 2020). A estimulação incidiu sobre o córtex parietal esquerdo (Jiu et al., 2021).

Relativamente ao conjunto de elétrodos, estudos de Wu et al. (2021) e Bagattin et al. (2020) aplicaram uma bobina de 70mm com 50 Hz. Tal como Wu e seus colaboradores (2021), Liu et al. (2022), utilizaram uma bobina de 70mm no entanto com 40 Hz. Quanto a Velioglu et al. (2021), Rutherford et al., (2021) e Koch et al. (2018) utilizaram uma bobina de 8 com 20 Hz. Autores como Vlioglu et al. (2021),

Mayer et al. (2021), também utilizou uma bobina de 8, no entanto com 10 Hz. Bagattin et al. (2019) também utilizou uma bobina de 70 mm.

Efeitos rTMS Sobre a Memória

Estudos como Wu et al. (2021) utilizaram a rTMS em conjunto com a estimulação acelerada intermitente de teta-burst (ITBS), por duas semanas e apresentaram melhorias na memória. O ITBS, estabilizou os ritmos-gama endógenos no sistema de memória, o que indica uma melhoria na memória. Velioglu et al. (2021), também utilizou rTMS, por duas semanas, cerca de 10 sessões, sendo observado um aumento estatisticamente significativo na memória, especificamente visual e episódica. Mayer et al. (2021), realizaram 10 sessões de rTMS, cerca de duas vezes por dia durante um período de dias e obtiveram um efeito na memória de reconhecimento visual e na memória semântica. Rutherford et al. (2021) realizaram a experiência em duas etapas, numa primeira de 13 sessões ao longo de quatro semanas e uma segunda em duas semanas (10 sessões) aproximadamente a cada três meses, mostram uma melhoria na memória associativa e associação de imagem de palavras. No entanto é de ressaltar que os participantes ao serem comparados por "estágio inicial" e "avançado", foi evidente a melhoria dos efeitos na memória no estágio inicial. Liu et al. (2022) realizaram a investigação a cada dois dias, três vezes por semana durante quatro semanas consecutivas (um total de 12 dias de tratamento), uma sessão diária consistiu em 30 ensaios rTMS, o que despoletou melhorias na memória. Koch et al. (2018) utilizou, por duas semanas, TMS combinado com eletroencefalografia (TMS-EEG), o que provocou uma melhoria seletiva na memória episódica. Jiu et al. (2021), realizaram a experiência durante duas semanas, e os resultados sugeriram uma eficácia na melhoria da memória das pessoas com DA. Bagattin et al. (2019) com a experiência para prever a gravidade da DA, notou uma maior amplitude associada com pior desempenho de memória. Após quatro semanas de tratamento rTMS-CT, os scores das pessoas melhoraram na memória (Zhang et al., 2019). Bagattin et al. (2020) realizou a intervenção durante quatro semanas de sessões diárias (cinco dias por semana, para um total de 20 sessões), o que resultou de um melhor desempenho de memória associativa de nome facial no t4 em comparação com as pessoas do grupo CT-placebo (com treino cognitivo). Por sua vez, sem treino cognitivo também obtiveram uma melhoria significativa na memória episódica (Bagattin et al., 2020).

Tabela 2

Eficácia da Estimulação Elétrica nas Alteração de Memória na DA

Autores	Participantes	Intervenção	Comparação	Procedimento	Resultados	Instrumentos
Benussi et al. (2021)	20 participantes com diagnóstico de MCI-DA.	γ -Tacs no DLPFC.	Estudo cruzado randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Sessão única de 60 meninas, de 40 Hz. Cada grupo recebeu uma única sessão de exposição ou uma única sessão de placebo-tACS primeiro e, após 1 semana, a estimulação foi invertida.	Melhoria significativa no RAVL, não ocorreu no pós o tACS fictício; A γ -tACS sobre Pz mostrou uma melhoria significativa do desempenho da memória episódica e associativa ; em comparação com o tACS fictício.	FNAME e RAVL.
Benussi et al. (2022)	60 pacientes com DA	tACS no DLPFC.	Estudo randomizado.	Sessão única de 60 meninas, de 40 Hz. Única sessão de placebo-tACS primeiro e, após 1 semana e depois foi invertido.	Observou-se um efeito significativo na memória episódica e associativa .	FNAT e RAVL.
Bystad et al. (2016)	25 pacientes com DA.	tDSC córtex temporal esquerdo.	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo	6 sessões de 30 minutos por 10 dias.	tDSC neste ensaio clínico não melhorou significativamente a função da memória verbal	MMSE.

Cespón et al. (2019)	14 idosos saudáveis e 12 pacientes de DA	tDSC no DLPFC.	no Estudo piloto.	Três sessões experimentais, separadas por (pelo menos) cinco dias.	Observadas pequenas tendências entre a memória de trabalho aprimorada e o aumento do P200 após a observação de tDCS catodal.	MMSE
Lu et al. (2019)	201 pacientes com leve distúrbio neurocognitivo devido à DA.	tDSC córtex temporal lateral esquerdo.	no Ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado.	12 sessões. 4 semanas de 45 minutos separadas por 5 dias.	Os grupos randomizados apresentaram melhoria na capacidade de memória de trabalho após intervenção.	ADAS-Cog e MMSE.
Sprugnoli et al. (2021)	15 participantes com DA de leve a moderada	tACS lobo temporal.	no Estudo do piloto.	Sessão de 60 minutos de 40 Hz, de 2 a 4 semanas. grupo 1: 2 semanas de 10 sessões; grupo 2: 2 semanas de 10 sessões; grupo 3: 4 semanas de 30 sessões.	As alterações de perfusão apresentam uma correlação positiva com alterações na memória episódica .	ADAS-cog, MMSE e MoCA.

Efeitos da Estimulação Elétrica na Memória em Pacientes com DA

No que concerne às escalas objetivas de medida da memória foram utilizadas: ADAS-Cog, MMSE e MoCA.

Em concordância com Benussi et al. (2020), Teste de aprendizagem auditivo-verbal (RAVL) e o Face-Name Association Memory Task (FNAME) apresentaram uma melhoria significativa. Posto isto, para avaliarem o desempenho da memória episódica aplicaram aprendizado verbal auditivo de Rey (RAVL). Por conseguinte, foi observado uma diferença significativa entre tACS real e placebo após estimulação. Seguindo a mesma linha de base, para avaliarem o efeito na memória associativa episódica, utilizaram uma tarefa de associações de nomes de rostos desconhecidos FNAME, em que foi possível apurar uma melhoria significativa.

Benussi et al. (2022) avaliaram a memória com o teste Rey Auditivo Verbal Learning RAVL e FNAME, assim após a administração, segundos os resultados, foi possível verificar uma melhoria significaria na recordação imediata e tardia. De ressaltar que, quanto mais leve o estágio da DA, melhor serão os resultados obtidos na recordação imediata do RAVL.

