**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**
**CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES**
**DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA**
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E COMPORTAMENTO**

**CLÉBYA CANDEIA DE OLIVEIRA MARQUES**

# EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA E DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NA FUNÇÃO COGNITIVA DE INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

**JOÃO PESSOA – PB**
**2020**

**CLÉBYA CANDEIA DE OLIVEIRA MARQUES**

# EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA E DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NA FUNÇÃO COGNITIVA DE INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento (PPGNeC) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Neurociência Cognitiva e Comportamento

Orientadora: Professora Dra. Suellen Marinho Andrade

Coorientadora: Professora Dra. Larissa Coutinho de Lucena

**JOÃO PESSOA – PB**
**2020**

**Catalogação na publicação**
**Seção de Catalogação e Classificação**

M357e Marques, Clébya Candeia de Oliveira.
Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua e da estimulação magnética transcraniana na função cognitiva de indivíduos com Doença de Alzheimer : revisão sistemática e metanálise / Clébya Candeia de Oliveira Marques. - João Pessoa, 2020.
136 f. : il.

Orientação: Suellen Marinho Andrade.
Coorientação: Larissa Coutinho de Lucena.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Doença de Alzheimer. 2. Estimulação transcraniana por corrente contínua. 3. Estimulação magnética transcraniana. 4. Estimulação elétrica. 5. Cognição. I. Andrade, Suellen Marinho. II. Lucena, Larissa Coutinho de. III. Título.

UFPB/BC CDU 616.894(043)

Elaborado por Larissa Silva Oliveira de Mesquita - CRB-15/746

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA E DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NA FUNÇÃO COGNITIVA DE INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Clébya Candeia de Oliveira Marques

## FOLHA DE APROVAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Aprovada em: 15 de dezembro de 2020

**Banca Examinadora**

Professora Dra. Suellen Marinho Andrade (CPF 049.323.024-60)
*Orientadora*
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dr. Luiz Carlos Serramo López (CPF: 855.041.147-72)
*Membro interno*
Universidade Federal da Paraíba

Prof.ª Dr.ª Maria do Socorro Brasileiro Santos (CPF 007.448.074-09)
*Membro externo*
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dr. Bernardino Fernández Calvo (CPF: 017.254.694-05)
*Membro externo à UFPB*
Universidad de Córdoba - Espanha

*Aos meus filhos, Sarah e Arthur*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter trilhado caminhos para minha vida, que nem eu mesma acreditava serem possíveis;

Aos meus pais, Expedito e Cremilda, em especial, à minha mãe por toda ajuda com meus filhos, para que eu pudesse concluir o meu mestrado;

Ao meu esposo, Deinis, pelo incentivo, paciência e pelo cuidado com os nossos filhos ao longo dessa jornada;

Aos meus filhos, Sarah e Arthur, por tanta maturidade que tiveram para entender o meu afastamento e minhas renúncias;

À minha orientadora, Professora Drª Suellen, por ter depositado sua confiança em mim, e por ter me mostrado o verdadeiro sentido da pesquisa científica, assim como o valor da docência, minha eterna gratidão e admiração.

À minha coorientadora, Professora Drª Larissa, por sua colaboração neste trabalho, seu tempo e seu entusiasmo contagiante.

Aos queridos professores que aceitaram participar da minha banca de dissertação, Professor Dr. Luiz, Professora Drª Socorro, Professora Drª Eliane, Professor Dr. Bernardino, por suas ricas contribuições para minha dissertação.

À a toda equipe de colaboradores e amigos, Karina, Irinaldo, Camila, Maria Eduarda, Stephano, pela contribuição de cada um neste trabalho.

Às amigas que o mestrado me deu, que tornaram essa caminhada mais leve.

Sou muito feliz e grata a todos!

**SUMÁRIO**


| | | |
|---|---|---|
| | **RESUMO** | **10** |
| | **ABSTRACT** | **11** |
| **1** | **INTRODUÇÃO** | **12** |
| **2** | **REFERENCIAL TEÓRICO** | **15** |
| **2.1** | **Doença de Alzheimer** | **15** |
| **2.2** | **Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua** | **17** |
| **2.3** | **Estimulação Magnética Transcraniana** | **19** |
| **2.4** | **Revisões Sistemáticas sobre Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua e Estimulação Magnética Transcraniana na Doença de Alzheimer** | **21** |
| **3** | **JUSTIFICATIVA** | **25** |
| **4** | **OBJETIVOS** | **26** |
| **4.1** | **Objetivo Geral** | **26** |
| **4.2** | **Objetivos Específicos** | **26** |
| **5** | **METODOLOGIA** | **27** |
| **5.1** | **Tipo de estudo** | **27** |
| **5.2** | **Período do estudo** | **27** |
| **5.3** | **Tipos de participantes** | **27** |
| **5.4** | **Tipos de Intervenção** | **27** |
| **5.5** | **Tipos de medidas de desfechos** | **27** |
| **5.5.1** | **Desfecho primário** | **28** |
| **5.5.2** | **Desfechos secundários** | **28** |
| **5.6** | **Métodos de pesquisa para identificação de estudos** | **28** |
| **5.7** | **Coleta e análise de dados** | **29** |
| **5.7.1** | **Seleção de estudos** | **29** |
| **5.7.2** | **Extração e gerenciamento de dados** | **29** |
| **5.7.3** | **Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos** | **30** |
| **5.7.4** | **Medidas do efeito de tratamento** | **30** |
| **5.7.5** | **Unidade de problemas de análise** | **31** |
| **5.7.6** | **Dados faltosos** | **31** |
| **5.7.7** | **Avaliação da heterogeneidade** | **31** |
| **5.7.8** | **Síntese de dados** | **31** |
| **5.7.9** | **GRADE e tabela "síntese dos resultados dos desfechos"** | **31** |
| **5.7.10** | **Análise de subgrupos e investigação de heterogeneidade** | **32** |
| **5.7.11** | **Análise sensitiva** | **32** |
| **5.7.12** | **Resultados esperados** | **32** |
| **6** | **RESULTADOS** | **33** |
| **6.1** | **Busca da literatura** | **33** |
| **6.2** | **Características dos estudos incluídos e excluídos** | **33** |
| **6.3** | **Risco de viés** | **34** |
| **6.4** | **Características dos participantes** | **35** |
| **6.5** | **Características das intervenções** | **36** |
| **6.5.1** | **ETCC** | **36** |
| **6.5.2** | **EMT** | **36** |
| **6.6** | **Efeitos da ETCC na função cognitiva** | **42** |
| **6.7** | **Efeitos da EMT na função cognitiva** | **43** |
| **6.8** | **Efeitos da ETCC na capacidade funcional** | **46** |
| **6.9** | **Efeitos da EMT na capacidade funcional** | **46** |
| **6.10** | **Metanálise** | **46** |

**6.10.1 Função cognitiva**..... **46**
**6.10.2 Capacidade Funcional e desempenho nas AVD's**..... **50**
**6.10.3 Análise de subgrupo**..... **51**
**6.10.4 Análise de Sensibilidade**..... **61**
**6.11 Qualidade da evidência pelo método GRADE**..... **61**
**7 DISCUSSÃO**..... **65**
**8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**..... **71**
**REFERÊNCIAS**..... **72**
**APÊNDICE A - Estratégia de busca**..... **86**
**APÊNDICE B – Descrição dos estudos incluídos**..... **87**
**APÊNDICE C - Descrição dos estudos excluídos**..... **131**
**ANEXO A - PRISMA Checklist**..... **137**

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** - Características dos estudos incluídos usando ETCC como intervenção..... 38
**Tabela 2** - Características dos estudos incluídos usando EMT como intervenção..... 39
**Tabela 3** - Síntese dos resultados dos desfechos para estudos com ETCC..... 63
**Tabela 4** - Síntese dos resultados dos desfechos para estudos com EMT..... 64

