

**“*Of mice and men*”:
uma revisão sistemática sobre estimulação
magnética transcraniana na demência**

Madalina Gututui

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutora Maria da Assunção Morais e Cunha Vaz Patto
Coorientador: Dr. Nuno Filipe Cardoso Pinto

maio de 2021

“Of mice and men”:
uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

“Of mice and men”:
uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

Dedicatória

În amintirea străbunii Teodosia.

“Of mice and men”:
uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

Agradecimentos

Começo por expressar o meu profundo agradecimento à minha orientadora, Professora Doutora Maria Assunção Vaz Patto, por ter impulsionado este projeto, e continuamente me transmitir a sua sapiência, disponibilidade, entusiasmo e convicção no sucesso.

Agradeço igualmente ao meu coorientador, Dr. Nuno Pinto, por sempre me conduzir na direção certa e oferecer soluções para todas as adversidades.

À Universidade da Beira Interior, à Faculdade de Ciências da Saúde e à cidade da Covilhã, por me terem mostrado o potencial que a vida tem quando saímos da nossa zona de conforto.

Aos meus amigos, agradeço as memórias e ensinamentos. A Covilhã tornou-se numa segunda casa graças a vocês.

À C'a Tuna aos Saltos, pelas aventuras, por me ter oferecido um dos maiores desafios que já enfrentei e por tornar a minha experiência académica única e plena.

À minha família, em Portugal e na Moldávia, obrigada por continuamente demonstrarem o vosso apoio e orgulho no meu percurso.

Aos meus pais, agradeço tudo o que abdicaram para eu poder chegar aqui, prometo continuar a dar sempre o meu melhor. Aos meus irmãos, lamento as minhas ausências, não houve um dia que não pensasse em vocês.

“Of mice and men”:
uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

Resumo

Introdução: A doença de Alzheimer representa a causa de demência mais prevalente a nível mundial, com instalação de sintomas neurológicos, motores e até psiquiátricos. As terapêuticas disponíveis têm demonstrado insucesso em prevenir ou tratar a doença. A estimulação magnética transcraniana tem demonstrado resultados terapêuticos promissores em várias doenças neuropsiquiátricas. O objetivo desta revisão sistemática é avaliar a eficácia desta intervenção em produzir alterações mensuráveis, com potencial para atrasar ou reverter a progressão da doença de Alzheimer.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa nas bases eletrónicas PubMed/MEDLINE e EMBASE para encontrar estudos em humanos ou modelos animais/celulares com aplicação de estimulação magnética transcraniana, analisando modificações mensuráveis – neuroquímicas, neuroanatômicas, imagiológicas ou neurofisiológicas. Os títulos e resumos dos artigos encontrados foram analisados, procedendo-se à seleção dos artigos relevantes para leitura integral. Posteriormente, foram selecionados os artigos pertinentes para a inclusão na síntese qualitativa. O risco de viés de cada artigo foi avaliado com recurso ao programa *Review Manager*.

Resultados: Foram incluídos três ensaios clínicos com doentes humanos e três artigos de investigação básicos com modelos animais. Nos primeiros, a estimulação magnética transcraniana repetitiva provocou uma redução da inibição transcalosal e a indução de hipoconectividade na *default mode network*, quando a estimulação foi aplicada no córtex pré-frontal dorsolateral. A estimulação do precúneo originou o aumento da atividade neuronal na mesma rede. Já nos artigos com modelos animais, as estimulações magnéticas transcranianas repetitiva e *theta burst* levaram à diminuição da apoptose e aumento dos fatores neurotróficos, à diminuição da fosforilação da proteína tau e à recuperação da potenciação de longa duração.

Discussão: A estimulação aparenta diminuir a síndrome de desconexão inter-hemisférica e recuperar a potenciação de longa duração além de promover a neurogênese e reduzir os níveis de tau fosforilada e o beta-amiloide. O seu efeito na *default mode network* é mais contraditório, com evidências de ativação de áreas com atividade diminuída por um lado, assim como, por outro lado, de reduzir a hiperativação de outras áreas. Não é claro qual o tipo de estimulação com maior eficácia, no entanto, existe

“Of mice and men”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

alguma tendência para a verificação de efeitos mais significativos com frequências superiores.

Conclusão: A estimulação magnética transcraniana parece ter o potencial de causar alterações mensuráveis, tanto em humanos como em modelos animais, verificando-se estas alterações em determinados mecanismos fisiopatológicos já estabelecidos da doença, assim como noutros menos explorados. Deste modo, esta revisão sistemática permitiu compreender alguns dos principais efeitos desta intervenção, mas também evidenciar algumas dúvidas que se mantêm e carecem maior enfoque por parte dos investigadores.

Palavras-chave

Alzheimer; demência; disfunção cognitiva; estimulação magnética transcraniana; neuromodulação; revisão sistemática;

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease is the most common type of dementia worldwide, with the onset of neurological, motor, and even psychiatric symptoms. The available therapies have failed in preventing or treating the disease. Transcranial magnetic stimulation has shown promising therapeutic results in several neuropsychiatric diseases. The objective of this systematic review is to assess the effectiveness of this intervention in producing measurable changes, with the potential to delay or reverse the progression of Alzheimer's disease.

Methods: A literature search was carried out on the PubMed/MEDLINE and EMBASE databases to find studies in humans, animals, or cell models, with the application of transcranial magnetic stimulation, analyzing measurable neurochemical, neuroanatomical, imaging, or neurophysiological changes. The titles and abstracts of the articles found were scrutinized, proceeding to the selection of relevant articles for full reading. Subsequently, articles were selected to be included in the qualitative synthesis. The risk of bias for each article was assessed using the Review Manager program.

Results: Three clinical trials with human patients and three basic research articles with animal models were included. In the former, repetitive transcranial magnetic stimulation caused a reduction in transcallosal inhibition and the induction of hypoconnectivity within the default mode network when stimulation was applied to the dorsolateral prefrontal cortex. When applied in the precuneus, stimulation caused an increase in neuronal activity in this same network. In the research articles, repetitive and theta burst transcranial magnetic stimulation led to decreased apoptosis and increased neurotrophic factors, decreased tau protein phosphorylation and recovered long-term potentiation.

Discussion: Transcranial magnetic stimulation appears to decrease inter-hemispheric disconnection syndrome and recover long-term potentiation, in addition to promoting neurogenesis and reducing levels of phosphorylated tau protein and amyloid beta. Its effect on the default mode network is more contradictory, with evidence of increased activity in previously deactivated areas, as well as reduced hyperactivation of other areas. It is not clear which type of stimulation is most effective, however, there is some tendency for more significant effects at higher frequencies.

“Of mice and men”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

Conclusion: Transcranial magnetic stimulation appears to have the potential to cause measurable changes, both in humans and in animal models, with these changes occurring in certain pathophysiological mechanisms of the disease that are already established, as well as in others less explored. This way, this systematic review heightened our comprehension about some of the main effects of this intervention, but also highlighted some remaining doubts and the areas that lack a greater focus from researchers.

Keywords

Alzheimer's disease; dementia;cognitive dysfunction; transcranial magnetic stimulation; neuromodulation; systematic review;

Índice

1	Introdução	1
1.1	História	1
1.2	Epidemiologia	1
1.3	Manifestações clínicas e diagnóstico	2
1.4	Fisiopatologia: possível mecanismo de doença, bioquímica e neuropatologia	6
1.5	Terapêutica	8
1.6	Estimulação magnética transcraniana na doença de Alzheimer	9
1.7	Como a intervenção poderá funcionar	11
1.8	Objetivos	12
2	Metodologia	13
2.1	Tipo de estudos a incluir	13
2.2	Participantes	13
2.3	Intervenção	13
2.4	Comparadores	13
2.5	Resultados esperados	14
2.6	Critérios de exclusão	14
2.7	Pesquisa	14
2.8	Seleção de estudos	15
2.9	Extração de dados	15
2.10	Avaliação do risco de viés	15
2.11	Estratégia para a síntese de dados	15
3	Resultados	17
3.1	Seleção dos estudos	17
3.2	Características dos estudos	18
3.2.1	Ensaios clínicos	18
3.2.2	Artigos de investigação básica	20
3.3	Risco de viés	22
4	Discussão	27
5	Conclusão	33
6	Referências bibliográficas	35
7	Anexos	39
	Anexo 1	39

“Of mice and men”:
uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma PRISMA do processo de seleção de artigos	17
Figura 2 – Avaliação do risco de viés para cada artigo incluído	22
Gráfico 1 – Parecer dos autores acerca do risco de viés	23

“Of mice and men”:
uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Síntese das características dos artigos incluídos	22
Tabela 2 – Síntese das características dos artigos incluídos (continuação)	23

“Of mice and men”:
uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

Lista de Acrónimos

DA	Doença de Alzheimer
NINCDS	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke</i>
ADRDA	<i>Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association</i>
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision</i>
DSM-IV/5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th/5th Edition</i>
NIA	<i>National Institute on Aging</i>
AA	<i>Alzheimer’s Association</i>
DCL	Défice cognitivo ligeiro
IWG	<i>International Working Group</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
A β	Beta-amiloide
PET	Tomografia de emissão de positrões
RMN	Ressonância magnética nuclear
APP	Proteína precursora amiloide
APOE	Apolipoproteína E
NMDA	N-Metil D-Aspartato
ADN	Ácido desoxirribonucleico
DMN	<i>Default mode network</i>
EMT	Estimulação magnética transcraniana
PEM	Potenciais evocados motores
EMTr	Estimulação magnética transcraniana repetitiva
Hz	Hertz
CPFDL	Córtex pré-frontal dorsolateral
RMNf	Ressonância magnética nuclear funcional
PRISMA-P	<i>Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols</i>
PICO	<i>(participants/ interventions/comparators/outcomes)</i>
IT	Inibição transcalosal
EMG	Eletromiografia

“*Of mice and men*”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

LMR	Limiar motor de repouso
LMA	Limiar motor de ação
PID	Primeiro interósseo dorsal
GCP	Giro cingulado posterior
EEG	Eletroencefalografia
CPP-E	Córtex parietal posterior esquerdo
TB	<i>Theta Burst</i>
TUNEL	<i>Terminal-Deoxynucleotidyl Transferase Mediated Nick End Labeling</i>
LTP	<i>Long term potentiation</i> (potenciação de longa duração)
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
NGF	<i>Nerve growth factor</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
GSK-3 β	<i>Glycogen synthase kinase 3 Beta</i>
Big-K	Canais de potássio de alta voltagem dependentes de cálcio
LTP	<i>Long term depression</i> (depressão de longa duração)

Capítulo 1

Introdução

O termo demência remete para um declínio cognitivo suficientemente significativo para comprometer a independência nas atividades da vida diária de um indivíduo. O termo é genérico, sendo melhor caracterizado como uma síndrome do que propriamente uma doença em particular. Na multiplicidade de possíveis causas de demência, onde estão incluídos distúrbios neurológicos primários, causas neuropsiquiátricas ou condições médicas, a doença de Alzheimer ocupa a primeira posição, representando pelo menos dois terços dos casos de demência acima dos 65 anos (1).

História

Foi em 1906 que o psiquiatra e neuroanatomista Alois Alzheimer descreveu no trigésimo sétimo “*Meeting of South-West German Psychiatrists*” um “peculiar processo de doença grave do córtex cerebral”, referindo-se ao caso de uma paciente de 50 anos, Auguste Deter, que seguiu no hospital psiquiátrico de Frankfurt, desde a sua entrada, com sintomas referidos como: paranoia, agressividade, confusão, distúrbios de sono e memória, até à sua morte, cinco anos mais tarde. Após a autópsia, Alzheimer relatou, na análise histológica, achados posteriormente conhecidos como placas senis e emaranhados neurofibrilares (2).

Apesar da resposta fracamente entusiasta recebida nesta conferência, que muito desiludiu Alzheimer, este não desistiu da sua procura por casos análogos. Alguns anos mais tarde, o seu colega Emil Kraepelin incluiu uma descrição do caso na revisão da sua famosa obra “*Psychiatrie*”, propondo-lhe a denominação de “Doença de Alzheimer”, sendo desde aí utilizado este termo diagnóstico generalizadamente. Não obstante, uma vez que esta “demência pré-senil com alguns sinais histológicos incomuns” era rara, o nome Alzheimer passou despercebido, até às últimas décadas (2).