De acordo com, Bystad et al. (2016), para avaliar a memória verbal utilizaram o MMSE, no entanto foi possível verificar que não obtiveram melhorias significativas.

Segundo Lu et al. (2019), por um lado, administrado o ADAS-Cog em T1(4^o semana), pode-se constatar uma melhoria significativamente desde a avaliação inicial até a avaliação pós-intervenção. Por outro, em T2 (8^osemana) e T3 (12^o semana), os resultados de ADAS-Cog evidenciaram uma tendência de reversão em direção à linha de base.

Segundo Sprugnoli et al. (2021), após administrar ADAS-cog, MoCa e MMSE, verificou que as alterações nos testes de memória não alcançaram significância. No entanto, segundos os resultados do estudo destes autores, ocorreram mudanças significativas no fluxo sanguíneo cerebral, correlacionando-se assim positivamente com as mudanças no Craft Story Recall.

Em relação às regiões corticais estimuladas, Benussi et al. (2020, 2022) estimularam no córtex pré-frontal dorsolateral direito (rDLPFC). Cespón et al. (2019) estimularam no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. Sprugnoli et al. (2021) estimularam o lobo temporal nos três grupos, sendo que, o Grupo 3 recebeu a intervenção mais longa direcionada aos lobos temporais bilaterais.

Relativamente às sessões e tempo de intervenção, todos os estudos entrevistaram em tempos diferentes. Segundo Benussi et al. (2022), neste estudo aplicaram uma única sessão de exposição e após uma semana, a estimulação foi invertida. De realçar que cada estimulação durou 60 minutos. Bystad et al. (2016) aplicou em seis sessões de 30 minutos por 10 dias e é possível constatar que não houve melhorias. De acordo com Cespón et al. (2019) a intervenção durou cerca de três sessões experimentais, separadas por, pelo menos, cinco dias. Estudo de Lu et al. (2019), após a intervenção, os participantes foram acompanhados por oito semanas. Sprugnoli et al. (2021) administrou por 40 Hz numa uma hora por dia por duas e ou quatro semanas, sendo que, o grupo três recebeu 20h de tACS ao longo das quatro semanas.

Efeitos tACS Sobre a Memória

No que refere aos efeitos da tACS na memória, conforme Benussi et al. (2020), é possível observar que y-tACS melhora o desempenho da memória episódica e está associada a uma restauração da inibição aferente de curta latência (SAI). De acordo com Benussi et al. (2022), foi possível verificar uma melhoria na memória de longo prazo com o aumento da atividade gama sobre regiões posteriores, sugerindo um efeito específico do local de tACS, e uma melhoria significativa da memória episódica após tACS. Apresenta, ainda uma melhoria no desempenho da memória episódica e está associada a uma restauração do SAI. Sprugnoli et al. (2021), as alterações da perfusão apresentaram uma correlação positiva com as alterações na memória episódica.

Efeitos tDCS sobre a memória

Relativamente aos efeitos da memória na tDCS foi possível concluir que, segundo Bystad et al. (2016) na DA, esta intervenção não melhorou significativamente a função da memória verbal. Foi permitido observar uma tendência de melhoria da recordação tardia no grupo tDCS ativo, embora não significativa. Posto isto, os estudos de Bystad et al. (2016) não obtiveram melhorias nos Efeitos tDCS sobre a memória.

Foi possível concluir que, segundo o estudo de Lu et al. (2019), os grupos randomizados apresentaram uma melhoria na capacidade de memória de trabalho após a intervenção. Tendo por base os três grupos, o grupo tDCS-WMT apresentou uma maior capacidade de WM e um desempenho de memória lógica na 12^o semana, em comparação com os restantes. Assim, a intervenção de três sessões por semana, tendo cada uma 45 minutos, demonstram uma melhoria na memória de trabalho, lógica e episódica.

A Tabela 3 apresenta os efeitos adversos, que alguns estudos destacaram, no decorrer das intervenções e após as mesmas.

Tabela 3

Efeitos Adversos

Autores	Efeitos Adversos
Bystad et al. (2016)	Nenhum paciente apresentou efeitos adversos devido à intervenção.
Sprugnoli et al. (2021)	Formigueiro, irritação do couro cabeludo; alterações visuais e cefaleia.
Wu et al. (2022)	Os pacientes relatam espasmos nas pálpebras e zumbidos. Todos os eventos foram toleráveis e diminuíram após a interrupção do tratamento. Nenhuma epilepsia ou crises epiléticas foram registadas.

Efetivamente, na presente revisão, tal como apresentado na tabela 3, apenas três estudos mencionam quais os efeitos da neuromulação estudada. Segundo Bystad e seus colaboradores (2016) não existem quaisquer efeitos adversos. Em contrapartida segundo Wu e seus colaboradores (2022) a estimulação provocou espasmos na pálpebras e zumbidos, no entanto, foram toleráveis. Foram verificados outros efeitos tais como: Formigueiro, irritação do couro cabeludo; alterações visuais e cefaleia (Sprugnoli et al., 2021). Posto isto, indica que as intervenções são seguras e bem toleradas.

A Tabela 4 apresenta as limitações, sugestões para investigações futuras e as implicações práticas mencionadas pelos autores.

Tabela 4

Limitações, sugestões para investigações futuras e implicações prática

Autores	Limitações	Investigações futuras
Bagattini et al. (2019)	Tamanho da amostra.	Resultados precisam ser confirmados com amostras maiores. Necessários estudos longitudinais que avaliem as mudanças de longo prazo.
Bagattini et al. (2020)	A localização da bobina foi determinada empregando o sistema 10-20. as relações anátomo-funcionais no CPFDL são altamente variáveis entre os indivíduos. Falta de marcadores fisiopatológicos da DA.	Benéfico da rTMS adjuvante com mais profundidade. Estudos longitudinais.
Benussi et al. (2021)	Tamanho da amostra.	Amostras maiores. Múltiplas sessões. Avaliar os efeitos duradouros; preditores de resposta clínica, como genótipo da apolipoproteína ou variáveis de reserva cognitiva. Ver os efeitos cognitivos potenciais podem ser explicados também por uma estimulação fora do alvo de outras estruturas que não o alvo hipotético. Avaliar se a melhora nas medidas clínicas e neurofisiológicas se correlaciona com a magnitude do campo elétrico que atinge o precuneus, como um potencial marcador substituto de dose.
Benussi et al. (2022)	Tamanho da amostra. Efeitos de uma única sessão de γ -tACS. Não avaliamos os efeitos a longo prazo após γ -tACS. A mudança nos escores de recordação tardia do RAV.	Amostra maior. Efeitos a longo prazo precisam ser avaliados em ensaios multissessão. γ -tACS multissessão e com design em ambiente doméstico são garantidos.
Bystad et al. (2016)	Não se revelou diferenças significativas entre os grupos placebo e tDCS ativo	Estudos com medidas de resultados que incluam sintomas neuropsiquiátricos, avaliação neuropsicológica