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** – Diagrama de fluxo do processo de identificação e seleção do estudo..... 33
**Figura 2 -** Resultados da ferramenta Cochrane de risco de viés..... 83
**Figura 3 -** Comparação intervenção (ETCC/EMT) versus controle para o desfecho função cognitiva..... 96
**Figura 4** – Comparação intervenção versus controle para o desfecho função cognitiva nos estudos que aplicaram a ETCC..... 97
**Figura 5** – Comparação intervenção versus controle para o desfecho função cognitiva nos estudos que aplicaram a EMT..... 98
**Figura 6 -** Comparação intervenção versus controle para o desfecho capacidade funcional e desempenho nas AVD's nos estudos que aplicaram a ETCC ou EMT..... 99
**Figura 7** – Comparação intervenção versus controle para o desfecho capacidade funcional e desempenho nas AVD's nos estudos que aplicaram a EMT..... 99
**Figura 8 -** Análise de acordo com a polaridade da ETCC para o desfecho função cognitiva..... 100
**Figura 9 -** Análise de acordo com o tempo de avaliação dos resultados após aplicação da ETCC para o desfecho função cognitiva..... 101
**Figura 10** – Análise de acordo com o local de aplicação da ETCC para o desfecho função cognitiva..... 102
**Figura 11** – Análise de acordo com o estágio da DA nos estudos que aplicaram a ETM para o desfecho função cognitiva..... 103
**Figura 12 -** Análise de acordo com a frequência de EMT utilizada para o desfecho função cognitiva..... 104
**Figura 13** – Análise de acordo com o tempo de avaliação dos resultados após aplicação da EMT para o desfecho função cognitiva..... 106
**Figura 14** – Análise de acordo com o local de aplicação da EMT para o desfecho função cognitiva..... 108
**Figura 15 -** Função cognitiva – Análise de sensibilidade por sigilo de alocação, cegamento dos avaliadores e randomização..... 109

**RESUMO**

MARQUES, C.C.O. **Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua e da estimulação magnética transcraniana na função cognitiva de indivíduos com doença de Alzheimer: Revisão sistemática e metanálise.** Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2020.

A Doença de Alzheimer (DA) se trata de um distúrbio neurodegenetarivo caracterizado por perda progressiva de memória e percepção, com deficiência cognitiva. O tratamento é realizado tradicionalmente por terapia medicamentosa, porém pesquisas recentes apontam que as técnicas de estimulação cerebral, dentre elas, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) e a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), podem modular as funções cognitivas em indivíduos com DA. Este estudo se justifica pela necessidade de uma investigação minuciosa de estudos experimentais que abordem os efeitos dessas técnicas no tratamento da DA, buscando a consistência dos resultados encontrados nos mesmos. Portanto, o mesmo tem como objetivo geral avaliar os efeitos da ETCC e da EMT na melhora da função cognitiva em indivíduos com DA. Trata-se de uma revisão sistemática e metanálise, que seguiu as recomendações do guideline PRISMA para a construção da sua estrutura. O período do estudo ocorreu de abril de 2019 a novembro de 2020. Dentre os critérios de inclusão foram selecionados: 1) Estudos do tipo ensaios clínicos randomizados; 2) Amostras com diagnóstico clínico de DA; 3) Ambos os sexos; 4) Faixa etária de 55 a 85 anos; e 5) Estudos que utilizaram a ETCC e/ou a EMT na função cognitiva. O desfecho primário deste estudo foi o declínio cognitivo e teve como desfechos secundários a memória, a capacidade funcional e o desempenho nas AVD's. Os dados extraídos dos estudos foram utilizados para análise do risco de viés, do efeito do tratamento e da qualidade do corpo da evidência. Os resultados apontam que não é possível afirmar que a ETCC tem potencial para promover melhoria da função cognitiva; já para a EMT, sugere-se que seu uso apresenta efeitos promissores e benéficos no tratamento da função cognitiva relacionadas à DA. No entanto, a qualidade da evidência para o desfecho principal desta revisão sistemática e metanálise foi considerada muito baixa. Portanto, apesar dos resultados encontrados, deve-se considerar a heterogeneidade das medidas dos resultados nos estudos incluídos. Diante desse cenário, verifica-se a necessidade de realização de mais pesquisas no campo da neuroestimulação com maior rigor metodológico.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer. Estimulação transcraniana por corrente contínua. Estimulação magnética transcraniana. Estimulação elétrica. Cognição.

**ABSTRACT**

MARQUES, C.C.O. **Effects of transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation on the cognitive function of individuals with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis.** Federal University of Paraiba, João Pessoa, 2020.

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by progressive loss of memory and perception, with cognitive impairment. Treatment is traditionally carried out by drug therapy, but recent research indicates that brain stimulation techniques, including Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) and Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), can modulate cognitive functions in individuals with AD . This study is justified by the need for a thorough investigation of experimental studies that address the effects of these techniques in the treatment of AD, seeking the consistency of the results found in them. Therefore, it has the general objective of evaluating the effects of tDCS and TMS on the improvement of cognitive function in individuals with AD. This is a systematic review and meta-analysis, that followed the recommendations of the PRISMA guideline for the construction of its structure. The study period took place from April 2019 to November 2020. Among the inclusion criteria, we selected: 1) Studies of the type randomized clinical trials; 2) Samples with clinical diagnosis of AD; 3) Both sexes; 4) Age group of 55 to 85 years; and 5) Studies that used tDCS and / or TMS in cognitive function. The primary outcome of this study was cognitive decline and its secondary outcomes were memory, functional capacity and performance in ADLs. The data extracted from the studies were used to analyze the risk of bias, the effect of treatment and the quality of the evidence. The results show that it is not possible to state that tDCD has the potential to promote improvement in cognitive function; for TMS, it is suggested that its use has promising and beneficial effects in the treatment of cognitive function related to AD. However, the quality of the evidence for the main outcome of this systematic review and meta-analysis was considered very low. Therefore, despite the results found, one must consider the heterogeneity of the results measures in the included studies. Given this scenario, there is a need for further research in the field of neurostimulation with greater methodological rigor.

**Palavras-chave:** Alzheimer’s diseade. Transcranial direct current stimulation. Transcranial magnetic stimulation. Electrical stimulation. Cognition.

## 1. INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento fisiológico vem acompanhado por declínio das funções relacionadas à memória e à cognição (Flöel, 2014), no entanto a causa mais prevalente de quadros demenciais em idosos é a Doença de Alzheimer (DA) (Guerriero et al., 2015).

De acordo com as estimativas, existiam cerca 24 milhões de pessoas acometidas pela DA no mundo no ano de 2011, e seguindo as estatísticas, prevê-se que, até o ano de 2030, este número atinja 72 milhões. No Brasil, embora os dados a respeito da incidência da DA sejam escassos, estima-se que um milhão de pessoas sofram desta doença no país (Falco et al., 2016). Além disso, essa doença surge com uma taxa de cerca de 9,5% naqueles indivíduos entre 65 e 70 anos e aumenta, drasticamente, tanto na prevalência como na incidência com o avanço da idade, de forma que dobra aproximadamente a cada 5 anos em indivíduos entre 65 e 95 anos de idade (Guerriero et al., 2015; Hampstead et al., 2017).

A DA é definida tanto por suas características clínicas quanto por sua fisiopatologia única (Guerriero et al., 2015). Trata-se de um distúrbio neurodegenetarivo caracterizado por perda progressiva de memória e percepção, com deficiência intelectual e disseminada atrofia cortical localizada, principalmente, no lobo temporal-parietal (Yu et al., 2015; Marceglia et al, 2016). Além disso, considera-se o comprometimento cognitivo como o principal sintoma da demência, sendo um dos fatores determinantes para o aumento das limitações funcionais, que por sua vez, predizem os piores resultados de saúde e mortalidade em pessoas idosas, visto que quando a capacidade funcional se refere ao estado atual da saúde, bem-estar psicológico e necessidade de cuidados de suporte (Cheng et al, 2015; Naharci et al., 2019). E quando esta é deteriorada, a execução das atividades da vida diária (AVD's) é prejudicada pela inabilidade de compreensão.

O atendimento à demência decorrente da DA é tratado como uma prioridade de Saúde Pública pela Organização Mundial de Saúde (OMS), no entanto ainda são limitadas as opções de tratamento dessa patologia (Cheng et al., 2015) e não há tratamentos clínicos eficazes para a cura definitiva (Yu et al, 2015). Com base nos achados patológicos de perda da transmissão colinérgica, a DA é rotineiramente tratada com inibidores de colinesterase. Porém, os fármacos atualmente disponíveis são, na maioria das vezes, ineficazes contra a progressão de transtornos cognitivos e comportamentais relacionados à demência, o que tem levado os pesquisadores a desenvolverem novas estratégias terapêuticas (Guerriero et al., 2015).

Tradicionalmente, o tratamento da DA inclui o uso de vários agentes farmacológicos atrelados ou não a terapia cognitiva através de programas com treinamento estruturado de domínios cognitivos, que ajudariam a melhorar a cognição e funcionalidade em pessoas que

sofrem de demência; no entanto, os resultados mostram que esses tratamentos não têm sido satisfatórios o suficiente e não garantem uma neuromodulação favorável de redes neuronais subjacentes (Cheng et al., 2015; Bryzgalov et al., 2018).