Epidemiologia

Atualmente, a demência (no sentido mais lato) afeta mais de 36,5 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo, segundo a Organização Mundial de Saúde, a doença de Alzheimer (DA) a forma mais comum, representando entre 60% a 70% dos casos (3). Estima-se o registo de 5 a 7 milhões de novos casos anualmente na população geriátrica, e em virtude desta associação entre a DA e o envelhecimento, espera-se que o peso da doença não só

“*Of mice and men*”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

para estes pacientes, mas também para as suas famílias, cuidadores e até na economia global, se intensifique à medida que a população geriátrica se expande. A DA afeta mais frequentemente o sexo feminino, sendo o risco de desenvolver a doença ao longo da vida aproximadamente 20% para as mulheres e 10% para os homens. Não obstante, ao analisar a prevalência e incidência, os resultados aparentam ser mais divergentes e dependentes da época e região onde foram estudadas (4,5).

Manifestações clínicas e diagnóstico

Um grupo de trabalho constituído pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) e pela *Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) propôs, em 1984, um conjunto de critérios para o diagnóstico da DA, assente num conceito clínico-patológico, com a perspectiva de que os pacientes que cumprissem os critérios clínicos, apresentariam a patologia da doença, caso submetidos a autópsia. Os critérios NINCDS-ADRDA categorizam o diagnóstico em “Possível” e “Provável”, tendo por base achados clínicos, reservando-se a classificação da doença como “Definitiva” para a confirmação histopatológica por biópsia ou autópsia (6,7).

Outros critérios como os ICD-10 de 1993 ou a DSM-IV de 1994 (ou DSM-5 de 2013) foram amplamente adotados, sendo os mais utilizados globalmente na prática clínica e no trabalho de investigação na área da saúde mental, respetivamente. No entanto, ao assumirem a sincronia entre a sintomatologia e as alterações patológicas e desconsiderarem as alterações pré-mórbidas, protelam o diagnóstico para fases de debilidade mais avançada (6,7).

Em 2011, o *National Institute on Aging* e a *Alzheimer’s Association* (NIA-AA), na tentativa de responder à necessidade de concordância entre os critérios de diagnóstico e os avanços científicos na área, definiram três fases do espectro da doença: a “DA pré-clínica”, assintomática ou com sintomatologia muito ligeira, baseada quase inteiramente em biomarcadores; o “défice cognitivo ligeiro” (DCL), uma fase prodrómica, concernente às manifestações sintomáticas mais precoces, onde os biomarcadores podem ser empregues com o intuito de estipular a causa subjacente, além da possibilidade de determinarem a probabilidade de progressão para DA; e a “DA definitiva”, uma revisão dos critérios de 1984, com o complemento da possibilidade de inclusão dos biomarcadores para confirmação ou exclusão do diagnóstico com maior convicção. As últimas duas condições são também divididas em “muito provável”, “provável” e “improvável”, sendo uma das finalidades desta partição a homogeneidade na inclusão de

participantes em investigações. Em 2018, o progresso científico motivou o NIA-AA a atualizar e unificar as *guidelines* de 2011, com o propósito de utilização em contexto de investigação. A doença foi definida como um processo contínuo, ao invés das três entidades clínicas distintas das *guidelines* anteriores, e a aplicação de biomarcadores foi harmonizada com este continuum, possibilitando igualmente a sua aplicação na população geral (com perfil de biomarcadores normal), e subdividido em categorias mais específicas. Para além disto, são delineados dois sistemas de classificação da gravidade dos sintomas – um sindrómico, preservando as categorias clínicas das *guidelines* de 2011, e um esquema numérico, apenas para indivíduos no continuum da doença (6–8).

Em adição ao NIA-AA, um outro grupo, o *International Working Group* (IWG) estabeleceu em 2007, com posteriores revisões em anos subsequentes, critérios de diagnóstico para a DA de forma a incorporar biomarcadores. O IWG propôs a possibilidade de reconhecimento da DA *in vivo* (ao contrário dos critérios NINCDS-ADRDA) e independente da presença de demência, desde que verificados dois requisitos: o primeiro, a presença de fenótipo clínico com evidência de défice de memória episódica, que não normaliza com pistas por parte do avaliador e difere do perfil de memória de outras patologias neuropsiquiátricas ou até do normal envelhecimento, onde as pistas do entrevistador normalizam o défice; e o segundo, a presença de biomarcadores consistentes com o diagnóstico de DA, tanto imagiológicos como da análise da concentração de proteínas no líquido cefalorraquidiano. Esta mudança permitiu a inclusão de um estágio prodrómico, em adição aos conceitos de “défice cognitivo ligeiro”, “DA pré-clínica” e “demência da DA”. Assim, a “DA prodrómica” refere-se à fase sintomática pré-demência, quando os sintomas não são suficientemente graves para satisfazer os critérios de DA (9,10).

Nem sempre foi facilmente cognoscível ou discernível a patologia neurodegenerativa causadora de demência, dificultado ainda pela possibilidade de coexistência e sobreponibilidade de etiopatogenias e pela necessidade de exclusão de causas metabólicas, infecciosas e estruturais. Grandes avanços foram logrados no âmbito dos meios complementares de diagnóstico, incluindo inovadoras técnicas de imagem e pesquisa de biomarcadores, contudo, algumas limitações, como a necessidade de equipamentos e profissionais treinados para a sua utilização, assim como o seu custo, restringem por vezes a sua utilização. Atualmente, o diagnóstico da doença permanece baseado sobretudo em critérios clínicos (7,11).

“Of mice and men”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

O “continuum da doença de Alzheimer” inicia-se numa fase pré-clínica, assintomática, em que apenas são objetivadas alterações imagiológicas ou nos biomarcadores, já que ocorrem modificações compensatórias que obstam a sua expressão clínica (12).

A associação de sintomatologia ligeira a estas alterações fisiopatológica (até então sem manifestação clínica), passível de ser reconhecida pela família ou pessoas próximas, porém, a um nível que ainda permite ao paciente a manutenção da sua independência e capacidade funcional, no dia-a-dia e em sociedade, constitui a fase de défice cognitivo ligeiro (DCL). O DCL aumenta significativamente o risco anual de progressão para demência (11–13).

O DCL pode ser classificado como “amnésico”, quando a afetação da memória é o principal achado ou “não amnésico” quando uma outra capacidade cognitiva, diferente da memória, como por exemplo a linguagem ou a atenção, é a mais comprometida. Para o seu diagnóstico, a perda de capacidades cognitivas deve ser demonstrável nos testes de função cognitiva, tanto no tipo amnésico como não amnésico e inobstante o número de domínios afetados. É igualmente importante que o défice não prejudique significativamente a capacidade funcional ou independência do doente, de modo que não sejam atendidos critérios de demência (14).

A transição para a demência causada pela DA é estabelecida essencialmente pelo acréscimo da debilidade funcional na vida quotidiana, correlacionada com alterações cognitivas, para as quais não se encontra outra causa explicativa. Para o seu diagnóstico, os défices cognitivos devem, em primeiro lugar, estar presentes em diversos domínios cognitivos – frequentemente o da memória – ao qual se acrescenta pelo menos um outro domínio. Geralmente caracteriza-se por um início insidioso, com perda da memória episódica, especialmente para informações aprendidas recentemente como, por exemplo, esquecimento de datas ou compromissos importantes ou repetição de questões num curto período de tempo (11–13,15). Poderão apresentar dificuldade em elaborar e seguir planos, em executar tarefas (com a possibilidade de eventual desenvolvimento de apraxia) e progressiva desorientação no espaço e no tempo, podendo perder-se quando sozinhos, carecendo, por conseguinte, de acompanhamento. Adicionalmente, a orientação em espaços familiares, inclusivamente na sua própria casa, poderá tornar-se uma tarefa complexa. As capacidades comunicativas e linguísticas deterioram-se, com crescentes dificuldades de compreensão e na formulação e fluência do discurso. Alterações neuropsiquiátricas, do humor e da personalidade, tais como ansiedade, depressão, irritabilidade e impulsividade poderão acompanhar o quadro e,

eventualmente, apresentar anosognosia, confusão, prosopagnosia, agitação, alucinações e delírios. Não são incomuns as disrupções do padrão e qualidade do sono (13,15).

Com o avançar da doença, o padrão de sintomas poderá alterar-se e, gradualmente, com a extensão dos danos a diferentes regiões do cérebro, progredir para estados de maior gravidade, com necessidade crescente de apoio e pronunciada perda de independência nas atividades da vida diária. Finalmente, poderão desenvolver-se sintomas como incontinência e afetação motora, com distúrbios da deglutição associados a episódios de aspiração e, eventualmente, imobilização. Atualmente a pneumonia constitui a causa de morte mais frequentemente identificada (12).

É de salientar que estas modificações não são expectáveis no normal envelhecimento. A despeito de ocasionais lacunas, é esperado, como parte do envelhecimento saudável, que os indivíduos preservem as suas personalidades e interesses (13).

Ainda assim, e uma vez que as alterações causadas pelo continuum da doença podem ser subtis e inicialmente difíceis de distinguir das alterações cognitivas associadas à idade, os pacientes que as constatarem deverão procurar assistência médica para distinção dos quadros (13,15).

A sinalização de alterações cognitivas, comportamentais ou funcionais despoleta uma observação por parte do clínico. A avaliação clínica, diagnóstico diferencial e gestão do doente com demência ocorre, mais frequentemente, em contexto de cuidados primários, com o apoio especializado apropriado, conforme necessário, e inclui a recolha de história clínica exaustiva, junto do doente e dos familiares ou cuidadores, com levantamento dos primeiros e principais sintomas, queixas e limitações, assim como a implementação de testes de função cognitiva (13,14).

Estão disponíveis diversas ferramentas de avaliação clínica da função cognitiva, como o *Mini Mental State Examination* (MMSE) ou o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), com utilidade tanto na visita inicial, como no seguimento do doente, apesar de limitações como baixa sensibilidade na deteção de alterações subtis em curtos períodos de tempo, ou relacionadas com a heterogeneidade dos doentes. Estão também disponíveis questionários dirigidos aos cuidadores, quando a anuência do doente não é possível ou é limitada. Requer-se ainda a realização de exame físico e avaliação de sinais vitais, assim como exame neurológico abrangente (11,13–15).

“Of mice and men”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

A possibilidade de incorporação da avaliação com biomarcadores ou ferramentas imagiológicas está atualmente disponível, oferecendo uma maior precisão na determinação de alterações patológicas, de especial importância em pacientes com apresentações atípicas, instalação precoce da doença e quando a avaliação clínica não é explícita ou estão presentes critérios diagnósticos de outras patologias. Para além disso, constituem parâmetros mensuráveis na avaliação da progressão da doença (13,15). Estes marcadores podem ser classificados como diretos, referindo-se a proteínas-chave específicas, o que inclui a presença de níveis baixos do péptido beta-amiloide ($A\beta$), ou elevados de tau fosforilada no líquido cefalorraquidiano, bem como a demonstração do seu depósito em imagens de Tomografia por Emissão de Positrões (PET); ou indiretos, concernente a danos neuronais menos específicos incluindo atrofia desproporcionada do lobo temporal na Ressonância Magnética Nuclear (RMN), os níveis totais de tau, ou hipometabolismo no córtex temporoparietal na PET com fluorodesoxiglicose (11,15).

Fisiopatologia: possível mecanismo de doença, bioquímica e neuropatologia

Apesar da descoberta de Alois Alzheimer na autópsia de Auguste Deter há mais de cem anos atrás, apenas largas décadas mais tarde foi reconhecida a identidade dos seus achados como placas de péptido $A\beta$ e emaranhados de proteína tau fosforilada. Ainda assim, graças à complexidade da doença, os mecanismos responsáveis pelas alterações patológicas e manifestações sintomáticas mantêm-se objetos de controvérsia e incerteza (15,16).

A “hipótese da cascata amiloide” é uma das teorias explicativas centrais, responsabilizando os depósitos de péptido $A\beta$ pela fisiopatologia da doença. O péptido $A\beta$ é produzido por uma das vias de processamento da proteína precursora amiloide (APP), após a sua clivagem pela β -secretase e subsequentemente pela γ -secretase, resultando na excreção extracelular de péptido $A\beta$, habitualmente solúvel. Algumas mutações em genes de componentes essenciais destas proteínas, como os genes APP, Presenilina 1 e Presenilina 2 foram implicados na forma familiar da doença e na DA de início precoce. Um outro gene, APOE, que codifica a apolipoproteína E, envolvida no metabolismo e transporte de lípidos, e provavelmente na manutenção da membrana neuronal e normal funcionamento sináptico, foi identificado como um fator de risco genético significativo, particularmente o alelo $\epsilon 4$ (4,15,16).