	nos resultados de eficácia primários e secundários.	e atividades da vida diária. Aumentar a taxa de repetição. mais viável e pode exigir menos dias separados de visitas ao laboratório de pesquisa. E menos visitas.
Cespón et al. (2019)	Tamanho da amostra relativamente pequeno. Não podemos excluir inteiramente que a ausência de diferenças significativas entre idosos saudáveis e pacientes com DA.	Estudos neurofisiológicos de acompanhamento com tamanhos de amostra aumentados e diversas tarefas cognitivas investigando diferentes funções executivas. Replicar e ampliar as descobertas sobre a interação entre a polaridade da ETCC e o estado neural usando diversas tarefas de memória de trabalho.
Jia et al. (2021)	Nenhum estudo de acompanhamento sobre quanto tempo o efeito da melhora da cognição e da memória poderia durar. Usado poucas escalas neuropsicológicas para avaliar a memória e a cognição. Mantiveram a medicação para demência.	Estudos de acompanhamento usando avaliações neuropsicológicas e ressonância magnética funcional para determinar a duração da eficácia da Rtms.
Koch et al. (2018)	Tamanho da amostra. o baixo número de elétrodos usados para registros de EEG limita a resolução espacial de nossas conclusões, especialmente para a análise da fonte	Não apresenta.
Liu et al. (2022)	Tamanho da amostra. Pacientes foram medicados durante o tratamento com rTMS. Os resultados foram medidos apenas imediatamente após o tratamento e em um acompanhamento de 8 semanas.	Amostra maior, e avaliações de acompanhamento mais longas, como 6 meses e 1 ano após o tratamento, serão realizadas.
Lu et al. (2019)	Ausência de um grupo de controle duplo simulado.	Coletar os biomarcadores neurofisiológicos para monitorar a resposta da neuroplasticidade nos seguimentos de longo prazo.
Rutherford et al. (2015)	Não apresenta.	Não apresenta.
Sprugnoli et al. (2021)	Devido à amostra limitada de participantes, juntamente com as múltiplas abordagens de direcionamento, não visavam oferecer respostas definitivas sobre nenhum aspecto do estudo.	Amostra maior. Simplificar o desenho do estudo. Uma condição de controle de tACS, incluindo estimulação simulada (placebo) e potencialmente uma frequência de estimulação de controle.
Teti Mayer et al. (2021)	Tamanho da amostra e a falta de grupo controle. Influência de um efeito teste-	Incluir pacientes com DA com sintomas depressivos e ansiosos como forma de investigar o potencial terapêutico da rTMS como um tratamento complementar

	reteste.	e o possível impacto. Verificar os efeitos a longo prazo do tratamento com rTMS na memória implícita em pacientes com DA.
Wu et al. (2022)	Tamanho da amostra. Devido ao tempo curto do tratamento as Funções cognitivas diminuíram com o acompanhamento. Diagnóstico DA, estudo foi baseado na avaliação clínica e não incorporou marcadores patológicos de DA. Duração total da memória associativa foi relativamente curta (<5 min).	Definir o alvo usando características funcionais e estimar o campo eletrônico induzido individualmente. Repetição do protocolo a cada 2 meses. Explicar melhor, em detalhe, os efeitos na tarefa da memória associativa.
Zhao et al. (2017)	Tamanho da amostra. Eficácia do duplo-cego e da sequência aleatória não foi bem avaliada. Papel do donepezil pode influenciar o efeito real da rTMS em pacientes com DA. A frequência da rTMS pode não ser suficiente.	Não explícito.
Zhang et al. (2019)	Tamanho da amostra. Não testaram metabolismo cerebral em outras áreas associadas à função cognitiva, como o hipocampo. Não usaram um sistema de navegação individualizado.	Aumentar o tamanho da amostra, estender o tempo de observação e selecionar áreas cerebrais de DA mais vulneráveis para a análise do metabólito cerebral e da conexão de rede cerebral.

Através da leitura da tabela 3, depreende-se que as limitações apontadas pelos autores são diversas. No entanto, a grande maioria dos estudos enfatizaram limitações relacionadas com as amostras utilizadas, nomeadamente a dimensão, isto é, amostras pequenas para a testagem destas neuromodulações.

Considerando as investigações futuras, de forma geral, propuseram um maior tempo entre as intervenções, ou seja, realização de estudos longitudinais. No que se refere à intervenção, é necessária uma maior observação da mesma. No que concerne aos procedimentos, é também proposto uma maior voltagem.

DISCUSSÃO

A presente revisão é um documento síntese que pode auxiliar na decisão relativa ao tipo de intervenções não invasivas a utilizar e que possibilitem melhorias no funcionamento da memória em pessoas com DA. O principal objetivo passou por uma revisão sistemática da literatura, que permitisse verificar se as diferentes técnicas de neuromodulação (TMS e tDCS) seriam eficazes na melhoria das alterações de memória em DA.

Efetivamente, não há qualquer tipo de cura para a DA, e cada vez mais surgem pessoas portadoras desta doença, o que a torna um dos maiores desafios de saúde (Xing et al., 2020). Neste sentido, tem existido um interesse crescente para retardar os efeitos da mesma (Madureira et al., 2018). A isto acresce que as intervenções não farmacológicas, são consideradas importantes, uma vez que podem ainda, levar à redução de custos com a doença (Madureira et al., 2018). Para o efeito, é crescente a procura da utilização de técnicas não invasivas para perceber os efeitos que estas possam provocar na DA. Existem várias técnicas não invasivas de neuromodulação (Grazzi et al., 2021), e estas agem diretamente sobre os neurónios. A neuromodulação estimula ativamente os neurónios dando assim uma resposta biológica natural (*International Neuromodulation Society*, 2018).

Em conformidade com o que anteriormente explicado, na TMS, a bobina é conectada através de um circuito elétrico, ligado, passa um pulso corrente, sendo posteriormente esta desligada, esta mudança rápida no campo elétrico promove a indução de um campo magnético (Conforto et al., 2003). Denota-se que, os tamanhos dos elétrodos, a duração, as sessões, a frequência, o posicionamento, é que ditam o efeito desta mesma técnica. Posto isto, deu-se uma análise dos estudos para perceber o efeito das técnicas não invasivas. Os resultados da presente revisão sugerem que o uso da TMS e rTMS apresentam efeitos promissores e benéficos no tratamento das alterações da memória em pacientes com DA, ou seja, foi possível verificar que se confirma H1.