Diante disso, torna-se necessária exploração de estratégias que possam aumentar e consolidar os benefícios referentes a memória e cognição. Pesquisas recentes sugeriram que fatores que influenciam a integridade e a função das redes neuronais podem ajudar a resistir ao surgimento de sintomas clínicos incapacitantes. Dessa forma, intervenções que melhoram a resposta neuroplástica através da estimulação podem ter impacto sobre deficiências cognitivas e possivelmente atenuar o declínio cognitivo e funcional (Cheng et al., 2015).

As técnicas de estimulação cerebral podem modular as funções cognitivas em muitas doenças neuropsiquiátricas, tendo-se verificado efeitos promissores com o uso de estímulos cerebrais na DA. Além disso, como a DA é caracterizada pela deterioração de múltiplas funções cognitivas, a aplicação de técnicas de estimulação cerebral não-invasivas em diferentes redes neurais, fornecendo estímulo para modular redes cerebrais específicas, têm sido exploradas e mostraram o aprimoramento de habilidades cognitivas relacionadas a funções cerebrais específicas (Chang et al., 2018; Lin & Wang, 2018).

Dentre as técnicas de estimulação cerebral não-invasiva, destacam-se a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) e a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), que tem atraído muitos interesses por seu potencial promissor no gerenciamento dos distúrbios neurodegenerativos, como a DA (Chen et al., 2019; Cheng et al., 2015; Marceglia et al., 2016).

No tratamento da DA, sugere-se que a EMT e a ETCC podem ser benéficas para várias funções cognitivas em pacientes com DA, visto que têm sido utilizadas para retardar os déficits cognitivos e diminuir o comprometimento funcional de pacientes com demência (Andrade et al., 2016). Apesar disso, nenhuma recomendação pode ser feita atualmente, pois deve-se enfatizar que os estudos relatados utilizaram diferentes protocolos de estimulação, o que pode resultar em diferentes desfechos entre os mesmos (Lin & Wang, 2018). Além disso, a necessidade de se realizar este estudo se fundamenta no fato de que até o momento, ainda existem poucos estudos de revisão sistemática com metanálise que avaliam os efeitos das técnicas de ETCC e EMT, separadamente, na função cognitiva de distúrbios neuropsiquiátricos no geral (Cheng et al., 2017; Chou et al., 2019; Dong et al, 2018; Inagawa et al, 2018; Lin et al, 2019). E este número de estudos é ainda mais reduzido quando se busca explorar os efeitos de ambas as técnicas (EMT e ETCC) especificamente no tratamento da DA (Freitas et al., 2011; Hsu et al., 2015). Além disso, algumas ressalvas que merecem ser consideradas, como a falta de distinção, dentre as variáveis extraídas, da avaliação dos efeitos de acordo com a intensidade

de corrente utilizada, tipo de estimulação (anódica ou catódica), tipo de frequência (alta ou baixa), alvos corticais a serem estimulados e duração do tratamento, assim como uma busca limitada a número restrito de bases de dados (Cheng et al, 2017; Chou et al, 2019; Dong et al, 2018; Freitas et al., 2011*;* Hsu et al, 2015; Inagawa et al, 2018; Lin et al, 2019). Portanto, a condução deste trabalho ao avaliar a qualidade metodológica dos estudos, almejou sanar essas questões e contribuir para fornecer suporte para a tomada de decisão clínica de modo a fortalecer a prática baseada em evidências, assim como buscou-se destacar possíveis lacunas pertinentes a esta temática presentes na literatura científica que possam evidenciar a necessidade de novos estudos mais criteriosos.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Doença de Alzheimer

O neuropatologista Alois Alzheimer foi quem descreveu a DA pela primeira vez em 1906 ao relatar o caso de uma paciente de 51 anos que apresentava um quadro de demência com déficit de memória, alterações comportamentais e redução da capacidade de realizar suas atividades cotidianas. O mesmo identificou lesões cerebrais e as analisou, mostrando diversos lugares atrofiados com placas e fibras retorcidas, porém naquela época a doença ficou definida como uma doença neurológica não reconhecida e só em 1910, com a publicação do "Manual de Psiquiatria", de autoria do médico Emil Kraepelin, recebeu a denominação de Doença de Alzheimer (Ilha et al., 2014; Schilling et al., 2016).

A DA é a causa mais comum de doença neurodegenerativa relacionada à idade, afetando milhões de pessoas em todo o mundo; atualmente, uma em cada nove pessoas com mais de 65 anos está vivendo com DA e espera-se que a prevalência dessa patologia cresça exponencialmente nas próximas décadas (Hampel et al., 2019). No Brasil, investigou-se a prevalência e incidência desta doença e verificou-se uma prevalência de demência na população com mais de 65 anos de 7,1%, sendo que a DA foi responsável por 55% dos casos. A taxa de incidência foi 7,7 por 1.000 pessoas ao ano em um estudo feito no estado de São Paulo e de 14,8 por 1.000 pessoas ao ano no Rio Grande do Sul. Considerando a prevalência de demência no Brasil e a população de idosos de aproximadamente 15 milhões de pessoas, a estimativa para demência é de 1,1 milhão (Ministério da Saúde, 2013).

A idade é um dos mais importantes fatores de risco não modificáveis da DA, visto que o processo de envelhecimento apresenta uma grande complexidade que envolve diversos fatores relacionados que vão desde o estilo de vida a questões de imunidade ambiental no organismo saudável. Corroborando com esses fatos, a DA é o tipo mais comum de demência que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, incluindo principalmente os idosos. No entanto, deve-se considerar que as alterações neurodegenerativas podem começar em qualquer idade (Sochocka et al., 2019).

Sua causa permanece obscura, mas sabe-se que o declínio clínico está associado a uma perda profunda de neurônios colinérgicos que surgem nos núcleos do prosencéfalo medial, como também a uma redução associada na neurotransmissão mediada pela acetilcolina (Chase et al., 2017).

A fisiopatologia da DA está condicionada a eventos centrais que ocorrem em cascatas, onde estão envolvidos a deposição extracelular de agregados do peptídeo de 42 aminoácidos

amilóide-B (Aβ1-42) em placas amilóides no parênquima cerebral (placas senis) e a formação de emaranhados neurofibrilares intraneuronais compostos por proteína tau hiperfosforilada. Evidências emergentes enfatizam a existência de vias fisiopatológicas moleculares adicionais, como depleção celular desintegração axonal, disfunção sináptica, degeneração e atrofia cerebral, resposta imune inata e neuroinflamação, desregulação vascular e da membrana celular e disfunção metabólica cerebral (Hampel et al., 2019; Schilling et al, 2016). Essas características se acumulam e se propagam silenciosamente através do cérebro por muitos anos, levando ao declínio clínico e funcional subseqüente. No estágio dos sintomas clínicos da demência, esses processos fisiopatológicos já comprometeram significativamente uma grande proporção de circuitos cerebrais envolvidos na cognição (Schilling et al., 2016).

A DA apresenta-se em 3 fases: Inicial ou leve; intermediária ou moderada e terminal ou grave. Os declínios motor, cognitivo e funcional podem ser observados desde o início da DA, porém ocorre um maior declínio motor nas fases moderada e grave comparada com a fase leve da DA e esse declínio não ocorre com a mesma magnitude nas diferentes fases da doença. Já a função cognitiva tem mostrado um declínio linear com a evolução da doença. Na fase grave, pacientes apresentam perdas completas na funcionalidade e capacidade de realização das atividades de vida diária. De forma que esses pacientes sofram perda progressiva na habilidade de viver com independência, em decorrência do comprometimento cognitivo e perda da memória (Zidan et al., 2012).

Os critérios de pesquisa para o diagnóstico de DA foram definidos pela primeira vez em 1984 pelo Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Derrame (NINCDS) e pela Associação de Doenças e Distúrbios Relacionados à Doença de Alzheimer (ADRDA), considerando aspectos relacionados as características patológicas e clínicas da DA (Schilling et al., 2016). Apesar da definição desses critérios, estabelecer um diagnóstico definitivo e desenvolver tratamentos eficazes da DA é complicado e atualmente, os únicos biomarcadores atualmente reconhecidos para a DA são os peptídeos Aβ e as proteínas unitárias associadas à tubulina (Tau) (Hampel et al., 2018).

Diante da necessidade de se fazer diagnóstico diferencial de outras etiologias ou comorbidades. A realização de exame de imagem, tomografia de crânio ou preferencialmente ressonância magnética do crânio foi incluída como novas recomendações para o diagnóstico da DA, assim como a inclusão de biomarcadores no diagnóstico foi recomendada em pesquisa clínica (Frota et al., 2011).