Não é clara a função inata do péptido $A\beta$, pressupondo-se o seu envolvimento na plasticidade sináptica, imunidade e processamento lipídico. Quando se acumula, os

oligómeros formados organizam-se em fibrilas, que se depositam em placas insolúveis (por oposição à sua forma solúvel habitual). As variantes contendo mais aminoácidos (particularmente $A\beta_{1-42}$) terão maior probabilidade de agregação. Alguns dos possíveis mecanismos identificados, responsáveis pela sua neurotoxicidade, incluem o stress oxidativo, a inibição competitiva de recetores, a inflamação e aumento da permeabilidade da membrana celular, com formação de canais iónicos, a hiperexcitação dos recetores NMDA e a alteração estrutural do ADN. Estas e outras alterações contribuem para a perda de sinapses e dendrites, tão cruciais para a função cognitiva. O péptido $A\beta$, através de um mecanismo de feedback positivo, promove também a fosforilação de proteína tau (15,16).

Conjetura-se, adicionalmente, a implicação de depósitos de proteína tau no continuum da DA. A proteína tau é responsável pela ligação e estabilização dos microtúbulos e transporte axonal nos neurónios. A sua hiperfosforilação e tendência em formar agregados, que incluem os chamados emaranhados neurofibrilares, contribuem sinergicamente para a redução da estabilidade dos microtúbulos, prejudicando cascatas de sinalização, a função mitocondrial e o transporte axonal dos neurónios. Apesar desta proteína ser encontrada primariamente nos axónios, parece desempenhar também funções nas dendrites, habilitando, assim, a sua patologia a causar dano pré- e pós-sináptico. A par da morte neuronal, também o défice de certos neurotransmissores, particularmente acetilcolina, é postulado como causador de alguns dos sintomas da doença. A função colinérgica está implicada na aquisição de memórias a curto prazo, conduzindo à utilização de inibidores de acetilcolinesterase no controlo dos sintomas (15,16).

Os agregados de péptido $A\beta$ depositam-se no neocórtex, nomeadamente no córtex pré-frontal medial, parietal lateral e córtex do giro cingulado posterior, surgindo posteriormente no hipocampo. Estas áreas estão compreendidas numa rede cerebral denominada *default mode network* (DMN) e constituem as redes neuronais aparentemente afetadas mais precocemente no processo de demência. A densidade das placas de péptido $A\beta$ não constitui um bom preditor do prejuízo cognitivo, apesar de se correlacionar com a probabilidade de progressão de DCL a DA. Por oposição, as lesões causadas pela proteína tau começam no *locus coeruleus* e córtex entorrinal e atingem posteriormente o hipocampo e neocórtex. As manifestações sintomáticas apresentam-se habitualmente associadas à descoberta dos depósitos de proteína tau no neocórtex (15,16).

“Of mice and men”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

Em última análise, a perda de neurónios, do número e plasticidade das sinapses, a inflamação e as alterações vasculares e metabólicas, são os eventos que conduzem às manifestações do continuum da doença (15,16).

Terapêutica

A abordagem do paciente com DA é multidisciplinar e multifatorial, envolve um elevado nível de cooperação com os cuidadores e o doente, e requer um acompanhamento contínuo, personalizado e adaptativo (13).

O tratamento padrão preconizado na DA tem-se mantido relativamente inalterado durante vários anos, em parte como consequência do insucesso em encontrar novos tratamentos, com maior eficácia em prevenir e retardar o curso da doença. O modelo atual foca-se no protelamento do declínio clínico e no controlo de sintomas (11,15).

Estão demonstrados os benefícios nos sintomas cognitivos, funcionais e comportamentais dos inibidores de acetilcolinesterase, como o Donepezilo, a Galantamina ou a Rivastigmina, que facilitam a atividade da acetilcolina a nível central, e do antagonista dos recetores NMDA, Memantina, que afeta a transmissão de glutamato. Os primeiros têm utilidade na DA ligeira a moderada, com efeito menos claro em estádios avançados da doença, e sem utilidade no DCL. A Memantina pode ser utilizada isoladamente ou associada aos inibidores de acetilcolinesterase, na DA moderada a severa, tendo mecanismos de ação complementares e aditivos, e demonstrando um perfil de segurança e tolerância favoráveis (13,15).

Na abordagem dos sintomas neuropsiquiátricos, afetivos e também relacionados com o sono, poderá estar indicada a utilização de inibidores seletivos da recaptção de serotonina, alguns antidepressivos ou em situações particulares, antipsicóticos, apesar de habitualmente serem evitados (13,15).

Igualmente importante é a implementação de intervenções não farmacológicas, com benefício na qualidade de vida dos doentes e seus cuidadores, que incluem dieta e exercício físico, envolvimento social, treino e estimulação cognitiva, treino para as atividades da vida diária, estratégias comportamentais e intervenções multicomponente para o doente e o cuidador (15,17).

As terapêuticas emergentes têm surgido a par do crescente conhecimento acerca da fisiopatologia da doença, dirigindo-se às causas subjacentes da neuro-degeneração, com especial interesse em retardar o progresso da doença. Neste leque estão compreendidos

tratamentos com foco na hipótese da cascata amiloide, que responsabiliza os depósitos de péptido A β pela sucessão de eventos da doença, incluindo a acumulação de proteína tau, a inflamação e lesão vascular e, por fim, o declínio cognitivo. Estão aqui incluídos os inibidores da β - ou γ -secretase e até tentativas de imunização, no entanto sem grande sucesso. Uma outra abordagem está direcionada à modulação do acúmulo de proteína tau intracelular, nomeadamente através de imunoterapia. Terapêuticas dirigidas aos fatores genéticos, exposição ambiental, disfunção vascular e outros mecanismos implicados na patogénese continuam igualmente a ser investigados. Apesar desta intensa procura por novos recursos terapêuticos, não foram ainda alcançados avanços significativos nesta área (11,13,15).

Estimulação magnética transcraniana na DA

Em consequência da relativamente fraca eficácia das medidas terapêuticas atuais, surge a necessidade de explorar novos e melhores tratamentos, que sejam capazes de adiar e atenuar a morbidade da doença, e melhorar a qualidade e esperança de vida destes pacientes (18,19).

Face ao desenvolvimento de medidas não farmacológicas, a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) surge como uma técnica não invasiva e indolor, aparentemente capaz de melhorar a performance cognitiva em doentes com distúrbios neurodegenerativos (18,20).

O dispositivo de EMT é constituído por bobinas de cobre, posicionadas superficialmente, em contacto com o couro cabeludo, sobre um local de interesse do cérebro, produzindo um campo magnético, que por sua vez cria, de forma não invasiva, um campo elétrico, com a capacidade de despolarizar os axónios mais superficiais, localizados diretamente sob a bobina. Consoante a frequência de estimulação utilizada, baixa ou alta, produzem-se diferentes alterações a longo prazo na atividade e plasticidade neuronal, com depressão ou inibição, respetivamente. Isto é, redução da excitabilidade cortical, aumento do período de silêncio cortical e diminuição da amplitude dos potenciais evocados motores ou, de forma oposta, potenciação/excitação, com verificação dos fenómenos contrários (21).

Inicialmente com aplicabilidade da técnica no mapeamento do córtex motor e avaliação do trato corticoespinal (através do estudo dos potenciais evocados motores (PEM) e consequente ativação de músculos-alvo), a aplicação de pulsos EMT de forma repetitiva (EMTr) é capaz de modular funções cortico-subcorticais com efeitos duradouros (18).

“*Of mice and men*”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

A aplicação de algumas sessões de EMTr durante a execução de tarefas, com efeitos a curto prazo, é apelidada de modulação *online*, exibindo por vezes resultados contrastantes: é capaz de prejudicar a performance, por exemplo da memória, na qual induz um aumento do número de erros, ou, por outro lado, melhorar o desempenho, por exemplo na capacidade de nomeação (22,23). A diferença prende-se no efeito excitatório ou inibitório da estimulação, sendo provavelmente conduzido por fibras no corpo caloso, com as sinapses cortico-corticais tendo um efeito facilitador e os interneurónios no córtex recetor um efeito inibitório. Estes resultados salientam a complexidade dos efeitos da estimulação e a importância da aplicação de um protocolo apropriado (22–24).

Para a utilização com intuito terapêutico, a estimulação magnética repetitiva pode ser empregue por períodos mais longos, com centenas ou milhares de estímulos, e alterações mais duradouras na excitabilidade cortical (modulação *offline*). O seu efeito irá depender de variáveis como o número de estímulos e sessões, a intensidade e a frequência da aplicação do estímulo (22,23).

No que concerne a este último parâmetro, têm sido utilizadas tanto frequências altas (5Hz ou superiores), excitatórias, como baixas (1Hz ou inferiores), inibitórias. Apesar disso, vários estudos têm demonstrado que ambos os tipos de estimulação poderão ter efeitos benéficos, dependendo do local estimulado (22,23). A causa poderá residir no diferente funcionamento do hemisfério acometido, que beneficiaria da EMTr de alta frequência na recuperação da sua atividade, enquanto a estimulação de baixa frequência seria útil para a estimulação do hemisfério não afetado, reduzindo a sua possível hiperatividade ou dominância e, assim, promovendo o equilíbrio entre hemisférios (23). De referir que é possível, utilizando uma região de estimulação alvo, atingir toda uma rede neural, uma vez que o efeito da EMTr se propaga da zona diretamente estimulada para regiões corticais e subcorticais anatomicamente relacionadas (22).

O potencial da EMTr em modificar a plasticidade neuronal e, conseqüentemente, afetar a excitabilidade cortical, promoveu a sua aplicação em diversas doenças neuropsicológicas, como a depressão major refratária, distúrbios de movimento e dor crónica (19). Alguns estudos permitiram aos investigadores obter resultados promissores em distúrbios neurodegenerativos como a doença de Parkinson, a esclerose lateral amiotrófica ou a doença de Huntington, no entanto, os mecanismos responsáveis pelos seus efeitos não são claros, limitando a sua aplicação (18).

Coloca-se a hipótese de a melhoria na memória associada à administração de EMTr nos pacientes com DCL e DA, seja atribuída à reversão das disfunções na conectividade neuronal. No entanto, desconhece-se quais as alterações, nas redes neuronais, subjacentes a esta melhoria, sendo importante identificá-las, para que a aplicação possa ser mais dirigida (19). Como já referido, as áreas afetadas que constituem a *default mode network* (DMN) constituem algumas das regiões mais proeminentemente afetadas no continuum da doença. Estas áreas estão envolvidas nos estados de controlo passivo, como o pensamento livre, ao relembrar o passado ou imaginar o futuro, encontrando-se hiperativadas em repouso e desativadas durante a execução de tarefas cognitivas. Algumas áreas-chave, como o giro cingulado posterior (19), o precúneo, uma região necessária à recolção de memórias episódicas (20), e outros territórios da DMN, poderiam ser afetados, indiretamente, pela EMTr, focalizando outras áreas desta rede, e assim causar melhoria cognitiva (19).

A utilização da EMTr com modulação *online e offline*, permitiu confirmar o envolvimento do Córtex Pré-Frontal Dorsolateral (CPF DL) em diversos aspetos do controlo cognitivo. É possível que a EMTr sobre o CPF DL melhore os sintomas de demência através de um efeito direto sobre esta área e circuitos relacionados (22). O CPF DL constitui, inclusivamente, um local de estimulação amplamente utilizado, por estar implicado em diversas redes neuronais relativas ao processamento cognitivo, afetivo e sensorial e, por isso, constitui um possível alvo para suscitar efeitos terapêuticos (19).

A EMTr poderá igualmente apresentar efeitos sobre a função e concentração de neurotransmissores (como a dopamina), e assim afetar a função sináptica (22), ou canais intracelulares (e por isso suscetíveis aos depósitos de péptido A β) como os canais de potássio ativados por cálcio de alta voltagem, conseguindo assim influenciar a excitabilidade neuronal (25).

Para avaliar os efeitos neurofisiológicos produzidos pela estimulação magnética repetitiva, ou realçar as regiões cerebrais ativadas e a sua influência na conectividade cerebral, podem, por exemplo, ser utilizadas a EMT simples associada a eletroencefalograma, ou ainda a RMN funcional (RMNf) (19,20,23).