Tal como referido na introdução, estudos como de Xin Wang et al. (2020), Aloizou, et al. (2021) sugerem que a estimulação magnética transcraniana (TMS) pode ser benéfica para várias funções cognitivas em pacientes com DA. Segundo Burgues et al. (2012) o DLPFC, está associado à memória entre outras funções como são

exemplo a linguagem, a atenção e as sequências temporais. Denota-se que na maioria dos estudos, aplicadas a TMS e rTMS, deu-se um consenso quanto à região estimulada, (Bagattin et al., (2019, 2020), Mayer et al. (2021), Wu et al., (2021), e Zhang et al., 2019), onde foi estimulado o DLPFC esquerdo. Rutherford et al. (2021), também estimularam no DLPFC, em ambos, direito e esquerdo. Neste sentido, estes resultados vão ao encontro da literatura existente. Este consenso está relacionado com a região que quando estimulada produz alterações na memória. O que por sua vez corrobora a literatura, que tende a estimular no DLPFC. Segundo Aloizou et al. (2021), a região do DLPFC esquerdo foi o foco principal dos estudos que analisou, sendo que estimularam ambos.

A duração efetiva e a quantidade de sessões da TMS e rTMS em pacientes também foi avaliada. No que se refere às sessões variaram de três até 30 sessões, e o tempo total de tratamento previsto no protocolo de estudo foi no mínimo de cinco dias e máximo de oito meses.

Relativamente aos estudos que realizaram menos sessões, obteve-se uma melhoria significativa na memória episódica, imediata, curta e longa duração (Jia et al., 2021). No entanto, é de ressaltar, que, apesar de apenas realizarem 10 sessões, estas foram realizadas num total de duas semanas, em cinco dias por semana, verificando-se um melhor desempenho na escala MMSE. Seguindo a mesma base, pode-se verificar uma melhoria na memória episódica no estudo de Tati Mayer et al. (2021), que contou com 10 sessões, durante cinco dias, sendo que estimularam duas vezes ao dia. Ambos os estudos induziram uma frequência de 10 Hz (Jia et al., 2021; Tati Mayer et al., 2019). Os resultados explanam que existe um consenso quanto à melhoria da memória episódica. Com a sugestão dos seguintes resultados pode-se assim verificar que é possível realizar uma estimulação de 10 sessões com uma frequência de 10Hz. Liu et al. (2022), em conformidade com os estudos anteriores, também verificou melhorias na memória episódica, sendo que realizou 12 sessões de 40 Hz, num total de quatro semanas, sendo três vezes por semana. O que pode surgir a hipótese que, para verificar melhorias na memória episódica, deve ter um total de 10 a 12 sessões, com intervalos curtos entre sessões.

Relativamente à memória associativa, estudos como Baggati et al. (2020), utilizaram 20 sessões de 20 Hz, durante quatro semanas. No entanto, nas 12 semanas voltaram a avaliar, os resultados deste estudo sugerem uma melhoria na

memória associativa. Em conformidade com estes autores, Rutherford et al. (2015), também realizaram uma frequência de 20 Hz nas suas 13 sessões, nas suas quatro semanas de tratamento, tendo duas semanas de manutenção, onde posteriormente houve uma nova avaliação. Koch et al. (2018) no seu estudo também utilizaram uma frequência de 20 Hz, isto é, de alta frequência. Assim, levanta-se a hipótese que estes três estudos estão em concordância, através dos quais os resultados sugerem melhorias na memória associativa, tendo em comum a mesma frequência e uma posterior reavaliação. Ainda nos efeitos da memória associativa, um outro estudo (Wu et al., 2022), obteve melhorias significativas no mesmo tipo de memória, com três sessões separadas por intervalos de 15 minutos, com frequência de 50 Hz. Em conformidade com os estudos de Rutherford et al. (2015); Baggati et al. (2020), Koch et al. (2012) que também apresenta alta frequência na estimulação. Neste sentido, levanta-se a hipótese que uma estimulação de alta frequência conduz a melhorias na memória associativa. Estes estudos corroboram a literatura, em alta frequência, os resultados sugerem uma maior eficácia de rTMS, quando aplicada em estágios iniciais da doença (Aloizou et al., 2020). Posto isto leva-nos a refletir que se dá mais efeitos em pacientes que se encontrem num estágio inicial da demência.

Relativamente a estudos que sugerem melhorias na memória verbal, Zang et al. (2019) realiza 20 sessões diárias em quatro semanas, sendo de 10 Hz. Zhao et al. (2017) realiza 30 sessões seis semanas, o que corresponde a duas sessões por dia de frequência 20 Hz. Assim, segundo o que os resultados da presente síntese levantam-se a possibilidade de estimular com alta frequência, diariamente sugere resultados promissores nas alterações de memória verbal. Neste sentido, estes resultados vão ao encontro de Aloizou et al. (2020) e Cotelli et al. (2011), tratamentos mais longos sugerem resultados significativos favoráveis ao nível da memória. Os resultados explanam que a maioria dos estudos que apresentaram protocolos de alta frequência com sessões com curto espaço de intervenção entre elas, e de longa duração suscitam a possibilidade de eficácia.

No que concerne à estimulação elétrica, o que permite modular a atividade neural das regiões estimuladas (Chang et al., 2018). Foi possível observar que se confirma parcialmente a H2, a tDCS e a tACS, não apresentaram um consenso quanto à sua eficácia. Isto é, a tACS, apresenta consenso, no entanto a tDCS, não apresenta.

Os estudos selecionados para esta revisão, que aplicaram a tDCS (Cespón et al., 2019), sugerem uma melhoria no desempenho da memória de trabalho. No estudo de Bystad et al. (2016) não obtiveram melhorias na memória verbal, no entanto melhorou na recordação tardia, sendo comprovado com a avaliação através do MMSE. Em contrapartida, no estudo de Lu et al. (2019), os grupos randomizados apresentaram uma melhoria na capacidade de memória de trabalho.

A duração das sessões e o tempo de estimulação das correntes utilizadas foi um ponto divergente nos estudos, por exemplo Bystad et al. (2015) realizou a estimulação em seis sessões, de 30 minutos em 10 dias, Céspon et al. (2019) em três sessões de separadas por cinco dias, Lu et al. (2019), de 12 sessões separadas por cinco dias, em quatro semanas. Diante de tais diferenças, entre os protocolos existentes na literatura, é possível hipotetizar que o intervalo entre sessões poderá estar na causa da eficácia, a quando comparado com os resultados da presente revisão, no entanto, os tempos de diagnósticos são distintos. Posto que, a intervenção realizada no estudo de Lu et al. (2019), e Céspon et al., (2019), com intervalo de cinco dias entre sessões apontaram eficácia. Ademais, embora dois dos estudos demonstrarem efeitos não é permitido inferir, com certeza, o efeito. Estudos selecionados para esta revisão, que aplicaram a tACS, verificaram melhorias na memória episódica e associativa (Benussi et al., 2021; Benussi et al., 2022 e Sprugnoli et al., 2021). No entanto, não foi possível verificar um consenso na eficácia na melhoria da memória. O que se pode observar na tES, é precisamente o contrário da TMS. Denota-se que os resultados de TMS sugerem que para existir um efeito, deverá haver um período curto entre sessões e intensivo. Em contrapartida, os resultados de tES sugerem que para se dar a eficácia deverá haver poucas sessões, como por exemplo, uma única sessão, ou até mesmo três.