Nenhum tratamento até o presente momento foi mostrado para prevenir o início ou retardar a progressão da DA. O tratamento medicamentoso tende a normalizar os níveis dos transmissores de acetilcolina, como o Donepezil e os inibidores da colinesterase relacionados

(ChEIs), os quais tem servido há mais de duas décadas como o pilar da terapia para redução sintomática na DA. Porém, infelizmente, nenhum obteve eficácia comprovada, mesmo lançando mão do uso de dosagens máximas toleradas, a maioria dos pacientes com DA obtém apenas melhora superficial de seus sintomas clínicos. (Chase et al., 2017).

Buss et al. (2019) afirmam que os medicamentos atualmente disponíveis para a DA podem oferecer a redução ou alívio de alguns sintomas, mas não são capazes de alterar o processo ou patologia da doença subjacente. E que diante dessas tentativas malsucedidas no estudo de medicamentos para a DA, o campo de pesquisa nessa área encontra-se com uma falta de terapias modificadoras da doença.

Neste contexto, intervenções não farmacológicas, quem incluem modificações no estilo de vida, treinamento cognitivo e terapias não-invasivas, como as técnicas de estimulação cerebral não invasivas têm apresentado uma maior visibilidade e aumentado o interesse por parte dos pesquisadores e vêm sendo cada vez mais investigadas como tratamentos potenciais ou terapias sintomáticas para o declínio cognitivo relacionado à DA (Buss et al., 2019)

Partindo do princípio de que na DA ocorre redução da neurotransmissão mediada pela acetilcolina levando a um declínio clínico associado a perda profunda de neurônios colinérgicos (Chase et al., 2017), a melhoria da plasticidade pelo uso da ETCC e da EMT se configuram em terapias adjuvantes consideravelmente promissoras para diminuir o declínio cognitivo ao ativarem rede neurais que atuam sobre a memória (Marcolin et al., 2012).

Ambas as técnicas podem induzir efeitos a longo prazo após a neuroestimulação, modulando a excitabilidade cortical e a plasticidade neuronal, que poderá trazer tanto efeitos facilitatórios quanto inibitórios, mimetizando o funcionamento da potencialização a longo prazo (LTP) e a depressão de longo prazo (LTD), com considerável duração dos efeitos que ultrapassa o período real de estimulação, fazendo com que a utilização da ETCC e da EMT abram caminhos valiosos para a reabilitação, no tratamento de patologias como a DA (Birba et al, 2017).

## 2.2 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

Na metade do século XX, mais precisamente na década de 60, os experimentos com a ETCC tomaram base científica, através dos estudos de Purpura e McMutry, em 1965, que realizaram alguns estudos experimentais em gatos; e também pelos estudos de Lippold e Redfearn em 1964, que aplicaram a ETCC em sujeitos saudáveis. Contudo, entre 1970 e 2000 os estudos foram deixados de lado e somente no final do século XX, com o aumento do interesse

das técnicas de estimulação cerebral não-invasivas, foi que houve um ressurgimento da ETCC, e desde então as investigações sobre o seu uso vem se expandindo. (Brunoni, 2012).

A ETCC é uma modalidade de neuroestimulação caracterizada por uma corrente de baixa intensidade, com fluxo direto e contínuo. que tem a vantagem de ser uma técnica simples, portátil e de menor custo ( Boggio et al., 2011; Brunoni, 2011; Steinberg et al., 2014; Yu et al., 2015). Sendo gerada por um dispositivo que, por meio de uma corrente entre 1 mA e 2 mA direcionada para áreas específicas do cérebro, promove um estímulo que modula o potencial de repouso sem, contudo, agir diretamente sobre os neurônios, tornando-o mais próximo ou mais distante do limiar do potencial de ação de acordo com a polaridade utilizada, podendo ser uma estimulação anódica ou catódica (Bystad et al., 2016). A estimulação anódica de áreas do cérebro geralmente aumenta a excitabilidade neuronal e a taxa de disparo espontâneo pela despolarização dos potenciais de membrana em repouso, enquanto que a estimulação catódica hiperpolariza os potenciais de membrana, levando à diminuição da taxa de disparo neuronal e excitabilidade (Bryzgalov et al., 2018; Cheng et al., 2015; Flöel, 2014).

O posicionamento dos eletrodos, assim como a escolha da polaridade é uma tomada de decisão que depende do objetivo do tratamento, optando-se pelo efeito excitatório ou inibitório, e das áreas que se deseja modular. A maioria dos estudos, segue o sistema 10/20 da classificação internacional de Eletroencefalograma (EEG), para mapeamento cortical e marcação dos pontos e as montagens poderão ser unipolar, onde apenas um dos eletrodos é posicionado na cabeça e o outro é posicionado em um dos membros ou outra em parte do corpo; ou bipolar, onde ambos os eletrodos são posicionados sobre o escalpe (Brunoni, 2012).

A aplicação da ETCC em diferentes regiões do cérebro pode causar excitação ou inibição neuronal a nível cortical, podendo ter repercussões subcorticais, envolvendo vias glutamatérgicas e fator neurotrófico derivado de cérebro (BDNF), que está envolvido na regulação da plasticidade e também na consolidação da memória  e efeitos de modulação cerebral, gerando, a nível neuronal, potenciação de longa duração (LTP) ou depressão delonga duração (LTD) (Cavenaghi et al., 2013)

Alguns estudos mostram que a ETCC anódica repetitiva pode melhorar o aprendizado espacial e a disfunção da memória em ratos com DA de maneira dependente da intensidade (Yu et al, 2015). Além disso, teoricamente, pode ser usada diariamente, visto que com relação aos perfis de segurança e eventos adversos, não houve relato de efeitos adversos graves decorrentes da ETCC na última década de pesquisa. E o risco de induzir apreensão foi mínimo (Bryzgalov et al., 2018; Cheng et al., 2015).

Cheng et al. (2015) afirmam ainda que a estimulação anódica do córtex pré-frontal dorso-lateral (DLPFC) e de áreas temporais têm sido relatada como promotora de  melhoria no

desempenho da memória em voluntários saudáveis jovens e idosos. Como também, tem contribuído no tratamento da DA com relação as melhorias na memória de reconhecimento após a aplicação da ETCC. Portanto, é possível que mudanças na neuroplasticidade trazidas pela ETCC modulem a resposta neural à estimulação mental por meio de Treinamento Cognitivo.

A ETCC e a EMT, são as técnicas de estimulação cerebral não invasiva que mais vem sendo estudadas, porém embora essas duas técnicas sejam capazes de produzir efeitos fisiológicos e comportamentais semelhantes, acredita-se que funcionem por mecanismos diferentes. Ao contrário da EMT, que acredita-se induzir potenciais de ação dentro e ao redor do tecido neuronal estimulado, a ETCC é considerada um efeito modulatório, polarizando a excitabilidade cortical (Dayan et al., 2013).

O fato da ETCC exercer efeito modulatório, faz com que ela não seja capaz de desencadear um potencial de ação, e sim, modificar a atividade cortical da região que se situa abaixo dos eletrodos posicionados sobre a cabeça (Brunoni, 2012). Portanto, isso se configura como uma vantagem da técnica, pois os neurônios não são afetados diretamente, o que resulta em menos efeitos adversos.

### 2.3 Estimulação Magnética Transcraniana

A EMT se trata de uma técnica de neuroestimulação não invasiva e indolor que altera a excitabilidade cortical e modula a atividade cerebral através de redes neurais, permitindo o mapeamento dos resultados do córtex motor (Chen et al., 2019; Lin & Wang, 2018; Luber & Lisanby, 2014).

Em 1831, Michael Faraday realizou uma série de série de experimentos que levou à descoberta do princípio da indução eletromagnética, na qual um campo magnético alternado induz uma corrente elétrica. E depois de mais de 150 anos, foi demonstrado que quando uma bobina conectada a um estimulador magnético é colocada no couro cabeludo humano sobre o córtex motor, o fluxo de corrente e a ativação neural no córtex-alvo são induzidos e os movimentos do membro superior ou inferior contralateral são facilmente provocados, e apartir desse achado, os estudos sobre EMT evoluíram e atuamente essa é uma técnica amplamente utilizada para a exploração não invasiva da fisiologia do cérebro humano, com implicações clínicas emergentes (Dayan et al., 2013).