Como a intervenção poderá funcionar

O potencial da EMTr em suscitar efeitos perduráveis na conectividade neuronal, através de modulação *offline*, geram expectativas acerca da sua possível aplicação clínica, da

“Of mice and men”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

mesma forma que em outras patologias neuropsiquiátricas. Em revisões recentes (26–28), têm sido agregados os resultados de variados ensaios clínicos, que obtiveram, em alguns casos, resultados muito promissores após a intervenção com EMTr, com melhoria em determinadas escalas, no entanto, sem evidência de melhoria noutros casos, recordando assim a subjetividade inerente às escalas clínicas e sublinhando a necessidade de objetivar as alterações instigadas pela estimulação, através de métodos imagiológicos ou neurofisiológicos, e proporcionando assim um maior entendimento acerca dos mecanismos de atuação da EMTr.

Permanecem incertezas acerca dos diversos parâmetros e objetivos da intervenção, quer relativas ao tipo de estimulação (excitatória/inibitória), como ao local, nomeadamente se o CPFDL é de facto uma área-alvo e que outros territórios poderiam igualmente ser almejados; quais os circuitos-chave a atingir, que efeitos se pretende obter neles e quais de facto se obtêm; e ainda, que resultados são despoletados nas membranas neuronais e nos neurotransmissores.

É infrequente a reunião das conclusões de estudos em humanos e em modelos animais, que poderia facilitar ou acelerar o avanço no conhecimento desta área e permitir a expansão do limitado leque de opções terapêuticas destes doentes.

Objetivos

O objetivo principal desta revisão sistemática é avaliar a eficácia da estimulação magnética transcraniana sobre a doença de Alzheimer provável e deterioração cognitiva associada, especificamente através de alterações mensuráveis e objetiváveis:

- Em modelos animais, pretende-se avaliar alterações neuroquímicas e/ou neuroanatômicas, após a utilização de EMTr;
- Em doentes com DCL ou DA provável, pretende-se avaliar alterações mensuráveis na atividade e conectividade cortical – predominantemente imagiológicas e/ou neurofisiológicas.

Capítulo 2

Metodologia

O protocolo desta Revisão Sistemática foi publicado no sistema *Research Registry*.

A sua elaboração seguiu as *guidelines* PRISMA-P 2015. A seleção de artigos foi realizada de acordo com os critérios que se seguem, onde estão incluídas as respostas às questões PICO (*participants, interventions, comparators e outcomes*) (26).

Tipo de estudos a incluir

Foram incluídos artigos experimentais com intervenção, incluindo ensaios clínicos aleatorizados.

Participantes

- Células/culturas celulares do sistema nervoso central e tecido neuronal;
- Modelos animais da doença;
- Pacientes humanos adultos (>18 anos), diagnosticados com défice cognitivo ligeiro, DA provável ou alterações cognitivas tipo DA, de acordo com critérios da literatura corrente na altura do estudo ou com demonstração de alterações fisiopatológicas típicas.

Não foram impostas limitações no género, etnia ou grau de instrução nos doentes.

Intervenção

Foram considerados relevantes os artigos que reportam a utilização da EMTr, em todas as suas modalidades, intensidades, frequências e número de sessões, utilizada com intuito terapêutico ou de melhorar os *outcomes* ligados à doença. Foram excluídos artigos em que a EMTr foi utilizada em conjunto com outras intervenções (para além da terapêutica habitual instituída nos doentes com deterioração cognitiva ou DA), por forma a garantir que os efeitos reportados são unicamente atribuíveis à estimulação com EMTr.

Comparadores

Dada a diversidade de estudos e participantes, foram aceites comparadores como grupo placebo (*sham*), ausência de intervenção, comparação dos dados em dois momentos de

“Of mice and men”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

avaliação (pré- e pós-intervenção) ou comparação com o efeito da intervenção em pacientes ou animais não doentes ou tecidos não estimulados.

Resultados esperados

Foram tidos em consideração e recolhidos os dados relativos a modificações quantificáveis na atividade/conectividade neuronal de regiões corticais:

- a) alterações celulares e/ou moleculares – aumento/ redução do número e tamanho das sinapses e arvores dendríticas;
- b) alterações de neurotransmissores;
- c) alterações neurofuncionais, neurofisiológicas e neuroanatômicas, medidas por avaliação imagiológica, avaliação neurofisiológica, através de marcadores celulares, entre outros, que possam traduzir-se em manifestações clínicas.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos os artigos em que a avaliação dos efeitos da estimulação foi realizada unicamente com recurso a escalas clínicas. Excluíram-se igualmente ensaios cujos pacientes apresentem (sejam reportados) distúrbios sistémicos, neurológicos ou psiquiátricos major concomitantes. Os artigos em que a estimulação foi aplicada simultaneamente com outras intervenções, a acrescentar à terapêutica habitual, foram também excluídos, por forma a assegurar a imputabilidade dos efeitos verificados, à EMTr. Foram excluídos os artigos sem intervenção neuromodulatória ou sem intenção de melhoria.

Foram excluídos estudos de caso, estudos de coorte, estudos retrospectivos, revisões simples e sistemáticas e meta-análises prévias.

Não foram impostas limitações no que concerne ao ano e /ou status de publicação. Foram aceites artigos em inglês, francês, italiano, espanhol e português.

Pesquisa

Foi realizada pesquisa nas bases de dados eletrónicas PubMed/MEDLINE e EMBASE, até novembro de 2020, com o objetivo de identificar estudos com aplicação de estimulação magnética transcraniana em doentes com défice cognitivo ligeiro, doença de Alzheimer provável ou modelos animais da doença. A estratégia detalhada é apresentada em anexo (Anexo 1).

Seleção de estudos

Os registos identificados após pesquisa nas bases de dados eletrónicas foram submetidos a remoção de duplicados, utilizando o gestor de referências bibliográficas *EndNote*. Os artigos que, após análise dos títulos e resumos, foram considerados relevantes, foram selecionados para leitura integral, para a posterior seleção dos artigos pertinentes para síntese qualitativa. Na figura 1 encontram-se resumidas as etapas da realização da presente revisão sistemática.

Extração de dados

Utilizando o programa de *software* Microsoft Excel, foi elaborado um formulário para a extração das informações relevantes dos artigos selecionados, que incluiu: primeiro autor, ano de publicação, tipo de estudo, população em estudo, critérios de diagnóstico/modelo animal, dados demográficos (incluindo idade e género), número de participantes e respetivos grupos de intervenção, método de aleatorização, comparadores, tipo e protocolo de intervenção, área de aplicação, tolerância/efeitos adversos/desistências, método de mensuração dos efeitos da estimulação, e *outcomes* reportados.

Avaliação do risco de viés

O risco de viés para cada artigo foi avaliado com o auxílio do programa “*Review Manager (RevMan)* [Computer program]. Version 5.4.1, The Cochrane Collaboration, 2020”.

Foram abrangidos os riscos de viés de seleção – que inclui a randomização da sequência de intervenção e a ocultação da intervenção alocada, o viés de desempenho (*blinding* dos participantes e profissionais), o viés de deteção (*blinding* dos responsáveis pela avaliação de *outcomes*), o viés de atrito (se os *outcomes* foram reportados na totalidade), o viés de descrição (se os *outcomes* não foram seletivamente reportados) e outros riscos.

Estratégia para a síntese de dados

Perante a manifesta, no entanto, expectável, heterogeneidade dos estudos incluídos, desde diferentes estádios da doença, a inclusão de humanos e animais, os variados protocolos de intervenção, as distintas metodologias de avaliação dos resultados e também o reduzido número de artigos e participantes, os autores acharam que não haveria condições para a realização de uma meta-análise dos dados. Por conseguinte, propusemo-nos a sumariar, de forma descritiva e também em tabelas-síntese (Tabelas 1 e 2), os pontos mais relevantes e em comum entre os estudos, seguindo o raciocínio explanado na construção das perguntas PICO.

“Of mice and men”:
uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

Capítulo 3

Resultados

Seleção dos estudos

A pesquisa na base PubMed/MEDLINE produziu 433 artigos e na EMBASE 278, num total de 711 artigos. Utilizando o gestor de referências bibliográficas *EndNote*, foram removidos, automática e manualmente, 38 artigos duplicados. O título e *abstract* dos 673 artigos sobranes foram independentemente analisados por dois revisores (M. G. e M.V.P.) e em situações de dúvida ou discórdia, um terceiro revisor (N.P.) foi consultado. Foram selecionados para leitura integral 18 artigos, após confrontação com os critérios de elegibilidade e também artigos em que a leitura do título e resumo não se revelou conclusiva. Foram excluídos 12 artigos após leitura integral, permanecendo 6 artigos para a síntese qualitativa. O fluxograma PRISMA na figura 1 sintetiza o processo de seleção dos artigos e motivações para a exclusão de artigos após leitura integral.

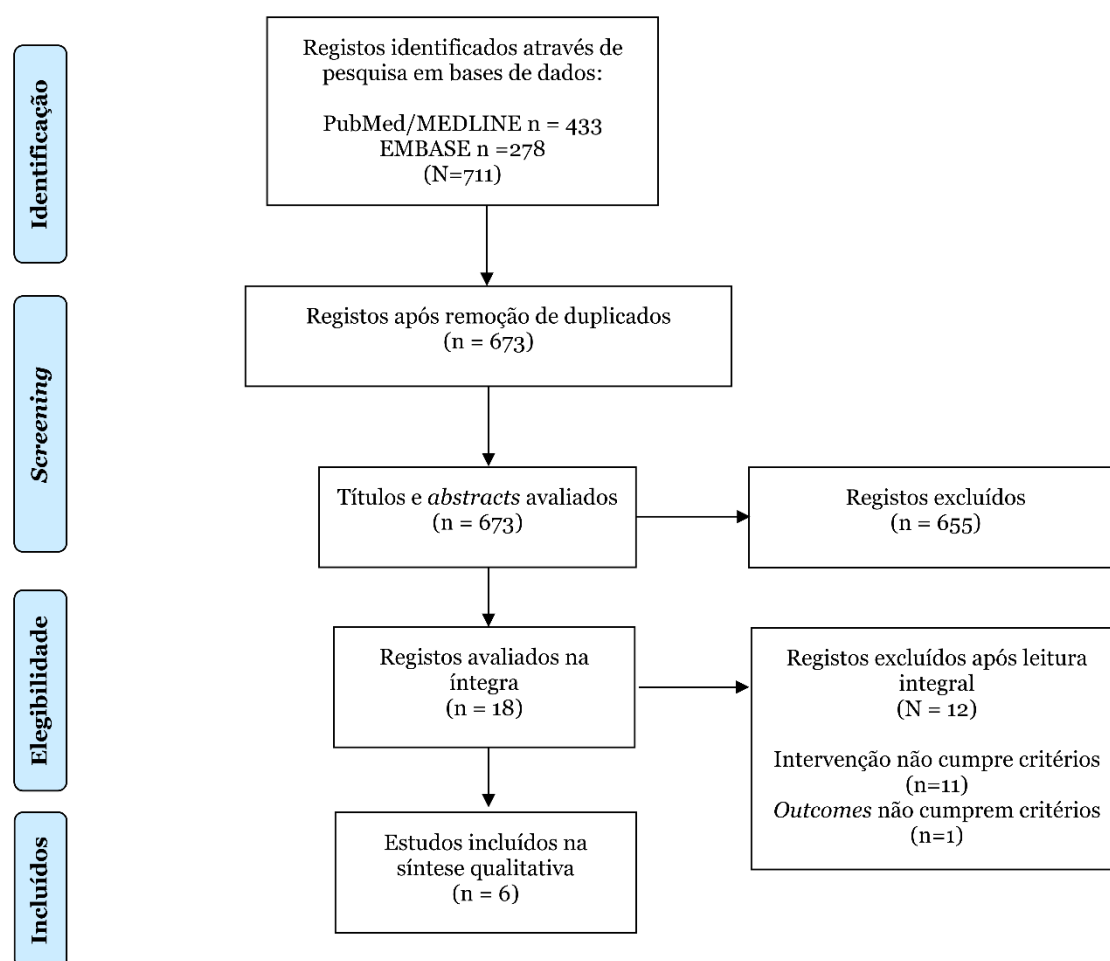


Figura 1 – Fluxograma PRISMA do processo de seleção de artigos (27)

“*Of mice and men*”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

Características dos estudos

Seis estudos foram incluídos na análise qualitativa: três ensaios clínicos, com doentes humanos e os restantes três artigos de investigação básicos, com modelos animais.