Segundo os resultados supramencionados, verifica-se que a tACS eficácia relativamente à tDCS, o que não vai ao encontro com o que a literatura demonstra.

A duração e a frequência das sessões foram um ponto convergente nos três estudos que usaram a neuromodulação tACS, tendo a sessão a duração de 60 minutos com uma frequência de 40Hz (Benussi et al., 2020, Benussi et al., 2022, Sprugnoli et al. 2021), o que corrobora os resultados da literatura (Xing et al., 2020), que sugerem o mesmo tempo para a eficácia. Relativamente ao tempo da

estimulação, os estudos são congruentes com a literatura. Assim levanta-se a hipótese que, para haver eficácia é possível que a estimulação tenha de ter a duração de 60 minutos.

Relativamente à frequência e ao tempo, de intervenção, Benussi et al. (2021 e 2022), realizaram uma única sessão, tendo uma intervenção real e outra placebo, não sendo igual para todos os participantes. No entanto, os resultados sugerem melhorias na memória episódica e associativa na intervenção real. Relativamente ao tempo Sprugnoli et al. (2021), implementou três grupos: grupo 1 duas semanas, com 10 sessões; grupo 2 duas semanas com dez sessões e grupo 3, quatro semanas de vinte sessões. No que concerne à região, Benussi et al. (2021 e 2022) estimularam no DLPFC direito, enquanto, Sprugnoli et al. (2021) estimularam o lobo temporal. Em conformidade com o que anteriormente foi mencionado relativamente à região, Benussi et al. (2021 e 2022) corrobora a literatura. Sendo possível verificar isso mesmo com a administração de ADAS-cog, MoCa e MMSE, que, por sua vez, não alcançaram significância. Diante de tais diferenças entre os protocolos pode-se sugerir que sessões de uma hora de alta frequência suscitam eficácia na memória. Os resultados de Benussi et al., (2021 e 2022), corroboram Xing et al. (2020) que o uso de tACS proporciona uma melhoraria da memória, mais concretamente de trabalho, nomeadamente no reconhecimento de memória episódica.

Depois da análise aos estudos é possível confirmar H3, pois parece existir uma maior eficácia da TMS comparativamente com a tDCS, na melhoria das alterações de memória em pessoas com DA. Segundo os estudos da presente revisão, os que realizaram as estimulações elétricas apresentaram parcialmente melhorias na memória, isto é, nem todos os estudos obtiveram essas melhorias.

De modo geral, pode-se concluir que para se verificarem melhorias na memória em pessoas com DA, mais concretamente DA leve, é possível colocar a hipótese de uma estimulação de alta frequência, com curto tempo entre as sessões, isto é, uma estimulação mais intensiva do número de sessões (10 a 15 sessões) e num curto espaço de tempo (diariamente). Relativamente à região a ser estimulada, surge um consenso, apontado para o DLPFC, dado que os estudos acerca de neuromodulações TMS e tDCS em pessoas com DA, estimularam o DLPFC, uma região que envolve o declínio da memória de trabalho e funções executivas específicas no início da DA (Cheng et al., 2018). Pode-se assim dizer que, DLPFC é uma região do cérebro, que

estimulada poderá proporcionar melhorias nas funções cognitivas específicas em pessoas com DA (Cheng et al., 2018). Quanto aos instrumentos avaliados, num pré e pós-teste, sugerem-se, os que se encontram em consenso na presente síntese: Adas, MMSE, MoCA e FNABE.

Em conformidade com os dados, é possível verificar que as sessões de neuromodulação foram bem toleradas, diminuíram após a interrupção do tratamento (Wu et al., 2022). Nenhum evento adverso grave foi relatado.

Quanto às limitações que os próprios estudos apontam, pode-se assim refletir que para realizar a presente intervenção, é necessária uma boa amostra para poder comparar os efeitos. Assim, aquando realizada a estimulação, seria pertinente uma amostra no mínimo de 69 participantes. Efetivamente no que concerne à estimulação magnética, Jia et al., (2021) não apontou o tamanho da amostra como limitação. Na, mesma linha de raciocínio, mas relativamente à estimulação elétrica, Lu et al., (2019) não apontou o tamanho da amostra como limitação, tendo uma amostra de 201 participantes.

Na presente revisão foi uma opção limitar a pesquisa à última década (2012-2022), na tentativa de se obterem estudos mais recentes, todavia, isto poderá ter sido uma limitação, por ter restringido o acesso a um maior número de estudos.

Assim sendo, em investigações futuras propomos não estabelecer um limite temporal para a recolha em bases de dados. Poderá também interessar verificar o efeito que a TMS e da tES tem nas alterações de memória em diferentes estágios da DA.

Conclusão

Nesta revisão sistemática da literatura, foi identificada a investigação científica realizada na última década (2012-2022) sobre as técnicas de neuromodulação não invasivas mais utilizadas no desenvolvimento de melhorias na memória em pessoas com DA. O número reduzido de estudos elegíveis para esta revisão enfatiza a necessidade de mais investigações que potenciem o conhecimento sobre o efeito da neuromodulação na melhoria das alterações de memória em pessoas com DA.

Com intuito de perceber qual a técnica mais eficaz, os resultados foram congruentes com as evidências preexistentes, na medida em que a neuromodulação não invasiva, mais concretamente as TMS, apresenta um maior efeito na melhoria das alterações da memória. Para além disso, é possível constatar que, a TMS parece ter mais eficácia quando utilizada de modo intensivo, ou seja, uma ou mais do que uma sessão diária e durante 10 a 15 dias seguidos.

Os resultados são congruentes com as evidências preexistentes na literatura científica, na medida em que o efeito dos resultados, mais concretamente TMS e rTMS, apresentarem melhorias, comparativamente com a tDCS. É possível, após análise aprofundada dos estudos, hipotetizar para atender à melhoria da memória, a estimulação deverá ser de alta frequência, com um longo período, de ressaltar, que o tempo entre sessões deverá ser curto. Em contrapartida, é possível verificar, relativamente à tDCS, apesar de estudos demonstrar eficácia não há um consenso entre autores. Na presente revisão sugere que dentro da estimulação elétrica, a tACS, evidencia efeitos mais promissores na memória de pessoas com DA. Os resultados evidenciam que, técnicas não invasivas, mais concretamente TMS e rTMS e tACS de alta frequência, com curtos intervalos entre sessões proporcionam melhorias na memória em pessoas com DA, apesar de ser evidente uma maior eficácia em TMS e rTMS.