A EMT é comumente aplicada em trens simples, pareados ou repetitivos. A EMT de pulso único foi usada para mostrar a atividade de uma área cortical específica na mediação de alguma função durante períodos de tempo distintos após o início do evento comportamental.

sugerindo que vias visuais rápidas e lentas são necessárias para orientar a atenção espacial, assim como também contribuiu para o entendimento dos mecanismos de aprendizagem motora. Já os EMT de pulso emparelhado permite medições adicionais da fisiologia cortical, podendo ser usado para estudar interações funcionais dentro de uma única região do cérebro ou entre duas áreas cerebrais conectadas, como também entre duas regiões cerebrais espacialmente distintas. E por fim, a EMT repetitiva (EMTr) vem sendo amplamente utilizada e pode ser aplicada usando protocolos nos quais a estimulação e o desempenho da tarefa são dissociados no tempo e os efeitos induzidos duram o período de estimulação, revelando o papel das regiões específicas do cérebro estimulado na plasticidade, no comportamento e nos processos cognitivos, incluindo atenção espacial, memória operacional, memória episódica e tomada de decisão (Dayan et al., 2013).

A medida que essa técnica foi sendo estudada e avaliada, a estimulação de pulso único foi gradualmente substituída pela modalidade de estimulação repetitiva (EMTr) que consistiu em trens de pulsos de EMT que se repetiam regularmente. Em comparação com a EMT de pulso único, a EMTr temporariamente se acumula para causar alterações na atividade neural que podem durar semanas a meses, mesmo após o tratamento (Chen et al., 2019).

Os mecanismos biofísicos influenciados pela EMT ainda não são completamente compreendidos, sendo a hipótese predominante a de que os axônios são os condutores mais efetivos no sistema nervoso central, pois possuem a maior densidade de canais iônicos. Portanto, eles são preferencialmente afetados pelo pulso da EMT, que pode ativar neurônios inibitórios e excitatórios. E dessa forma, a EMT pode agir suprimindo o sinal neural ou gerando ruído neuronal aleatório; entretanto, seus efeitos têm sido sugeridos como sendo dependentes de atividade, suprimindo os neurônios mais ativos e alterando o equilíbrio entre excitação e inibição (Dayan et al., 2013).

A EMTr é uma técnica de estimulação cerebral segura e não invasiva que utiliza pulsos breves e intensos de corrente elétrica fornecidos a uma bobina colocada na cabeça do indivíduo para gerar um campo elétrico no cérebro por meio da indução eletromagnética. Esse campo elétrico induzido modula os potenciais neurais transmembranares e, assim, a atividade neural, de modo que esses efeitos dependem da intensidade, freqüência e número de pulsos aplicados, da duração do percurso, da localização da bobina e do tipo de bobina utilizada (Hauer et al., 2019).

Em geral, acredita-se que a aplicação da EMTr de baixa frequência reduza a excitabilidade neuronal cortical, enquando o uso da EMTr de alta frequencia estimule a essa excitabilidade na região cortical alvo. Portanto, o impacto fisiológico da EMTr envolve a

plasticidade sináptica, especificamente a potencialização a longo prazo e a depressão a longo prazo (Hauer et al., 2019).

Com relação ao tratamanto da DA, a EMT tem sido usada com êxito com objetivo de rastreio e modulação dos mecanismos anormais, incluindo disfunções glutamatérgicas, ruptura da plasticidade sináptica e inibição da LTP. O uso da EMT com fins de pesquisa evidencia um limiar motor de repouso diminuído em pacientes com DA, que foi interpretado como o correlato eletrofisiológico das disfunções glutamatérgicas corticais e como um marcador de hiperexcitabilidade cortical reduzida na DA (Birba et al., 2017).

## 2.4 Revisões Sistemáticas sobre Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua e Estimulação Magnética Transcraniana na Doença de Alzheimer

A literatura atual traz alguns estudos de revisão sistemática sobre o uso das técnicas ETCC e EMT no manejo de sintomas como declínio cognitivo, atenção, memória e função executiva.

Freitas et al. (2011) revisaram todos os estudos que aplicaram a estimulação cerebral não invasiva na DA, incluindo ETCC e EMT e concluiu que a EMT pode contribuir para a compreensão dos substratos neurobiológicos subjacentes ao declínio cognitivo e à patologia da DA. Entretanto, o estabelecimento de técnicas não invasivas de estimulação cerebral como ferramentas diagnósticas e terapêuticas requer a investigação sistemática e completa de fatores diversos e protocolos utilizados.

Com relação a temática da EMT, Guse et al. (2010), realizaram um estudo de metanálise que buscou investigar o efeito do uso da EMTr de alta frequência sobre córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo de pacientes com doenças psiquiátricas/neurológicas e em voluntários saudáveis. E esses autores concluíram que houve melhora cognitiva seletiva em memória, funções executivas e aprendizado. E que esses resultados foram mais significativos quando se utilizaram parâmetros como frequências mais altas (entre 10 e 20 Hz), com 10 a 15 sessões consecutivas e intensidade entre 80-110% do limiar motor. Além disso, os pacientes com doenças psiquiátricas/neurológicas obtiveram uma melhora maior do que os indivíduos saudáveis.

Quanto aos parâmetros de aplicação da EMT, um artigo de revisão feito com pacientes com DA leve a moderada, comparou a eficácia a longo prazo da EMTr de alta frequência versus baixa frequência, aplicada bilateralmente sobre os DLPFC direito e esquerdo desses pacientes. Com este estudo pôde-se verificar também uma melhora significativa do grupo da EMTr de alta frequência sobre os grupos placebo e EMTr de baixa frequência ao mini-exame do estado

mental, utilizando como instrumentos de avalição as escalas de depressão geriátrica e de atividades instrumentais de vida diária (Nardone et al., 2012).

Outra recente revisão sistemática e metanálise realizada por Dong et al. (2018), teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da EMTr em AD e obtiveram como resultados que a EMTr foi relativamente bem tolerada, com alguma promessa de melhora cognitiva e impressão global em pacientes com DA, porém os resultados indicaram variabilidade em relação ao comprometimento cognitivo global entre o uso do ADAS-cog e do MMSE.

Uma metanálise que buscou avaliar os efeitos da EMTr na função cognitiva em pacientes com DA, obteve como resultados que a EMTr pode melhorar significativamente a capacidade cognitiva em pacientes com DA leve a moderada, destacando ainda que a estimulação de múltiplos locais e o tratamento a longo prazo são mais eficazes para melhorar o desempenho cognitivo associado à DA e que alguns novos locais, como precuneus, podem ser novos alvos terapêuticos para melhorar a memória na DA (Lin et al., 2019).

Vacas et al. (2018) realizaram uma revisão sistemática da literatura e metanálise de estudos que relatam o efeito da EMTr ou ETCC para sintomas comportamentais e psicológicos da demência. Os resultados estabeleceram uma tendência para a eficácia dos protocolos de EMTr nesses sintomas e corroboram sua segurança e tolerabilidade, enquanto a ETCC não demonstrou nenhuma evidência de eficácia no manejo desses sintomas.

Um estudo de revisão buscou avaliar sistematicamente os efeitos cognitivos da EMTr em depressão, esquizofrenia e doença de Alzheimer e demonstrou que EMTr pré-frontal poderia exercer efeitos pró-cognitivos na função executiva e atenção em alguns pacientes com depressão, porém os impactos cognitivos em qualquer um dos domínios examinados, especialmente em pacientes com esquizofrenia e DA foram inconsistentes (Limori et al., 2019).

Cheng et al. (2018), após realizarem uma revisão sistemática, afirmam que a EMTr de alta frequência mostrou um benefício na cognição entre pacientes idosos com DA leve a moderada, demonstrando ter um grande potencial como uma alternativa segura e bem tolerada para a cognição. Outra revisão teve como objetivo avaliar os efeitos da estimulação cerebral não invasiva na função cognitiva em idosos saudáveis e pacientes com doença de Alzheimer e constatou que a estimulação cerebral não invasiva tem um efeito positivo na função cognitiva tanto no envelhecimento fisiológico quanto no patológico (Hsu et al.,2015).

Os efeitos cognitivos comportamentais induzidos pela EMTr em pacientes com doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP) e comprometimento cognitivo leve (CCL) foram objeto de estudo da revisão sistemática realizada por Anderkova e Rektorova (2014). E esses autores concluíram que embora alguns efeitos cognitivos da EMTr em pessoas com doenças neurodegenerativas tenham sido observados em vários estudos, com base na

literatura disponível até o momento daquela revisão, não foi possível recomendar EMTr para tratamento de déficits cognitivos em pacientes com doenças cerebrais neurodegenerativas.

Já Nardone et al. (2014) desenvolveram um trabalho cujo objetivo foi fornecer uma revisão sistemática atualizada e abrangente dos estudos que empregaram EMT e EMTr em pacientes com comprometimento cognitivo leve e DA e concluíram a EMT pode contribuir para melhor entender as mudanças na plasticidade cortical nessas patologias, como também pode representar uma ferramenta terapêutica promissora com efeitos potencialmente benéficos sobre as funções cognitivas prejudicadas.