Ensaio clínicos

Foram incluídos 80 pacientes no total, com DA prodrómica, provável ou DCL. Destes, 48 receberam EMTr e 32 intervenção placebo. A EMTr foi aplicada no CPFDL (19,22), e no precúneo (20). Em todos os ensaios foi determinado o limiar motor de repouso, que estipulou a intensidade da estimulação. A estimulação foi realizada com variadas frequências – 1Hz (22), 10Hz (19) e 20Hz (20,22), e diferente número de sessões, séries e pulsos. A comparação com um grupo controlo de intervenção placebo (*sham*) foi incluída em todos os protocolos. A intervenção não produziu efeitos adversos em dois ensaios (19,22), sem menção a essa informação no terceiro estudo (20).

Ahmed et al. (22) propôs-se a comparar os efeitos a longo prazo da EMTr aplicada no CPFDL direito, seguido do esquerdo, com alta frequência (20Hz) num primeiro grupo de 15 pacientes, baixa (1Hz) num segundo, e com intervenção placebo num terceiro, avaliando posteriormente a excitabilidade cortical. A decisão de aplicar EMTr no CPFDL direito e depois esquerdo foi arbitrária. Os 45 participantes incluídos foram diagnosticados com DA provável, de acordo com os critérios NINCDS-ADRDA. A divisão dos pacientes pelos grupos foi realizada aleatoriamente utilizando envelopes fechados. Todos receberam tratamento por cinco dias consecutivos. O efeito cortical foi avaliado calculando a duração da inibição transcalosal (IT), definida pelos pontos onde a eletromiografia (EMG) caía/retornava persistentemente abaixo/acima da linha basal e pela medição dos limiares motores de repouso (LMR) e de ação (LMA). O LMR e o LMA foram medidos antes da primeira sessão e depois da última, através de EMG do músculo primeiro interósseo dorsal (PID) de ambas as mãos, o primeiro definido como a intensidade mínima necessária para despoletar potenciais evocados motores (PEM) de 50 microvolts de amplitude, em pelo menos cinco de dez tentativas consecutivas, e o segundo, determinado de forma idêntica, no entanto, enquanto os pacientes realizavam uma contração leve e considerando-se a intensidade mínima 200 microvolts. Foram também comparados os efeitos em subgrupos de cada grupo de intervenção, após divisão em demência leve a moderada e grave, com recurso ao MMSE. A intervenção foi bem tolerada por todos os pacientes, sem efeitos adversos reportados. A duração da IT foi significativamente inferior ($p=0.028$) após a EMTr a 20Hz, nos doentes com demência leve/moderada, paralelamente à melhoria nas escalas clínicas (Tabela 2). Esta redução da IT e melhoria clínica não se verificou nos pacientes com demência grave, EMTr a 1 Hz

ou na intervenção placebo. A melhoria clínica manteve-se na avaliação após 1 e 3 meses. Não ocorreram alterações significativas no LMR ou LMA entre o pré- e o pós-estimulação.

Em Cui et al. (19), 21 pacientes com DCL amnésico, de acordo com os critérios NIA-AA (com déficit de memória como única queixa), participaram num ensaio controlado, com distribuição aleatória em dois grupos (através de randomização simples de números num computador) – grupo com intervenção placebo e o grupo submetido a dez sessões diárias de EMTr, no CPFDL direito, a uma frequência de 10 Hz, durante 14 dias. Utilizando RMNf em repouso, foi avaliada a conectividade funcional basal no pré- e pós-intervenção e ainda as modificações na conectividade funcional, após a EMTr, entre o giro cingulado posterior (GCP) e outras regiões cerebrais. Após a estimulação, não se encontraram diferenças significativas entre os dois grupos na avaliação basal. A variação na conectividade funcional entre o GCP e outras áreas cerebrais de interesse foi significativa para o giro fusiforme direito ($p=0.003$) e aproximou-se da significância para o giro cingulado anterior esquerdo ($p=0.063$), ambos com diminuição da conectividade. Estas áreas estão compreendidas na *default mode network*, evidenciando assim alguma desativação desta rede após a EMTr. Paralelamente, na avaliação clínica, o grupo que recebeu EMTr, mostrou melhorias que não se verificaram no grupo controlo, e estas mantiveram-se no acompanhamento 8 semanas após a intervenção (Tabela 2). Dos 25 pacientes recrutados inicialmente, 21 finalizaram o tratamento e avaliação por RMNf (2 excluídos por curso incompleto do tratamento e 2 excluídos por apresentarem alterações estruturais do sistema nervoso central).

Koch et al. (20) investigou, num ensaio controlado randomizado, duplamente cego, os efeitos da EMTr de alta frequência (20Hz), aplicada no precúneo, em doentes com critérios para DA prodrómica. Os 14 pacientes foram divididos em dois grupos – EMTr ou placebo – sendo atribuída aleatoriamente a primeira intervenção. Após um período de *washout*, os grupos permutaram de intervenção. Foram realizadas sessões diárias de vinte minutos, por duas semanas, de segunda a sexta-feira, seguidas de duas semanas de *washout* e novamente duas semanas de sessões diárias. Foi realizada eletroencefalografia (EEG) em repouso e também associada à EMT simples, sobre o precúneo, para a deteção de alterações na excitabilidade cortical e atividade oscilatória. Como controlo, foi adicionalmente aplicada EMT+EEG sobre o córtex parietal posterior esquerdo (CPP-E), um local próximo ao precúneo, de forma a testar a especificidade espacial da intervenção com EMTr. Não se verificaram efeitos da EMTr na EEG em repouso. Já na avaliação com EMT+EEG, a nível global, denotou-se um aumento significativo da atividade cortical após a EMTr ($p=0.008$) e em relação à intervenção

“*Of mice and men*”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

placebo ($p=0.005$), entre os 60 e 90 milissegundos, efeito que não se verificou após a EMTr no local controlo (CPP-E). A nível local, a EMTr causou um aumento significativo dos potenciais evocados motores (PEM), na avaliação EMT+EEG, num cluster de elétrodos parieto-occipital (correspondendo à região do precúneo) e outro medial-frontal ($p<0.01$). A área parietal demonstrou também reforço das oscilações cerebrais na banda beta ($p=0.005$), sem diferenças significativas noutras bandas, ou após estimulação do local controlo. Na avaliação cognitiva, após a intervenção com EMTr, os pacientes mostraram melhoria na memória episódica (que não se verificou com a intervenção placebo) mas não nas restantes funções cognitivas avaliadas (Tabela 2).

Artigos de investigação básica

Foram incluídos 111 murganhos, 87 induzidos com um modelo baseado nos depósitos de péptido A β e 24 com proteína tau patológica. Destes, 82 receberam a intervenção – 45 EMTr de alta frequência/excitatória, 13 EMTr de baixa frequência/inibitória e 24 estimulação *Theta Burst* (modificada), sendo que 12 foram controlos não estimulados, e 17 controlos que receberam intervenção placebo. Foi utilizada EMTr em dois estudos (18,25), e num terceiro estimulação *Theta Burst* (TB) (28), com diferentes protocolos de estimulação. Foram avaliados múltiplos parâmetros, utilizando metodologias como TUNEL (*Terminal-Deoxynucleotidyl Transferase Mediated Nick End Labeling*), que cora fragmentos de ADN secundários a apoptose, imunoquímica, imunofluorescência, *Western Blot*, eletrofisiologia e estimação da potenciação de longa duração (ou *long term potentiation* – LTP).

No artigo de Chen et al., 24 murganhos injetados com A β_{1-42} no estriado esquerdo foram divididos em quatro grupos de 6: dois grupo controlo, um com murganhos saudáveis e outro com murganhos doentes não intervencionados, e outros dois grupos intervencionados com EMTr a alta (10Hz) e baixa (1Hz) frequência respetivamente, por catorze dias consecutivos. Foi realizada a avaliação da taxa de apoptoses celular cerebral pelo método TUNEL, a deteção imunoquímica de anticorpos contra a proteína *doublecortina* (indicador da viabilidade neuronal), a deteção dos níveis cerebrais dos fatores neurotróficos *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) e *Nerve growth factor* (NGF), pelo método ELISA, dos níveis e distribuição de GSK-3 β (enzima responsável pela fosforilação da proteína tau e da β -catenina) no hipocampo por imunofluorescência e dos níveis proteicos totais por *Western Blotting*. Após a estimulação, verificaram-se modificações significativas ($p<0.05$), com a diminuição do número de células em apoptose, a redução da expressão e distribuição de *doublecortina* (representando a restauração da viabilidade de neurónios no hipocampo) e o aumento dos fatores neurotróficos, mais marcado para a frequência mais elevada. Inicialmente, a injeção de

A β_{1-42} induziu um aumento de GSK-3 β e de proteínas fosforiladas – p-Tau e p- β -catenina, levando a uma inibição da cadeia pró-sobrevivência. Após a estimulação (com ambas as frequências), diminuíram os níveis destas três proteínas, e aumentaram os níveis de p-GSK-3 β (enzima fosforilada), tau e β -catenina (não fosforiladas), promovendo a cadeia pró-sobrevivência. Na avaliação cognitivo-comportamental, com o teste *Morris Water Maze*, os murganhos demonstraram melhoria na performance, previamente prejudicada pela injeção de A β_{1-42} , e esta melhoria foi superior na frequência mais alta (Tabela 2).

Em Polydoro et al. (28) murganhos macho *htau* de 12 meses de idade (“idosos”) foram intervencionados com estimulação *Theta Burst* (TB) e, posteriormente, foi avaliada a potenciação de longa duração (LTP). Previamente à intervenção com TB, a LTP, considerada um modelo celular amplamente aceite da aprendizagem e memória, estava abolida nos murganhos *htau* idosos, mas normal nos controlos não doentes da mesma idade. A TB foi capaz de produzir LTP nos ratos *htau* idosos e seus controlos.

No estudo de Wang et al. (25) murganhos macho, triplamente transgênicos, com acúmulo de péptido A β , de 4-5 meses de idade, foram submetidos a EMTr, com uma bobina em redor do crânio, a 15 Hz, 10 Hz e 1Hz, diariamente, durante 4 semanas. Posteriormente, o córtex e hipocampo foram recolhidos para análise eletrofisiológica e bioquímica. Nos grupos controlo foram incluídos murganhos não transgênicos e grupo de intervenção placebo. A EMTr intensificou significativamente ($p < 0.05$) a LTP do hipocampo, tanto nos murganhos transgênicos como não transgênicos e de forma frequência-dependente, ou seja, mais intensamente nas frequências superiores. A atividade dos canais de potássio de alta voltagem dependentes de cálcio (Big-K) – um tipo de canal suprimido pelo péptido A β intracelular – estava significativamente diminuída nos murganhos transgênicos e foi recuperada pela EMTr a 15Hz ($p < 0.05$). Esta supressão e recuperação foi acompanhada pelo respetivo aumento e diminuição na excitabilidade cortical. A EMTr intensificou a expressão da proteína Homer1a ($p = 0.001$), que levou a um aumento da atividade dos canais Big-K. Para além da neutralização do efeito supressor do péptido A β nos canais de Big-K (com restituição da plasticidade sináptica), a EMTr também diminuiu os níveis totais de péptido A β . Na apreciação do desempenho cognitivo utilizando o teste *Morris Water Maze*, a EMTr aparentou causar melhoria na aprendizagem espacial dos murganhos, novamente de forma dependente da frequência.