Naturalmente, é evidente que, o intuito da presente revisão de literatura passa por ser um contributo na transmissão de conhecimento sobre a eficácia das técnicas de neuromodulação, especificamente na memória em doentes com DA. Posto isto, investigações futuras podem-se debruçar na presente síntese na decisão relativa ao tipo de intervenções a implementar. Parece útil ponderar-se continuar a realizar estudos futuros no domínio da neuromodulações para pessoas com DA.

REFERÊNCIAS

- Aloizou, A.-M., Pateraki, G., Anargyros, K., Siokas, V., Bakirtzis, C., Sgantzos, M., Dardiotis, E. (2021). *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. *Healthcare*, 9(8), 949. <https://doi.org/10.3390/healthcare9080949>.
- Antal, A., Luber, B., Brem, A.-K., Bikson, M., Brunoni, A. R., Cohen Kadosh, R., Dubljević, V., Fecteau, S., Ferreri, F., Flöel, A., Hallett, M., Hamilton, R. H., Herrmann, C. S., Lavidor, M., Loo, C., Lustenberger, C., Machado, S., Miniussi, C., Moliadze, V., ... Paulus, W. (2022). Non-invasive brain stimulation and neuroenhancement. *Clinical Neurophysiology Practice*, 7, 146–165. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2022.05.002>.
- Associação Alzheimer Portugal (2021). Associação Alzheimer Portugal. <https://alzheimerportugal.org/>.
- Bagattini, C., Mutanen, T. P., Fracassi, C., Manenti, R., Cotelli, M., Ilmoniemi, R. J., Miniussi, C., & Bortoletto, M. (2019). Predicting Alzheimer's disease severity by means of TMS-EEG coregistration. *Neurobiology of Aging*, 80, 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.04.008>.
- Bagattini, C., Zanni, M., Barocco, F., Caffarra, P., Brignani, D., Miniussi, C., & Defanti, C. A. (2020). Enhancing cognitive training effects in Alzheimer's disease: rTMS as an add-on treatment. *Brain Stimulation*, 13(6), 1655–1664. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.09.010>.
- Benussi, A., Cantoni, V., Cotelli, M. S., Cotelli, M., Brattini, C., Datta, A., Thomas, C., Santarnecchi, E., Pascual-Leone, A., & Borroni, B. (2021). Exposure to gamma tACS in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, sham-controlled, crossover, pilot study. *Brain Stimulation*, 14(3), 531–540. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.03.007>.

- Benussi, A., Cantoni, V., Grassi, M., Brechet, L., Michel, C. M., Datta, A., Thomas, C., Gazzina, S., Cotelli, M. S., Bianchi, M., Premi, E., Gadola, Y., Cotelli, M., Pengo, M., Perrone, F., Sclaro, M., Archetti, S., Solje, E., Padovani, A., ... Borroni, B. (2022). Increasing brain gamma activity improves episodic memory and restores cholinergic dysfunction in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 92(2). <https://doi.org/10.1002/ana.26411>.
- Brem, A.-K., Di Iorio, R., Fried, P. J., Oliveira-Maia, A. J., Marra, C., Profice, P., Pascual-Leone, A. (2020). A plasticidade corticomotor prevê a eficácia clínica da neuromodulação combinada e treinamento cognitivo na doença de Alzheimer. *Fronteiras na Neurociência do Envelhecimento*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00200>.
- Bystad, M., Grønli, 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>.
- 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: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 130(11), 2038–2052. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.08.016>.
- Cheng, C. P. W., Chan, S. S. M., Mak, A. D. P., Chan, W. C., Cheng, S. T., Shi, L., Wang, D., & Lam, L. C.-W. (2015). Would transcranial direct current stimulation (tDCS) enhance the effects of working memory training in older adults with mild neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16(1), 479. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0999-0>.

- Chu, C. S., Li, C. T., Brunoni, A. R., Yang, F. C., Tseng, P. T., Tu, Y. K., ... & Liang, C. S. (2021). 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*, 92(2), 195-203. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-323870>.
- Cotelli, M., Calábria, M., Manenti, R., Rosini, S., Zanetti, O., Cappa, S. F., et al. (2011). Melhor desempenho da linguagem na doença de Alzheimer após estimulação cerebral. *82*, 794-797. <https://doi:10.1136/jnnp.2009.197848>.
- d'Errico, P., & Meyer-Luehmann, M. (2020). *Mecanismos de Tau Patogênico e Protina Aβ se espalhando na Doença de Alzheimer. Fronteiras na Neurociência do Envelhecimento*, 12. <https://doi:10.3389/fnagi.2020.00265>.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, 13(6), 614-629. [https://doi:10.1016/s1474-4422\(14\)70090-0](https://doi:10.1016/s1474-4422(14)70090-0).
- Ekhtiari, H., Tavakoli, H., Addolorato, G., Baeken, C., Bonci, A., Campanella, S., Claus, E. (2019). Estimulação Elétrica e Magnética Transcraniana (tES e TMS) para Medicina do Vício: Um artigo de consenso sobre o estado atual da ciência e o caminho à frente. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. <https://doi:10.1016/j.neubiorev.2019.06.0>
- Forlenza, O. V. (2005). Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Archives of Clinical Psychiatry*, 32, 137-148. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-323870>.
- Fransen, N. L., Holz, M., Pereira, A., Fonseca, R. P., & Kochhann, R. (2018). Acurci do desempenho funcional em idosos saudáveis, com comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer. *Trends in Psychology*, 26, 1907-1919. <https://doi.org/10.9788/TP2018.4-08Pt>.

- Fu, H., Hardy, J. & Duff, K.E. Selective vulnerability in neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci* 21, 1350–1358 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41593-018-02212>
- Gaschler, R., Schwager, S., Umbach, V. J., Frensch, P. A., & Schubert, T. (2014). Expectation mismatch: differences between self-generated and cue-induced expectations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 46, 139-157.
- Gao, S. S., Chu, C. H., & Young, F. Y. F. (2020). Oral health and care for elderly people with Alzheimer’s disease. *International journal of environmental research and public health*, 17(16), 5713. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165713>.
- Glisoi, S. F. D. N., Silva, T. M. V. D., & Galduróz, R. F. (2021). Variáveis psicomotoras, cognitivas e funcionais em idosas saudáveis e com doença de Alzheimer. *Fisioterapia e Pesquisa*, 28, 39-48. <https://doi.org/10.1590/18092950/20013128012021>.
- Grazzi, L., Toppo, C., D’Amico, D., Leonardi, M., Martelletti, P., Raggi, A., & Guastafierro, E. (2021). Non-pharmacological approaches to headaches: non-invasive neuromodulation, nutraceuticals, and behavioral approaches. *International journal of environmental research and public health*, 18(4), 1503. <https://doi:10.3390/ijerph18041503>.
- Grothe, M. J., Barthel, H., Sepulcre, J., Dyrba, M., Sabri, O., Teipel, S. J., et al. (2017). *In vivo* encenação de depósito amiloide regional. *Neurologia* 89, 2031-2038. <https://doi:10.1212/wnl.0000000000004643>
- Gupta, T., Kelley, N. J., Pelletier-Baldelli, A., & Mittal, V. A. (2018). Transcranial direct current stimulation, symptomatology, and cognition in psychosis: a qualitative review. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 94. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00094>.