E mais uma metanálise realizada por Liao et al. (2015), que se propôs a avaliar estudos que utilizaram EMTr realizados em pacientes com DA leve a moderada incluiu sete estudos com um total de 94 sujeitos e os autores confirmaram que a EMTr de alta frequência no DLPFC direito ou bilateral tem efeito terapêutico significativo na função cognitiva desses pacientes.

Como citadas anteriormente, as revisões sistemáticas de Freitas et al. (2011) e Vacas et al. (2018) avaliaram os efeitos das técnicas de ETCC e EMT. Porém merecem ser consideradas algumas ressalvas quanto às lacunas existentes que pretendemos preencher com a presente proposta de revisão sistemática com metanálise.

A revisão sistemática realizada por Freitas et al. (2011), além de já ter sido feita há um certo tempo, sendo necessária portanto a realização de uma revisão sistemática atualizada com dados mais recentes do estado da arte em relação ao tema, também apresenta como lacuna a falta de inclusão, dentre as variáveis extraídas, da avaliação dos diferentes efeitos de acordo com a intensidade de corrente utilizada, tipo de estimulação (anódica ou catódica) e duração do tratamento, assim como se limitou a busca em apenas duas bases de dados Web of Science e PubMed, restrita a identificação dos artigos somente em língua inglesa. O que pode ter limitado os resultados do estudo que se concentraram de forma mais consistente quanto ao uso da EMT e voltaram-se principalmente para a identificação de medidas específicas de reatividade cortical realizadas em cada estudo. Deixando a desejar um panorama mais completo dos efeitos terapêuticos das duas técnicas de estimulação cerebral não invasiva, sobretudo da ETCC que foi pouco explorada nesta revisão.

No que diz respeito a revisão sistemática com metanálise realizada mais recentemente por Vacas et al. (2018), deve-se considerar que a mesma buscou evidências quantitativas da eficácia da ETCC e da EMT nos Sintomas Comportamentais e Psicológicos da Demência em pacientes com demência, que podem estar ou não associados a sintomas cognitivos, além do que esta revisão não se delimitou a investigar pacientes com DA e sim com demências de uma maneira geral, quanto a metodologia utilizada, a busca também foi realizada em um pequeno número de bases de dados (PubMed, Web of Science e The Cochrane Library) e foram incluídos

todos os artigos disponíveis publicados até o momento da revisão, sem muitos critérios de escolha quanto aos tipos de publicações. Por fim, as varáveis extraídas no estudo não incluíram os efeitos da estimulação de acordo com as diferentes áreas corticais possíveis a serem estimulados.

Pode-se verificar que apesar de haver um número considerável de ensaios clínicos que estudem o uso das técnicas de estimulação cerebral não invasiva em pacientes com DA, ao se buscar revisões sistemáticas que abordem essa temática podemos constatar que ainda há pouco material disponível, principalmente referente ao uso da ETCC, e ainda há uma lacuna com relação a revisões sistemáticas com metanálise que se proponham a comparar a eficácia das técnicas de ETCC e EMT no tratamento da função cognitiva em indivíduos com DA.

## 3. JUSTIFICATIVA

Como exposto anteriormente, sabe-se que a DA é uma condição bastante predominante (Guerriero et al., 2015) e técnicas de estimulação cerebral como a ETCC e a EMT vêm se mostrando eficazes no seu tratamento, além de serem seguras, de fácil aplicação e baixo custo (Chen et al., 2019; Cheng et al., 2015; Marceglia et al., 2016). Entretanto, de acordo com Buss et al. (2019), apesar dos estudos preliminares de EMT e ETCC tenham mostrado evidências de melhoria dos domínios cognitivos específicos da doença de Alzheimer, não existe atualmente um consenso claro sobre quais paradigmas de técnicas de estimulação cerebral não-invasiva são mais promissores para o tratamento da DA, visto que há uma considerável variação de protocolos de tratamento no que diz respeito a aspectos como frequência, áreas corticais estimuladas e tempo de estimulação.

Estes autores concluem ainda que há predominância de estudos pequenos, heterogêneos e de prova de princípios que impedem conclusões definitivas (Buss et al., 2019). Como também não há muitos registros de revisões sistemáticas com metanálise buscando explorar os efeitos da EMT e da ETCC no tratamento da DA até o presente momento. Portanto, atualmente, há evidências insuficientes para apoiar a adoção generalizada de tratamentos clínicos baseados nessas técnicas de estimulação cerebral para a DA.

Dessa forma, diante do fato de ainda não haver evidências suficientes para indicar qual a melhor técnica de estimulação cerebral não-invasiva, assim como qual o protocolo mais adequado para o tratamento de condições inerentes à DA, este estudo se justifica pela necessidade de uma investigação abrangente e minuciosa de estudos experimentais abordando essas questões e buscando a consistência dos resultados encontrados nos mesmos, como também a obtenção de uma evidência científica de qualidade para eleger ou não essas intervenções no tratamento de distúrbios cognitivos e funcionais em sujeitos com DA.

# 4. OBJETIVOS

## 4.1 Objetivo Geral

- Avaliar os efeitos da ETCC e da EMT na melhora da função cognitiva em indivíduos com DA.

## 4.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os efeitos da ETCC e da EMT nas funções executivas, capacidade funcional e no desempenho das atividades da vida diária em indivíduos com DA;
- Analisar separadamente possíveis fatores que possam gerar confusão nos resultados de estudos que empregam ETCC e EMT no tratamento de indivíduos com DA;
- Fornecer ao profissional de saúde uma síntese do conhecimento atual disponível a respeito dos efeitos da ETCC e EMT no tratamento de indivíduos com DA.

## 5. METODOLOGIA

### 5.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados. Nesta revisão, não foram incluídos estudos quase-experimentais ou não-randomizados.

Esta revisão foi registrada na base de dados PROSPERO - International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews, que é uma base pública de registro de protocolos de revisões sistemáticas, que tem como objetivo de minimizar o risco de viés de publicação e a duplicidade de revisões para responder a uma mesma questão clínica (PACHECO et al, 2018), sob número de registro: CRD42020151189. E seguiu as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA (Moher et al., 2009) – ANEXO A

### 5.2 Período do estudo

Este estudo foi iniciado em no mês abril de 2019 e finalizado em novembro de 2020.

### 5.3 Tipos de participantes

Foram selecionados estudos que incluam participantes de ambos os sexos; com faixa etária entre 55-85 anos; diagnosticados com DA, de acordo com os critérios do Diagnostic and Statistical Manual–IV (DSM-IV) e do National Institute of Neurology and Communication Disorder and Stroke-The Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Criteria (NINCDS-ADRDA) (McKhann et al., 2011).

### 5.4. Tipos de Intervenção

Foram incluídos estudos que usaram a ETCC e/ou a EMT para promover a melhora da função cognitiva em indivíduos com DA e que avaliaram os efeitos dessas técnicas de neuroestimulação sozinhas e/ou combinadas, comparadas ao efeito placebo.

### 5.5 Tipos de medidas de desfechos

As medidas de desfecho de interesse foram extraídas da linha de base e da avaliação no final do período de intervenção (efeitos imediatos) e no acompanhamento (efeitos a médio e longo prazo). As medidas de efeitos a médio prazo consideradas foram aquelas coletadas entre duas semanas a seis meses após o término do tratamento, e as medidas de efeitos a longo prazo foram consideradas aquelas coletadas com mais de seis meses após o término do tratamento.

### 5.5.1 Desfecho primário

O desfecho primário deste estudo foi o declínio cognitivo, que está envolvido com o comprometimento da memória e perda progressiva da capacidade funcional (CRUZ et al, 2015).

Esse desfecho foi avaliado por meio dos seguintes instrumentos: Mini Exame do Estado Mental - MEEM, Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Section - ADAS-Cog e Alzheimer 's Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change - ADCS-CGIC, Trail Making Test - TMT, Word Recognition Task - WRT e Picture Naming Task - (PN) Task.

### 5.5.2 Desfechos secundários

Os desfechos secundários foram: 1) Memória, avaliada pela aplicação de instrumentos como California Verbal Learning Test Second Edition, Stoop, Digt Span; no entanto não foi possível captar nenhum estudo que tivesse esse desfecho; 2) Capacidade funcional e Desempenho nas AVD's, avaliados por meio das escalas Activities of daily living scale (ADL), Instrumental Daily Living Activity scale (IADL) e living Activities in Dementia (IDDD).