“Of mice and men”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

Tabela 1 – Síntese das características dos artigos incluídos

Autor / Ano/Tipo de estudo	Participantes	Diagnóstico/ Modelo	Dados demográficos			Grupos de Intervenção	Aleatorização	Área de aplicação	Comparador
			♀	♂	Idade - Média ± DP (anos)				
Ahmed et al., 2012 (ensaio clínico)	DA provável	NINCDS-ADRDA	29	16	EMTr 20Hz: 65.9 ± 5.9 EMTr 1Hz: 68.6 ± 6.7 Placebo: 68.3 ± 4.9	N=45: EMTr 20Hz, n=15 EMTr 1Hz, n=15 Placebo, n=15	Alocação com envelopes fechados	CPF DL direito seguido pelo esquerdo	Intervenção placebo
Cui et al., 2019 (ensaio clínico)	DCLa	NIA-AA	13	8	EMTr: 73.9±10 Placebo: 74±7.6	N=21: EMTr, n=11 Placebo, n=10	Alocação por randomização simples (números computadorizados)	CPF DL direito	Intervenção placebo
Koch et al., 2018 (ensaio clínico)	DA prodrómica	Crítérios de Dubois et al. para DA prodrómica	7	7	Total: 70± 5.1	N=14: EMTr, n=7 Placebo, n=7	Alocação aleatorizada contrabalançada posteriormente	Precúneo	Intervenção placebo; estimulação do CPP-E
Chen et al., 2019 (investigação básica)	Murganhos modelo DA	Injeção Aβ ₁₋₄₂ no estriado esquerdo	Murganhos C57BL/6 com 8 semanas de idade			N=24 Controlo, n=6 DA, n=6 DA +EMTr 10Hz, n=6 DA+EMTr 1Hz, n=6	-	-	Murganhos injetados com solução salina; murganhos DA não intervencionados;
Polydoro et al., 2009 (investigação básica)	Murganhos modelo DA	Murganhos transgênicos (<i>htau</i>)	Murganhos macho de 12 meses ("idosos")			N=24: <i>htau</i> + TB, n=12; <i>wild-type</i> + TB, n=12	-	-	Murganhos não transgênicos <i>wild type</i> de idade equiparada
Wang et al., 2015 (investigação básica)	Murganhos modelo DA	Murganhos triplamente transgênicos (Aβ)	Murganhos macho, com antecedentes de híbridos 129/C57BL6, de 4-5 meses			N=63: Tg + EMTr 15Hz, n=13 WT + EMTr 15 Hz, n=10 Tg + EMTr 10 Hz, n=10 WT + EMTr 10Hz, n=6 Tg + EMTr 1Hz, n=7 Tg + Placebo, n=8 WT + Placebo, n=9	-	Bobina em redor do crânio, em contacto direto com a pele	Murganhos não transgênicos <i>wild type</i> ; intervenção placebo

Abreviaturas: DA – Doença de Alzheimer; DCLa – Défice Cognitivo Ligeiro amnésico; Aβ – beta-amiloide; DP Desvio Padrão; EMTr – Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva; Hz – Hertz; TB – Theta Burst; Tg – transgênicos; WT – *wild type*; CPF DL – Córtex Pré-Frontal Dorsolateral; CPP-E – Córtex Parietal Posterior Esquerdo;

Tabela 2 – Síntese das características dos artigos incluídos (continuação)

Autor / Ano/Tipo de estudo	Intervenção					Tolerância/ Efeitos Adversos/ Desistências	Parâmetros avaliados	Outcomes primários	Outcomes secundários
	EMT	f	I	Pulsos/Séries/ Intervalo (s)	Duração				
Ahmed et al., 2012 (ensaio clínico)	EMTr	20Hz e 1Hz	90% e 100% LMR	2000/20/25 e 2000/2/30	1x/dia x 5dias	Bem tolerado, sem efeitos adversos	Limiares motores de repouso e ação; Inibição transcalosal	Redução da IT com EMTr 20 Hz nos doentes com demência ligeira/moderada ($p=0.028$)	Melhoria significativa ($p=0.0001$) nas escalas MMSE, IADL e GDS com EMTr 20Hz, mas não com EMTr 1Hz, mantida na avaliação aos 1 e 3 meses
Cui et al., 2019 (ensaio clínico)	EMTr	10Hz	90% LMR	1500/30/25	10x/dia x 14dias	Sem efeitos adversos; dois participantes com curso incompleto	RMNf	Diminuição da conectividade funcional entre o GCP e o GFF-D ($p=0.001$) e o GCA-E ($p=0.063$)	Melhoria significativa nas escalas AVLT-I ($p=0.002$), AVLT-5 ($p<0.001$), AVLT-20 ($p=0.004$) no grupo com EMTr, mantida no seguimento às 8 semanas
Koch et al., 2018 (ensaio clínico)	EMTr	20Hz	100% LMR	1600/40/28	1x/dia x 5dias + 5dias	Todos os participantes completaram o protocolo com sucesso	EEG; EMT simples +EEG	Aumento da atividade cortical no precúneo e entre este e o córtex frontal ($p<0.01$); aumento significativo de atividade β -oscilatória ($p=0.005$)	Na bateria de testes ADCS-PACC (RAVLT, DSST, MMSE e FAB), melhoria significativa ($p=0.02$) no RAVLT (memória episódica a longo prazo) mas não após placebo, nem nas outras escalas/funções
Chen et al., 2019 (investigação básica)	EMTr	1Hz e 10Hz	30% output máximo	1000/10/20	2x/dia x 14dias	–	TUNEL, Imunoquímica, ELISA, Imunofluorescência, Western Blotting	Diminuição da apoptose e aumento da neurogênese, mais marcado para a frequência mais alta; diminuição dos níveis de p- β -catenina, GSK-3 β e p-tau e aumento de β -catenina, p-GSK-3 β e tau ($p<0.05$)	Melhoria da performance no teste MWM, mais significativa para a frequência mais alta ($p<0.05$)
Polydoro et al., 2009 (investigação básica)	TB (modificada)	4 Séries de 10 grupos de estímulos enviados a 5Hz, cada grupo com 5 pulsos a 100Hz. Intervalo de 5s			–	–	Potenciação de longa duração	TB recuperou potenciação de longa duração nos murganhos <i>htau</i> idosos	–
Wang et al., 2015 (investigação básica)	EMTr	15Hz, 10Hz e 1Hz	80% output máximo	–	1x/dia x 4 semanas	–	Análise eletrofisiológica ou bioquímica do hipocampo e córtex	Aumento da LTP do hipocampo ($p<0.05$); diminuição dos níveis de péptido A β ; Aumento da atividade dos canais Big-K; aumento da expressão da proteína Homer1a ($p=0.001$)	Melhoria na memória espacial segundo o teste MWM, mais intensamente quanto mais alta a frequência ($p<0.05$)

Abreviaturas: EMT – Estimulação Magnética Transcraniana; f – Frequência; I – Intensidade; s – Segundos; RMNf – Ressonância Magnética Nuclear funcional; EEG – Eletroencefalografia; IT – Inibição Transcalosal; GCP – Giro Cingulado Posterior; GFF-D – Giro Fusiforme Direito; GCA-E – Giro Cingulado Anterior Esquerdo; MMSE – *Mini Mental State Examination*; IADL - *Instrumental activities of daily living*; GDS - Geriatric Depression Scale; AVLT-I/-5/-20 - Auditory Verbal Learning Test - immediate free recall/5/20 minutes delayed free recall; ADCS-PACC - Alzheimer's Disease Cooperative Study- Preclinical Alzheimer Cognitive Composite; RAVLT - Rey Auditory-Verbal Learning Test; DSST - Digit Symbol Substitution Test; FAB - Frontal Assessment Battery; MWM - Morris Water Maze

Risco de Viés

No que refere ao risco de viés de seleção, os três ensaios clínicos incluídos reportam a alocação aleatorizada da intervenção, mas apenas dois destes descrevem o método de aleatorização (Ahmed et al. e Cui et al.), sendo estes classificados com baixo risco, e o terceiro (Koch et al.) com risco indeterminado. Relativamente ao método de ocultação da alocação, apenas um dos ensaios clínicos refere em detalhe como procedeu (Ahmed et al.), sendo classificado com baixo risco e os restantes com risco indeterminado. Nenhum dos artigos de investigação refere a atribuição aleatória do grupo de intervenção, sendo o risco de seleção classificado como alto. Todos os ensaios clínicos são duplamente cegos e num dos artigos de investigação (Wang et al.) as intervenções foram também realizadas de forma cega, sendo todos estes classificados com baixo risco de viés de desempenho. Quanto ao risco de deteção, os três ensaios clínicos e um artigo de investigação (Chen et al.) foram classificados com baixo risco, uma vez que a avaliação dos *outcomes* se realizou de forma cega, enquanto os restantes artigos, que não o reportaram, foram classificados com alto risco. No que concerne aos riscos de viés de atrito e de descrição, todos os artigos foram classificados como sendo de baixo risco, já que reportam os resultados de todas as avaliações pré-determinadas e para todos os participantes, exceto em um artigo (Cui et al.) em que os dados da investigação estão incompletos (dois participantes desistiram) e a apresentação dos resultados foi seletiva. O risco de viés é resumido de seguida, na Figura 2 e Gráfico 1.

	Wang et al.	Polydoro et al.	Koch et al.	Cui et al.	Chen et al.	Ahmed et al.	
	+	+	?	+	+	+	Randomização da sequência de intervenção (viés de seleção)
	+	+	?	?	+	+	Ocultação da intervenção alocada (viés de seleção)
	+	+	+	+	+	+	Blinding dos participantes e profissionais (viés de desempenho)
	+	+	+	+	+	+	Blinding dos avaliadores de <i>outcomes</i> (viés de deteção)
	+	+	+	+	+	+	<i>Outcomes</i> reportados na totalidade (viés de atrito)
	+	+	+	+	+	+	Seletividade na documentação dos <i>outcomes</i> (viés de descrição)
	+	+	+	+	+	+	Outras fontes de risco de viés

Figura 2 – Avaliação do risco de viés para cada artigo incluído (Verde - baixo risco; Amarelo - risco intermédio/desconhecido; Vermelho - alto risco)

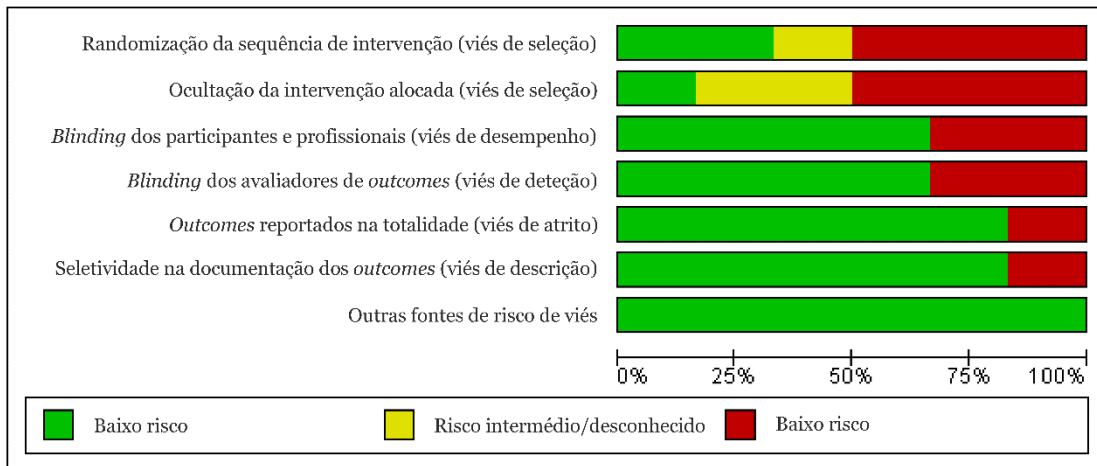


Gráfico 1 - Parecer dos autores acerca do risco de viés (na forma de percentagem do total dos estudos incluídos)

“Of mice and men”:
uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

Capítulo 4

Discussão

Nos três ensaios clínicos incluídos, a intervenção consistiu na aplicação de EMTr. Esta provocou, após a estimulação do CPFDL, uma redução da inibição transcalosal nos doentes com demência leve/moderada, quando utilizada a frequência de 20Hz (22) e a indução de hipoconectividade na *default mode network* (DMN) após estimulação a 10Hz (19), paralelamente à melhoria na avaliação com escalas clínicas, que se manteve, em alguns casos, nas avaliações subsequentes. Já a sua aplicação no precúneo (uma região da DMN), a 20Hz, causou um reforço da atividade neuronal na DMN e um reforço das oscilações cerebrais β , verificando-se também uma recuperação da memória episódica.

Nos artigos de investigação básica foram utilizados dois tipos de estimulação magnética transcraniana: EMTr (18,25) e *Theta Burst* (28). A estimulação levou à promoção da neurogênese, inibição da fosforilação da proteína tau (18) e a um aumento da potenciação de longa duração (25,28).