- Haffen, E., Chopard, G., Pretalli, J. B., Magnin, E., Nicolier, M., Monnin, J., ... & Vadel, P. (2012). A case report of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an adjunctive treatment for Alzheimer disease. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 5(3), 264-266. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.003>.
- Hanoglu, Lutfu (2021). Neuroimaging-Guided Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation in MCI: Toward an Individual, Effective and Disease Modifying Treatment. *Clinical EEG and Neuroscience*, <https://doi.org/10.1177/15500594211052815>.
- Hu K, Li Y, Yu H, Hu Y. (2019). CTBP1 confers protection for hippocampal and cortical neurons in rat models of Alzheimer's disease. *NeuroImmuno Medulation* 26(3):139–152. <https://doi.org/10.1159/000500942>.
- Indahlastari, A., Albizu, A., O'Shea, A., Forbes, M. A., Nissim, N. R., Kraft, J. N., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2020). Modeling transcranial electrical stimulation in the aging brain. *Brain stimulation*, 13(3), 664-674.
- Gomes-Osman, J., Indahlastari, A., Fried, P. J., Cabral, D. L., Rice, J., Nissim, N. R., ... & Woods, A. J. (2018). Non-invasive brain stimulation: probing intracortical circuits and improving cognition in the aging brain. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 177.. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00177>.
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., ... & Dubois, B. (2016). An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 87(5), 539-547. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002923>.
- Jaroudi W, Garami J, Garrido S, Hornberger M, Keri S, Moustafa AA . (2017). Factors underlying cognitive decline in old age and Alzheimer's disease: the role of the hippocampus. *Rev Neurosci* 28(7):705–714 <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0086>.



Jia, Y., Xu, L., Yang, K., Zhang, Y., Lv, X., Zhu, Z., Chen, Z., Zhu, Y., Wei, L., Li, X., Qian, M., Shen, Y., Hu, W., & Chen, W. (2021). Precision repetitive transcranial magnetic stimulation over the left parietal cortex improves memory in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, sham-controlled study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 693611. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.693611>.

Josephs KA, Dickson DW, Tosakulwong N, Weigand SD, Murray ME, Petrucelli L, Liesinger AM, Senjem ML, Spychalla AJ, Knopman DS, Parisi JE, Tersen RC, Jack CR Jr, Whitwell JL (2017). Rates of hippocampal atrophy and presence of post-mortem TDP-43 in patients with Alzheimer's disease: a longitudinal retrospective study. *Lancet Neurol* [https://doi.org/16\(11\):917924](https://doi.org/16(11):917924).

Kandimalla, R., & Reddy, P. H. (2017). *Terapêutica de Neurotransmissores na Doença de Alzheimer*. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4), 1049-1069. <https://doi:10.3233/jad-161118>.

Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). *Princípios básicos de estimulação magnética transcraniana (TMS) e TMS repetitivo (rTMS)*. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(4), 208-213. <https://doi.org.1016/j.rehab.2015.05.005>.

Koch, G., Bonni, S., Pellicciari, M. C., Casula, E. P., Mancini, M., Esposito, R., Ponzo, V., Picazio, S., Di Lorenzo, F., Serra, L., Motta, C., Maiella, M., Marra, C., Cercignani, M., Martorana, A., Caltagirone, C., & Bozzali, M. (2018). Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 169, 302-311. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.048>

Koch, G., Di Lorenzo, F., Bonni, S., Ponzo, V., Caltagirone, C., & Martorana, A. (2012). Impaired LTP-but not LTD-like cortical plasticity in Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, 31(3), 593-599. <https://doi: 10.3233/JAD 2012120532>.



- Liu, C., Han, T., Xu, Z., Liu, J., Zhang, M., Du, J., Zhou, Q., Duan, Y., Li, Y., Wang, J., Cui, D., & Wang, Y. (2022). Modulating gamma oscillations promotes brain connectivity to improve cognitive impairment. *Cerebral Cortex*, 32(12), 2644-2656. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab371>.
- Lu, H., Chan, S. S. M., Chan, W. C., Lin, C., Cheng, C. P. W., & Linda Chiu Wa, L. (2019). Randomized controlled trial of TDCS on cognition in 201 seniors with mild neurocognitive disorder. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 6(10), 1938–1948. <https://doi.org/10.1002/acn3.50823>
- Mahoney, J.J., Hanlon, C.A., Marshalek, P. J., Rezai, A. R., & Krinke, L. (2020). *Estimulação magnética transcraniana, estimulação cerebral profunda e outras formas de neuromodulação para transtornos do uso de substâncias: Revisão de modalidades e implicações para o tratamento. Revistas das Ciências Neurológicas*, 117-149. <https://doi:10.1016/j.jns.2020.117149>.
- Matsuda, R. H., Tardelli, G. P., Guimarães, C. O., Souza, V. H., & Baffa, F. (2019). Estimulação magnética transcraniana: uma breve revisão dos princípios e aplicações. *Revista Brasileira de Física Médica*, 13(1), 49-56.
- Müller, V. T., Santos, P. P. D., Carnaval, T., Gomes, M. D. M., & Fregni, F. (2013). O que é estimulação magnética transcraniana. *Rev Bras Neurol*, 49(1), 20-31.
- Nardone, R., Höller, Y., Tezzon, F., Christova, M., Schwenker, K., Golaszewski, S., ... Brigo, F. (2015). *Neurostimulation in Alzheimer's disease: from basic research to clinical applications. Neurological Sciences*, 36(5), 689-700. <https://doi:10.1007/s10072-015-2120-6>.
- Nissim, N. R., O'Shea, A., Indahlastari, A., Telles, R., Richards, L., Porges, E., ... & Woods, A. J. (2019). Effects of in-scanner bilateral frontal tDCS on functional connectivity of the working memory network in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 51. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00051>.