## 5.6 Métodos de pesquisa para identificação de estudos

Para realização da coleta de artigos foi elaborada uma estratégia de busca, de acordo com o PICOS (população, intervenções, comparadores, resultados e desenho do estudo), contendo os descritores "Alzheimer's disease", 'transcranial diect current stimulatiom", "transcranial magnetic stimulation", "cognition" e "randomized clinical trial" (Apêndice A), adaptada para cada base de dados. Foram considerados estudos publicados na íntegra.

Foram utilizadas as seguintes bases de dados para a busca dos estudos:

1. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Cochrane Library; latest issue);
2. Pubmed/MEDLINE;

3. Embase Ovid (from 1974);
4. CINAHL EBSCO (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature; from 1982);
5. PsycINFO Ovid (from 1806);
6. AMED Ovid (Allied and Complementary Medicine; from 1985);
7. LILACS Bireme (Latin American and Caribbean Health Science Information database; from 1982);
8. SPORTDiscus EBSCO (from 1949);
9. PEDro (Physiotherapy Evidence Database;
10. REHABDATA National Rehabilitation Information Center.

Além disso, foram pesquisados ensaios clínicos em andamento e/ou inéditos no banco de registro de Ensaios Clínicos.ClinialTrials.gov (clinicaltrials.gov) e na Plataforma Internacional de Registros de Ensaios Clínicos da Organização Mundial da Saúde (www.who.int/ictrp/en/). Como também foram pesquisadas listas de referência de todos os ensaios elegíveis, manuais e revisões sistemáticas anteriores para identificar artigos relevantes adicionais, para tal será utilizada a Science Citation Index Reference.

## 5.7 Coleta e análise de dados

### 5.7.1 Seleção de estudos

Os estudos foram selecionados inicialmente a partir dos títulos e resumos e, em caso de dúvidas, a partir da leitura integral das referências obtidas em nossas atividades de busca, sendo excluídos os estudos que não comtemplaram os requisitos do protocolo da revisão quanto ao tipo de estudo, participantes, intervenção e/ou grupo comparação.

A busca dos artigos foi realizada por dois pesquisadores (I.C.S.; K.V.C), e em caso de impasse na escolha dos estudos, foi consultado um terceiro avaliador para resolução da divergência (S.M.A.). O processo de seleção foi registrado e discriminado em um fluxograma (**figura 1**), de acordo com as orientações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al., 2009).

### 5.7.2 Extração e gerenciamento de dados

A extração dos dados dos estudos incluídos foi feita de forma independente pelos pesquisadores (C.C.O.M.; C.B.S.M.). Na ocasião em que houve falta de dados ou de clareza de detalhes, os autores do estudo foram contatados para possíveis esclarecimentos.

Os dados foram alimentados em um programa específico (Review Manager - RevMan 5.3, Review Manager 2014), onde esses dados foram agrupados de acordo com as seguintes variáveis:

- Método utilizado: Desenho do estudo (Ensaios clínicos randomizados, ensaio clínico com crossover, estudo de follow-up); instrumentos utilizados, duração total do estudo, forma de randomização, sigilo da alocação, cegueira dos avaliadores, instituições ou centros de estudo envolvidos, local de estudo, retirada dos participantes e ano de estudo;

- Participantes: Tamanho amostral, idade, sexo, critérios diagnósticos, critérios de inclusão e exclusão, gravidade e estágio da DA;

- Intervenção: ETCC anódica, ETCC catódica, EMT, EMTr, associadas ou não a outas terapias;

- Resultados: Resultados primários e secundários para cada avaliação e reavaliação;

- Outras notas que tenham sido necessárias.

### 5.7.3 Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

Dois autores da revisão (C.C.O.M.; C.B.S.M.) avaliaram o risco de viés em estudos de acordo com o risco de viés para estudos randomizados usando a ferramenta "Risk of bias 2" seguindo a avaliação baseada em domínio descrita no Manual da Cochrane Collaboration para Revisões Sistemáticas de Intervenções (Higgins 2011). Nos casos onde houve alguma divergência foi incluída a opinião de um terceiro autor da revisão para resolução do problema.

O risco de viés foi classificado como alto, baixo ou incerto de acordo com os seguintes critérios: Randomização, sigilo de alocação, cegamento dos participantes, cegamento de avaliadores, dados incompletos e relato seletivo. Um julgamento geral resumido do risco de viés foi construído para cada estudo, seguido por um julgamento do risco de viés de todos os estudos incluídos na avaliação por desfecho.

O risco de julgamento de viés foi incorporado à análise usando o recurso de análise de sensibilidade em que uma análise secundária dos dados incluiu apenas estudos classificados como baixo em risco de viés.

### 5.7.4 Medidas do efeito de tratamento

Comparamos variáveis contínuas, calculando a diferença média padronizada (SMD) com IC95%.

### 5.7.5 Unidade de problemas de análise

Foram incluídos estudos com múltiplos grupos de intervenção e controle e estes foram analisados agrupando os dados sobre todos os grupos de intervenção em um único grupo de intervenção e de todos os grupos de controle em um único grupo de controle.

### 5.7.6 Dados faltosos

Realizou-se o contato com os autores dos estudos que tinham informações em falta, tanto no que diz respeito aos resultados quanto à metodologia.

### 5.7.7 Avaliação da heterogeneidade

A heterogeneidade estatística entre os ensaios foi testada usando o teste qui-quadrado (P <0,1 considerado estatisticamente significativo) e a estatística I2 (I2> 50%), juntamente com uma inspeção visual dos gráficos florestais. Para todos os casos foi aplicado um modelo de cálculo de efeitos aleatórios. Também foi investigada a diversidade em aspectos clínicos e metodológicos dos estudos incluídos. E onde a inconsistência permaneceu alta, os dados não foram agregados, mas foram apresentados os resultados separadamente e informados os motivos da heterogeneidade.

### 5.7.8 Síntese de dados

Os dados foram analisados por dois pesquisadores (C.C.O.M e S.M.A.) usando o Review Manager 2014. Os quais estratificaram a análise pelo desenho do estudo. Foram combinados os Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) individualmente em uma metanálise. Na presença de heterogeneidade dos efeitos do tratamento, foi utilizado um modelo de efeitos aleatórios. Usando a abordagem GRADE (Atkins et al, 2004), foi avaliada a qualidade das evidências em cada medida de resultado.

### 5.7.9 GRADE e tabela "síntese dos resultados dos desfechos"

Foi criada uma tabela chamada "Síntese dos resultados dos desfechos", usando os seguintes desfechos: declínio cognitivo, capacidade funcional e desempenho nas AVD's.

Foram relatados o número de estudos e participantes, o efeito relativo, a direção do efeito e a qualidade da evidência (GRADE) para cada resultado de acordo com as cinco considerações GRADE (limitações do estudo, consistência de efeito, imprecisão, indireta e viés de publicação) para avaliar a qualidade das evidências dos estudos que contribuem com dados para as metanálises para os dados pré-especificados (Atkins et al., 2004).

Foram utilizados os métodos e recomendações descritos no Cochrane *Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2011) usando o software GRADEpro GDT (GRADEpro GDT 2015). Todas as decisões estão justificadas usando notas de rodapé, e foram feitos comentários para ajudar o leitor a entender a revisão.

### 5.7.10 Análise de subgrupos e investigação de heterogeneidade

Foi conduzida uma análise de subgrupo para os resultados primários de acordo com os fatores que potencialmente poderiam ter gerado respostas diferentes.

### 5.7.11 Análise sensitiva

Foram examinados estudos que forneceram dados de resultados suficientes e apresentaram evidências de qualidade pelo menos moderada, excluindo-se aqueles que apresentarem risco de viés alto e incerto. Onde foi considerado um estudo como tendo um alto risco de viés quando não foram estabelecidos os critérios para sigilo de alocação, cegamento de avaliadores e randomização.

### 5.7.12 Resultados esperados

A execução deste estudo teve como expectativa o encontro de evidências científicas que comprovassem a eficácia da aplicação da ETCC e/ou da EMT na melhora da função cognitiva em indivíduos com DA.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Busca da literatura

Um total de 209 artigos foram identificados, destes, 3 duplicados foram omitidos, restando 206 artigos que foram selecionados previamente. Após análise dos artigos obtidos na busca, 185 foram excluídos por não se adequarem ao perfil da pesquisa, restando 21 artigos que atenderam aos critérios de inclusão para a revisão sistemática e destes, 16 puderam ser incluídos na metanálise (Ahmed et al., 2012; Boggio et al.,2012; Cotelli et al., 2011; Cotelli et al., 2008; Cotelli et al., 2014; Eliasova, et al., 2014; Ferrucci et al., 2008; Khedr et al., 2014; Khedr et al., 2019; Koch et al., 2018; Lee et al., 2016; Rutherford et al., 2015; Rabey et al., 2013; Suemoto et al., 2014; Wu et al., 2015; Zhao et al., 2017). Os itens de relatório que contemplam o processo de identificação e seleção dos estudos são mostrados na **Figura 1**.