No ensaio clínico de Ahmed et al. (22), onde foram comparados os efeitos da EMTr de alta (20Hz) versus baixa (10Hz) frequência, na excitabilidade cortical de pacientes com DA provável, não ocorreram alterações significativas nos limiares motores de repouso e ação, após a estimulação. No entanto, verificou-se uma redução da inibição transcalosal, nos doentes com demência leve/moderada que receberam EMTr a 20 Hz e, paralelamente, melhoria clínica neste mesmo subgrupo de doentes (Tabelas 1 e 2). Esta diferença sugere que o efeito da EMTr não se deveu a alterações na excitabilidade cortical, e poderá basear-se, pelo menos em parte, na diminuição da inibição inter-hemisférica, revelada pela diminuição da IT (29) observada no grupo com EMTr de 20Hz. De facto, diversos estudos baseados em RMNf, têm demonstrado a ocorrência de uma “síndrome de desconexão” desde fases preliminares do processo patológico, com perda de axónios ao nível do corpo caloso, e potencial diminuição da conectividade inter-hemisférica, suportado pela documentação morfológica de atrofia do corpo caloso em pacientes com DA (30,31), sugerindo-se assim um possível efeito da estimulação repetitiva em atenuar esta desconexão. O facto do efeito da EMTr apenas se verificar para a frequência elevada e em pacientes com doença leve/moderada poderá sugerir uma maior eficácia de frequências superiores e a necessidade de intervenção em estádios mais precoces de doença.

“*Of mice and men*”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

No estudo de Cui et al. (19), após a EMTr com frequência de 10 Hz, no CPFDL direito, verificou-se uma tendência para a desativação na *default mode network* (DMN), isto é, uma diminuição da sua conectividade funcional. A integridade e conectividade das redes neuronais parece diminuir durante o envelhecimento normal, contudo, esta diminuição é mais acelerada na DA, sendo a DMN uma rede particularmente afetada. Ainda assim, diversos estudos têm obtido resultados aparentemente contrastantes acerca desta alteração na conectividade da DMN, com evidência da sua diminuição, em alguns casos, e do seu aumento, noutros. Esta hiperconectividade, em determinadas regiões na DMN, parece representar uma forma de compensar a relativa desativação de outras regiões cerebrais (32). A evidência de melhoria clínica dos pacientes após alguma desativação desta rede, sugere que esta hiperconectividade poderá não ser sempre benéfica, e a EMTr poderá ter um papel no reequilíbrio da conectividade funcional de determinadas zonas compensatoriamente hiperativadas.

No artigo de Koch et al. (20), a aplicação de EMTr, numa frequência de 20Hz no precúneo, incitou um aumento da atividade neuronal nesta região, e entre esta e áreas corticais frontais, para além de ter provocado um reforço da atividade β na área parietal medial. As regiões mais precoce e predominantemente afetadas pelos depósitos patológicos de péptido $A\beta$ são as zonas mediais posteriores, como o córtex retrosplenial/cingulado posterior e o precúneo, áreas compreendidas na DMN que, posteriormente, convergem, através do córtex entorrinal, para o hipocampo, onde a informação é integrada para a formação e recuperação de memórias (33). Sugere-se que a EMTr tenha um efeito de reforço da atividade cortical nestas áreas da DMN, através da estimulação do precúneo, suportado pela análise EMT+EEG, que revelou um aumento da atividade, num circuito parieto-frontal medial, correspondendo, grosso modo, à distribuição anatômica da DMN, sugerindo a possibilidade de este reforço ser responsável pela melhoria na avaliação da memória episódica. As ondas cerebrais β , que compreendem as frequências entre 13 e 25Hz, refletem diretamente processos cognitivos como a recuperação e atualização de memórias, o entusiasmo emocional ou outros processos movidos pela consciência (34). A verificação de um reforço das oscilações cerebrais nesta gama (onde se inclui a frequência em que a EMTr foi aplicada (20Hz), colocando-se, portanto, igualmente a possibilidade de se dever a um efeito prolongado da EMTr) após a intervenção com EMTr, novamente em regiões parietais mediais, suporta a proposta de indução de comunicação nestas redes neuronais, pela EMTr.

Dos três ensaios clínicos incluídos, dois referem que a intervenção foi bem tolerada, sem efeitos adversos (19,22) aparentando, assim, ser segura. Num terceiro não é referida a tolerância (20). Num dos estudos incluídos (22), dos 52 pacientes inicialmente

selecionados, 3 recusaram participar e 4 foram excluídos após confrontação com critérios de elegibilidade (por possuírem *pace-maker* e história de episódios de convulsões). Num outro estudo (19), dos 25 pacientes inicialmente recrutados, 2 foram excluídos por apresentarem alterações estruturais não compatíveis com os critérios de inclusão e 2 desistiram sem finalizar o estudo. Já no terceiro artigo (20), é referido que os 14 pacientes incluídos completaram o protocolo com sucesso (Tabelas 1 e 2).

A EMTr parece assim contribuir para um efeito na atividade inter-hemisférica, assim como na conectividade funcional da DMN, no entanto, esta última com efeitos aparentemente opostos, evidenciando melhorias tanto com a diminuição da sua atividade, como com a recuperação da atividade de regiões hipotivas. O equilíbrio no padrão de ativação/inativação de determinadas regiões corticais e entre os dois hemisférios cerebrais aparenta estar na base das manifestações clínicas e performance cognitiva destes pacientes. Além disso, denota-se alguma tendência em obter resultados mais evidentes com frequências mais altas, e a sugestão de eficácia superior com a aplicação mais precoce no curso da doença. A intervenção aparenta ser segura, no entanto, o reduzido número de participantes poderá representar uma limitação.

Na publicação de Chen et al. (18), a EMTr foi capaz de reduzir a taxa de apoptose dos neurónios, inicialmente induzida pela injeção de péptido A β , característico do processo de doença e um dos responsáveis pela sua sintomatologia (16), e ainda, de promover a neurogênese (evidenciado pelos níveis de *doublecortina* e fatores neurotróficos), de forma mais acentuada na frequência mais alta. Estes resultados sugerem, assim, um possível efeito favorável da EMTr na progressão da doença, superior nas frequências mais altas. Foi também realizada a avaliação molecular e bioquímica com *Western Blot*, na tentativa de explicar os possíveis mecanismos de atuação da EMTr. Apesar das incertezas acerca da ocorrência de neurogênese no cérebro adulto humano, têm surgido evidências da sua persistência no hipocampo, no entanto, esta estaria prejudicada na DA. Uma cascata de sinalização chave na regulação do processo de neurogênese hipocampal envolve a proteína β -catenina. A ativação desta cascata resulta na inibição da atividade de uma importante quinase, a GSK3 β , que se associa à hiperfosforilação da proteína tau, um marco da DA, sustentado pela evidencia de a sua inibição ser capaz de induzir hiperfosforilação da tau e morte celular (35). Após a intervenção com EMTr, não só se verificou uma redução dos níveis de proteínas fosforiladas (p-Tau e p- β -catenina) e da quinase responsável pela sua fosforilação (GSK-3 β), como inclusivamente se observou um aumento da enzima fosforilada inativada (p-GSK-3 β) e proteínas não fosforiladas (tau e β -catenina), promovendo desta forma a cadeia pró-sobrevivência. Estes resultados

“*Of mice and men*”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

levantam a hipótese de a ação da EMTr estar relacionada com a ativação da β -catenina através da regulação GSK3 β , e da redução dos níveis de proteína tau não fosforilada.

No estudo de Polydoro et al. (26) verificou-se, após a estimulação com *Theta Burst* (TB), uma recuperação da potenciação de longa duração (LTP), que estava abolida nos murganhos induzidos com modelo *htau* da doença, sendo comparável à dos controles saudáveis da mesma idade. A plasticidade sináptica de longa duração, que representa a modificação sustentada na força sináptica entre neurónios, é considerada a base neurológica dos processos de aprendizagem e memória. A sua variação ocorre de duas formas principais: LTP e a depressão de longa duração ou *long term depression* (LTD), sendo estas afetadas em diversas patologias neurológicas, incluindo na DA, onde os agregados de péptido A β levam a uma diminuição dos LTP (36). Assim, propõe-se que a recuperação dos LTP e, conseqüentemente, da plasticidade sináptica adequada, seja um possível mecanismo de atuação da TB.

No artigo de Wang et al. (22), a EMTr aplicada a 15 Hz, 10 Hz e 1Hz causou um aumento da LTP do hipocampo, tanto nos murganhos transgênicos, como não transgênicos, e de forma mais significativa nas frequências superiores, juntamente com a diminuição dos níveis de péptido A β . A frequência de 15Hz recuperou a atividade dos canais de potássio dependentes de cálcio Big-K (anteriormente suprimido pelo péptido A β), com conseqüente restituição da plasticidade sináptica e aumento da excitabilidade cortical. Paralelamente, os murganhos melhoraram o seu desempenho na avaliação cognitivo-comportamental. A EMTr provocou este efeito sobre os canais Big-K através do aumento da expressão da proteína Homer1a (para além da neutralização do efeito do péptido A β sobre os canais). Foi anteriormente reportado que a proteína Homer1a intracelular teria um efeito de facilitação dos canais Big-K, permitindo inclusivamente a reativação dos canais Big-K suprimidos pelo péptido A β (37). A evidência de recuperação de LTP, em conjunto com a redução da concentração de péptido A β , aponta para um possível efeito benéfico da estimulação, mais evidente com frequências mais altas, propondo-se que um dos mecanismos responsáveis seja a facilitação dos canais Big-K, através do aumento da expressão de Homer1a.

Desta forma, a EMTr e a TB parecem atuar sobretudo na plasticidade sináptica e funcionamento neuronal, previamente afetados no curso da doença por fatores que incluem os depósitos de péptido A β , sendo um dos mecanismos aqui propostos a afetação dos canais Big-K. A evidência de melhoria na avaliação cognitivo comportamental preconiza um possível efeito positivo da estimulação, mais evidente com frequências mais altas, a par dos resultados obtidos nos ensaios clínicos incluídos.

De modo geral, a qualidade dos artigos, sobretudo dos ensaios clínicos, revelou-se satisfatória, com a principal dificuldade relacionada com o processo de alocação da intervenção, particularmente nos artigos de investigação básica. Além disso, considerando o largo espectro de manifestações no continuum da doença, seria oportuna a realização de ensaios e investigações nos seus diferentes estádios.

Os achados basilares aqui reunidos levantam diversas questões, ainda por esclarecer, acerca dos mecanismos celulares e moleculares pelos quais a estimulação magnética transcraniana opera, e enfatiza um dos obstáculos que motivaram a realização desta revisão sistemática: a escassa fundamentação e tentativa de explicar os resultados alcançados em ensaios clínicos.

Requer-se a realização de mais ensaios clínicos e investigações, com maior número de participantes e focados em compreender a base fisiológica de atuação da estimulação magnética transcraniana, de forma a assegurar a sua eficácia e segurança, e assim possibilitar a sua aplicação na prática clínica.

“Of mice and men”:
uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

Capítulo 5

Conclusão

A estimulação magnética transcraniana apresenta-se como uma ferramenta terapêutica potencialmente promissora no continuum da deterioração cognitiva e doença de Alzheimer, com repercussões a nível macro e microscópico.

Esta revisão sistemática permitiu, através do foco nas alterações mensuráveis provocadas pela estimulação, tanto em humanos, como em modelos animais, compreender quais os seus principais efeitos, mas também quais as dúvidas que permanecem e carecem maior enfoque por parte dos investigadores.

De uma forma geral, a intervenção mostrou ser eficaz na recuperação de determinadas funções cognitivas, tanto na avaliação por escalas clínicas dos pacientes, avaliação cognitivo-comportamental dos modelos animais e também ao influenciar mecanismos conhecidos da fisiopatologia da doença. O córtex pré-frontal dorsolateral permanece como um local profícuo para aplicar a aplicação de EMTr e um local adicional, o precúneo, mostrou igualmente um efeito potencialmente positivo, despertando o interesse em estudar novas regiões de aplicação. Não está estabelecido qual o tipo de estimulação magnética transcraniana com maior eficácia, no entanto, existe alguma tendência para a verificação de efeitos mais significativos com frequências mais altas, isto é, excitatórias. Permanece igualmente a questão se, de facto, a intervenção em estádios mais precoces alcança resultados mais evidentes. Requerer-se, assim, a realização de estudos controlados randomizados, com maior número de participantes, que comparem, nas mesmas condições, os diferentes tipos de estimulação, diferentes protocolos, e também maior enfoque na segurança da intervenção, com o objetivo de criar *guidelines* para a sua eventual aplicação clínica.