- Rawji, V., Latorre, A., Sharma, N., Rothwell, J. C., & Rocchi, L. (2020). On the use of TMS to investigate the pathophysiology of neurodegenerative diseases. *Frontiers in neurology*, 11, 584664. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.584664>.
- Rodrigues, I. T. R. (2014). Estimulação magnética transcraniana para a reabilitação das doenças do cérebro. *Povos e Culturas*, (18), 89-96. <https://doi.org/10.34632/povoseculturas.2014.n18>
- Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., ... & Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an IFCN Committee. *Clinical neurophysiology*, 126(6), 1071-1107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>.
- Rutherford, G., Lithgow, B., & Moussavi, Z. (2015). Short and long-term effects of rTMS treatment on Alzheimer's disease at different stages: A pilot study. *Journal of Experimental Neuroscience*, 9, 43–51. <https://doi.org/10.4137/JEN.S24004>
- Saxena, V., & Pal, A. (2021). Role of Transcranial Direct Current Stimulation in the Management of Alzheimer's Disease: A Meta-analysis of Effects, Adherence and Adverse Effects. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 19(4), 589. <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.4.589>.
- Silva, J. A. S., Altafim, L. Z. M., de Lima, G. N. S., Ferreira, R. G. D., dos Santos Andrade, S. M. M., de Mendonça, C. T. P. L., & Fernández-Calvo, B. Estimulação transcraniana por corrente contínua associada ao treino cognitivo nos domínios da linguagem e praxia de pacientes com doença de alzheimer na fase leve/Transcranial direct current stimulation associated with cognitive training. *Revista Interinstitucional Brasileira de Terapia Ocupacional REVISBRATO*, 1(5), 603-619.

- Silva, R.C. R. D., Carvalho, R. L. S. D., & Dourado, M.C. N. (2021). Déficits no processamento de emoções na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Demência & Neuropsicologia*, 15, 314-330. <https://doi.org/10.1590/198057642021dn15-030003>
- Sjogren, M. J., Hellstrom, P. T., Jonsson, M. A., Runnerstam, M., Hans, C., & Bem Menachem, E. (2002). Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *The Journal of clinical psychiatry*, 63(11), 3113. <https://doi.org/10.4088/JCP.v63n1103>.
- Sprugnoli, G., Munsch, F., Cappon, D., Paciorek, R., Macone, J., Connor, A., & Santarnecchi, E. (2021). Impact of multisession 40Hz tACS on hippocampal perfusion in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 13(1), 1-14.
- Summers, N. Kang, J.H. Cauraugh. (2016). Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(4), 345-355.
- Teti Mayer, J., Masse, C., Chopard, G., Nicolier, M., Bereau, M., Magnin, E., Monnin, J., Tio, G., Haffen, E., Vandell, P., & Bennabi, D. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on treatment for cognitive impairment in Alzheimer's disease and its impact on self-rated quality of life and caregiver's burden. *Brain Sciences*, 11(6), 740. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060740>.
- Tsai, A. C. Y., Hong, S. Y., Yao, L. H., Chang, W. D., Fu, L. C., & Chang, Y. L. (2021). Na efficient context-aware screening system for Alzheimer's disease based on neuropsychology test. *Scientific Reports*, 11(1), 1-13.
- Vecchio, F., Quaranta, D., Miraglia, F., Pappalettera, C., Di Iorio, R., L'Abbate, F., Cotelli M., Marra, C., & Rossini, P. M. (2022). Neuronavigated Magnetic Stimulation combined with cognitive training for Alzheimer's patients: an EEG graph study. *GeroScience*, 44(1), 159–172. <https://doi.org/10.1007/s11357-02100508w>.

- Velioglu, H. A., Hanoglu, L., Bayraktaroglu, Z., Toprak, G., Guler, E. M., Bektay, M. Y., Mutlu-Burnaz, O., & Yulug, B. (2021). Left lateral parietal rTMS improves cognition and modulates resting brain connectivity in patients with Alzheimer's disease: Possible role of BDNF and oxidative stress. *Neurobiology of Learning and Memory*, 180,107410. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107410>.
- Weller, J., & Budson, A. (2018). *Compreensão atual do diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer.*, 7,1161. <https://doi:10.12688/f1000research.14506>.
- Wu, X., Ji, G.-J., Geng, Z., Wang, L., Yan, Y., Wu, Y., Xiao, G., Gao, L., Wei, Q., Zhou, S., Wei, L., Tian, Y., & Wang, K. (2022). Accelerated intermittent theta-burst stimulation broadly ameliorates symptoms and cognition in Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Brain Stimulation*, 15(1), 35–45. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.11.007>.
- Xing, Y., Wei, P., Wang, C., Shan, Y., Yu, Y., Qiao, Y., Tang, Y. (2020). *TRanscranial Alterando a estimulação atual para pacientes com Doença de Alzheimer Leve: Protocolo para um ensaio clínico randomização do controlado. Alzheimer & Demência: Pesquisa Translacional & Intervenções Clínicas*, 6(1). <https://doi.org/10.1002/trc2.12005>.
- Yang, D., Shin, Y. I., & Hong, K. S. (2021). Systemic review on transcranial etrical stimulation parameters and EEG/fNIRS features for brain d seases. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 274. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.629323>.
- Deldar, Z., Rustamov, N., Blanchette, I., & Piché, M. (2019). Improving working memory and pain inhibition in older persons using transcranial direct current stimulation. *Neuroscience Research*, 148, 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2018.12.007>

- Zhang, F., Qin, Y., Xie, L., Zheng, C., Huang, X., & Zhang, M. (2019). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training i proves cognitive function and cortical metabolic ratios in Alzheimer's d sease. *Journal of Neural Transmission*, 126(8), 1081-1094.
<https://doi.org/10.1007/s00702-019-02022-y>.
- Zhang, W., Liu, W., Patel, B., Chen, Y., Wang, K., Yang, A., ... & Zhang, J. (2021). Case Report: Deep Brain Stimulation of the Nucleus Basalis of Meynertfor Advanced Alzheimer's Disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.645584>
- Zhao, J., Li, Z., Cong, Y., Zhang, J., Tan, M., Zhang, H., ... & Shan, P. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer's diseasepatients. *Oncotarget*, 8(20),33864.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.13060>
- Zhao, J., Li, Z., Cong, Y., Zhang, J., Tan, M., Zhang, H., ... Shan, P. (2016). Estimulação magnética transcraniana repetitiva melhora a função cognitiva dos pacientes com Alzheimer. 8(20), 33864-33871.
<https://doi:10.18632/oncotarget.13060>
- Zidan, M., Arcoverde, C., Araújo, N. B. D., Vasques, P., Rios, A., Laks, J., & Deslandes, A. (2012). Alterações motoras e funcionais em diferentes estágios da doença de Alzheimer. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 39, 161-165.
<https://doi.org/10.1590/S0101-60832012000500003>.