A nível celular, a estimulação parece apresentar o potencial de retardar a síndrome de desconexão inter-hemisférica observada em alguns doentes, atuando ao nível dos axónios no corpo caloso e ainda, a nível molecular, encontram-se evidências do aumento de fator promotores da neurogénese e sobrevivência neuronal, além da redução da hiperfosforilação da proteína tau, um mecanismo chave da perda neuronal associada à fisiopatologia da doença.

“*Of mice and men*”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

Ao nível da conectividade funcional, surgem evidências do potencial de recuperação da potenciação de longa duração ao aplicar a estimulação, possivelmente através do aumento da expressão da proteína Homer1a, que facilitaria os canais de potássio dependentes de cálcio e também através da redução do péptido A β .

O efeito na *default mode network* (DMN) permanece mais controverso, com o aparente reforço da atividade cortical, inicialmente prejudicada pelos depósitos de péptido A β , por um lado, e a redução da hiperativação compensatória, por outro. Os dois estudos diferem na região estimulada (CPFDL e precúneo), na frequência da estimulação (10Hz e 20Hz) e no método de avaliação dos *outcomes* (EMT+EEG e RMNf), o que poderá explicar as diferenças encontradas. Por outro lado, é também uma possibilidade que ambos os processos – ativação de regiões cuja conectividade está diminuída e desativação de regiões hiperativadas – sejam repercussões da estimulação. Mais estudos com enfoque particular na DMN, com diferentes áreas de aplicação, frequências, intensidades e durações poderão contribuir para elucidar qual o efeito da estimulação magnética transcraniana nas principais redes neuronais prejudicadas durante o processo patológico da doença de Alzheimer.

Assim, esta revisão sistemática permitiu compreender alguns dos mecanismos da aplicação desta intervenção em pacientes em diferentes estádios da doença, escasseando ainda alguns estudos abrangentes, por forma a definir estratégias e protocolos de intervenção com aplicação clínica.

Referências Bibliográficas

1. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med.* 2018 Oct 1;131(10):1161–9. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.01.022
2. Hippus H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer’s disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003 Mar;5(1):101–8. doi: 10.31887/DCNS.2003.5.1/hhippus
3. Greenblat C. Dementia [Internet]. 2020 Sep 21 [cited 2021 Apr 22]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
4. Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent Progress in Alzheimer’s Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(2):317–30. doi: 10.3233/JAD-161149
5. Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, Gallagher A, Goldstein JM, Kantarci K, et al. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer’s disease: A call to action. *Alzheimers Dement.* 2018 Sep;14(9):1171–83. doi: 10.1016/j.jalz.2018.04.008
6. Jack CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):257–62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004
7. Cece Y, Shifu X. Are the revised diagnostic criteria for Alzheimer’s disease useful in low- and middle-income countries?. *Shanghai Arch psychiatry.* 2015 Apr 25;27(2):119–23. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.215001
8. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement.* 2018 Apr;14(4):535–62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
9. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer’s disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007 Aug 1;6(8):734–46. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3
10. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer’s disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014 Jun 1;13(6):614–29. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0

“Of mice and men”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

11. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent Progress in Alzheimer’s Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(3):645–65. doi: 10.3233/JAD-160907
12. 2020 Alzheimer’s disease facts and figures. *Alzheimer’s Dement.* 2020 Mar 1;16(3):391–460. doi: 10.1002/alz.12068
13. Atri A. The Alzheimer’s Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am.* 2019 Mar;103(2):263–93. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.009
14. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA.* 2019 Oct 22;322(16):1589–99. doi: 10.1001/jama.2019.4782
15. Soria JA, González HM, Léger GC. Alzheimer’s disease. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:231–255. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3
16. Hane FT, Lee BY, Leonenko Z. Recent Progress in Alzheimer’s Disease Research, Part 1: Pathology. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(1):1–28. doi: 10.3233/JAD-160882
17. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, del Ser T, et al. Nonpharmacological Therapies in Alzheimer’s Disease: A Systematic Review of Efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30(2):161–78. doi: 10.1159/000316119
18. Chen X, Chen S, Liang W, Ba F. Administration of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Attenuates A β (1-42)-Induced Alzheimer’s Disease in Mice by Activating β -Catenin Signaling. *Biomed Res Int.* 2019 Mar 5;2019:1431760. doi: 10.1155/2019/1431760
19. Cui H, Ren R, Lin G, Zou Y, Jiang L, Wei Z, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced hypoconnectivity within the default mode network yields cognitive improvements in amnesic mild cognitive impairment: A randomized controlled study. *J Alzheimers Dis.* 2019;69(4):1137–1151. doi: 10.3233/JAD-181296
20. Koch G, Bonni S, Pellicciari MC, Casula EP, Mancini M, Esposito R, et al. Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer’s disease. *Neuroimage.* 2018 Apr 1;169:302–311. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.12.048
21. Iglesias AH. Transcranial Magnetic Stimulation as Treatment in Multiple Neurologic Conditions. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 Feb;20(1):1. doi: 10.1007/s11910-020-1021-0

22. Ahmed MA, Darwish ES, Khedr EM, El Serogy YM, Ali AM. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer’s dementia. *J Neurol*. 2012 Jan;259(1):83–92. doi: 10.1007/s00415-011-6128-4
23. Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Zanetti O, Miniussi C. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *Eur J Neurol*. 2008 Dec;15(12):1286–92. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02202.x.
24. Siebner HR, Hartwigsen G, Kassuba T, Rothwell JC. How does transcranial magnetic stimulation modify neuronal activity in the brain? Implications for studies of cognition. *Cortex*. 2009 Oct;45(9):1035-42. doi: 10.1016/j.cortex.2009.02.007
25. Wang F, Zhang Y, Wang L, Sun P, Luo X, Ishigaki Y, et al. Improvement of spatial learning by facilitating large-conductance calcium-activated potassium channel with transcranial magnetic stimulation in Alzheimer’s disease model mice. *Neuropharmacology*. 2015 Oct;97:210-9. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.05.027
26. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015 Jan 2;350:g7647. doi: 10.1136/bmj.g7647
27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
28. Polydoro M, Acker CM, Duff K, Castillo PE, Davies P. Age-dependent impairment of cognitive and synaptic function in the htau mouse model of Tau pathology. *J Neurosci*. 2009 Aug 26;29(34):10741-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1065-09.2009
29. Fleming MK, Newham DJ. Reliability of Transcallosal Inhibition in Healthy Adults. *Front Hum Neurosci*. 2017 Jan 9;10:681. doi: 10.3389/fnhum.2016.00681
30. Liao Z-L, Tan Y-F, Qiu Y-J, Zhu J-P, Chen Y, Lin S-S, et al. Interhemispheric functional connectivity for Alzheimer’s disease and amnesic mild cognitive impairment based on the triple network model. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2018 Dec;19(12):924-934. doi: 10.1631/jzus.B1800381

“Of mice and men”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

31. Li K-C, Luo X, Zeng Q-Z, Xu X-J, Huang P-Y, Shen Z-J, et al. Distinct Patterns of Interhemispheric Connectivity in Patients With Early- and Late-Onset Alzheimer’s Disease. *Front Aging Neurosci.* 2018 Sep 6;10:261. doi: 10.3389/fnagi.2018.00261
32. Dennis EL, Thompson PM. Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer’s disease. *Neuropsychol Rev.* 2014 Mar;24(1):49-62. doi: 10.1007/s11065-014-9249-6
33. Maass A, Berron D, Harrison TM, Adams JN, La Joie R, Baker S, et al. Alzheimer’s pathology targets distinct memory networks in the ageing brain. *Brain.* 2019 Aug 1;142(8):2492-2509. doi: 10.1093/brain/awz154
34. Seleznov I, Zyma I, Kiyono K, Tukaev S, Popov A, Chernykh M, et al. Detrended Fluctuation, Coherence, and Spectral Power Analysis of Activation Rearrangement in EEG Dynamics During Cognitive Workload. *Front Hum Neurosci.* 2019 Aug 8;13:270. doi: 10.3389/fnhum.2019.00270
35. Jia L, Piña-Crespo J, Li Y. Restoring Wnt/ β -catenin signaling is a promising therapeutic strategy for Alzheimer’s disease. *Mol Brain.* 2019 Dec 4;12(1):104. doi: 10.1186/s13041-019-0525-5
36. Peineau S, Rabiant K, Pierrefiche O, Potier B. Synaptic plasticity modulation by circulating peptides and metaplasticity: Involvement in Alzheimer’s disease. *Pharmacol Res.* 2018 Apr;130:385-401. doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.018
37. Yamamoto K, Ueta Y, Wang L, Yamamoto R, Inoue N, Inokuchi K, et al. Suppression of a Neocortical Potassium Channel Activity by Intracellular Amyloid- β and Its Rescue with Homer1a. *J Neurosci.* 2011 Aug 3;31(31):11100-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6752-10.2011

Anexos

Anexo 1

A pesquisa na base de dados PubMed/ MEDLINE, realizada no dia 05/11/2020, que obteve 433 resultados, foi alicerçada numa estratégia de pesquisa que incluiu a seguinte combinação de termos simples e MeSH:

"Neuroglia"[MeSH Terms] OR "Neurons"[MeSH Terms] OR "Synapses"[MeSH Terms]
OR "neuron*" [All Fields] OR "astrocyt*" [All Fields]

AND

Neurodegenerative Diseases"[MeSH Terms] OR "Dementia"[MeSH Terms] OR
"Cognitive Dysfunction"[MeSH Terms] OR "Alzheimer Disease"[MeSH Terms] OR
"Cognitive impairment"[All Fields]

AND

"Transcranial Magnetic Stimulation"[MeSH Terms] OR "Transcranial Magnetic
Stimulation"[All Fields] OR "Magnetic Field Therapy"[MeSH Terms] OR "theta burst
stimulation"[All Fields] OR "theta burst stimulation"[All Fields] OR ("Transcranial
Magnetic Stimulation"[MeSH Terms] OR ("transcranial"[All Fields] AND
"magnetic"[All Fields] AND "stimulation"[All Fields])) OR "Transcranial Magnetic
Stimulation"[All Fields] OR "rtms"[All Fields])

Estratégia completa:

("Neuroglia"[MeSH Terms] OR "Neurons"[MeSH Terms] OR "Synapses"[MeSH Terms]
OR "neuron*" [All Fields] OR "astrocyt*" [All Fields]) AND ("Transcranial Magnetic
Stimulation"[MeSH Terms] OR "Transcranial Magnetic Stimulation"[All Fields] OR
"Magnetic Field Therapy"[MeSH Terms] OR "theta burst stimulation"[All Fields] OR
"theta burst stimulation"[All Fields] OR ("Transcranial Magnetic Stimulation"[MeSH
Terms] OR ("transcranial"[All Fields] AND "magnetic"[All Fields] AND
"stimulation"[All Fields])) OR "Transcranial Magnetic Stimulation"[All Fields] OR
"rtms"[All Fields])) AND ("Neurodegenerative Diseases"[MeSH Terms] OR
"Dementia"[MeSH Terms] OR "Cognitive Dysfunction"[MeSH Terms] OR "Alzheimer
Disease"[MeSH Terms] OR "Cognitive impairment"[All Fields]).

“Of mice and men”:

uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência

A pesquisa na EMBASE, realizada no dia 11/11/2020, produziu 278 resultados e baseou-se na combinação dos seguintes termos:

('glia'/exp OR 'nerve cell'/exp OR 'synapse'/exp OR neuron OR astrocyt*) AND ('transcranial magnetic stimulation'/exp OR 'magnetotherapy'/exp OR theta) AND burst AND stimulation OR (transcranial AND magnetic AND stimulation) OR rtms) AND ('degenerative disease'/exp OR 'dementia'/exp OR 'cognitive defect'/exp OR 'alzheimer disease'/exp OR cognitive) AND impairment

('glia'/exp OR 'nerve cell'/exp OR 'synapse'/exp OR neuron* OR astrocyt*) AND ('transcranial magnetic stimulation'/exp OR 'magnetotherapy'/exp OR theta*) AND burst* AND stimulation* OR (transcranial* AND magnetic* AND stimulation*) OR rtms*) AND ('degenerative disease'/exp OR 'dementia'/exp OR 'cognitive defect'/exp OR 'alzheimer disease'/exp OR cognitive*) AND impairment*

“Of mice and men”:
uma revisão sistemática sobre estimulação magnética transcraniana na demência