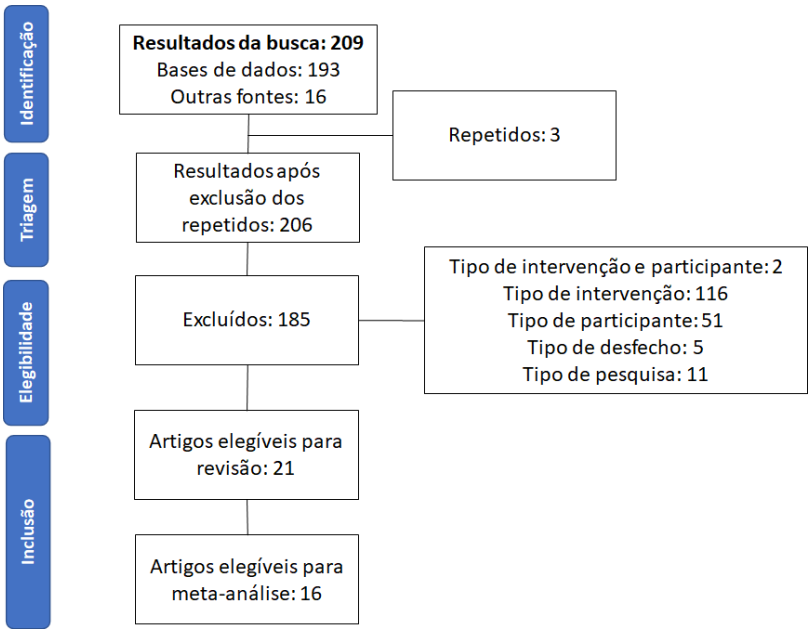



**Figura 1.** Diagrama de fluxo do processo de identificação e seleção do estudo

### 6.2 Características dos estudos incluídos e excluídos

As características dos vinte e um estudos incluídos, quanto a métodos, participantes, intervenção e desfechos, estão dispostas no **Apêndice B**. Foram excluídos cento e oitenta e cinco estudos, e os motivos para exclusão estão expostos no fluxograma de seleção dos estudos apontado anteriormente (**Figura 1**) e, individualmente, no **Apêndice C**.

### 6.3 Risco de viés

A **figura 2** traz os resultados da ferramenta Cochrane de risco de viés. No geral, 6 ensaios descreveram adequadamente os métodos de randomização (Ahmed et al., 2012; Bystad et al., 2016; Khedr et al., 2014; Khedr et al., 2019; Suemoto et al., 2014; Wu et al., 2015). A maioria dos estudos não relatou detalhes de ocultação ou cegamento da alocação. O cegamento dos participantes e dos avaliadores foram apresentados em 15 ensaios (Ahmed et al., 2012; Boggio et al.,2012; Bystad et al., 2016; Cotelli et al., 2011; Cotelli et al., 2014; Ferrucci et al., 2008; Khedr et al., 2014; Khedr et al., 2019; Koch et al., 2018; Lee et al., 2016; Rabey et al., 2013; Rutherford et al., 2015; Suemoto et al., 2014; Wu et al., 2015; Zhao et al., 2017).

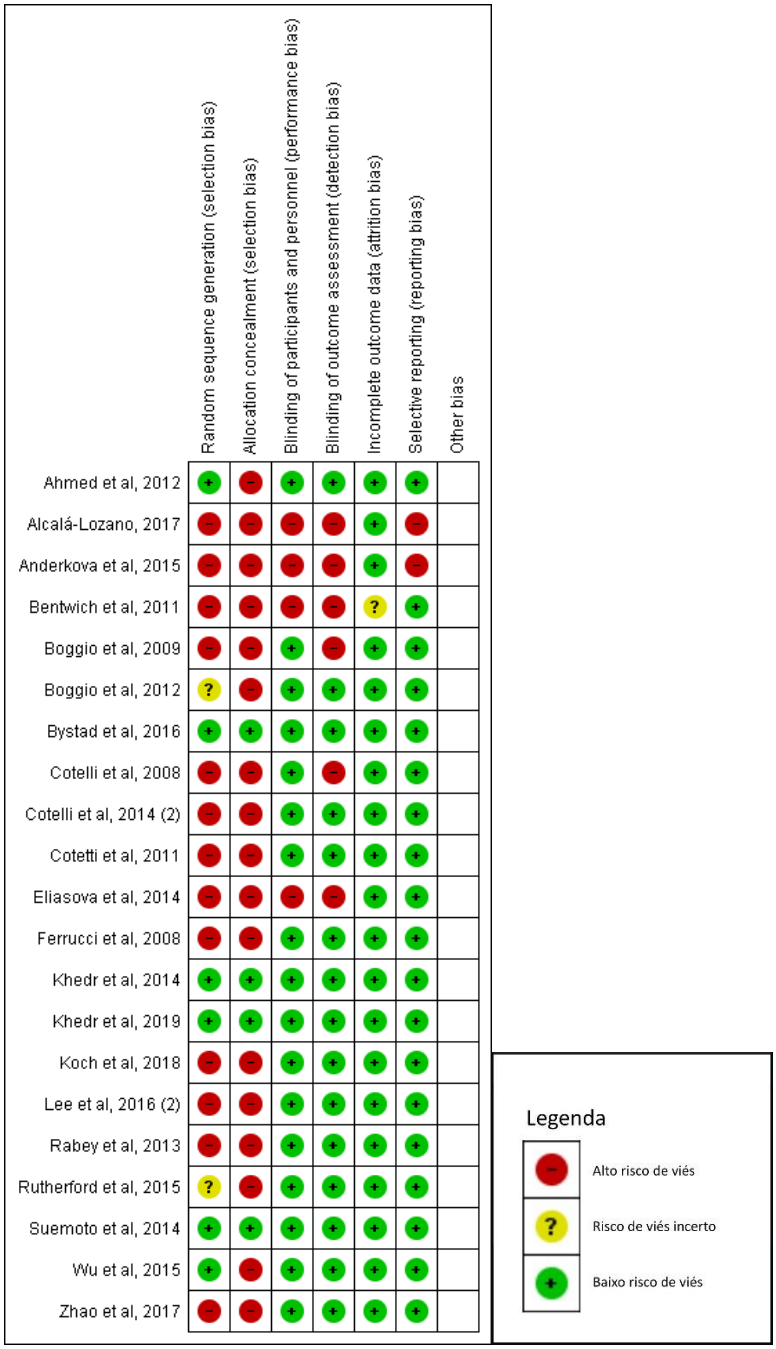



**Figura 2.** Resultados da ferramenta Cochrane de risco de viés

### 6.4 Características dos participantes

Nos estudos incluídos que abordaram o uso da ETCC não houve a participação de sujeitos com DA em estágio avançado; já os estudos que utilizaram a EMT comtemplaram sujeitos diagnosticados com DA cujo estágio variou de leve a avançado. Um total de 402 participantes foram avaliados quanto à função cognitiva e à capacidade funcional antes e após as intervenções. Destes, 166 foram submetidos à ETCC ou estimulação simulada (**Tabela 3**); e 236 foram submetidos à EMT ou estimulação simulada (**Tabela 4**). A média de idade dos

sujeitos que receberam ETCC ativa ou simulada variou de 64.22 ± (3.64) a 81.6 ± (8.0); e a média de idade dos sujeitos que receberam EMT ativa ou simulada variou de 65.9 ± (5.9) a 77.6 ± (5.8). E todos os participantes foram examinados para obtenção dos efeitos imediatos e/ou de longo prazo da ETCC e EMT.

## 6.5 Características das intervenções

### 6.5.1 ETCC

Todos os estudos que avaliaram os efeitos da ETCC, investigaram a modalidade anódica, e apenas dois estudos investigaram os efeitos da ETCC catódica (Ferrucci et al., 2008; Khedr et al., 2014). A intensidade da corrente aplicada foi de 1,5 mA em um estudo (Ferrucci et al, 2008) e nos demais estudos foi de 2,0 mA. A aplicação da ETCC ocorreu, na maioria dos estudos, na região do córtex pré-frontal dorsolateral (dlPFC) esquerdo, seguida pela região temporoparietal bilateral e lobo temporal bilateral (**Tabela 1**). Além desses dados, nos estudos incluídos na revisão sistemática, houve diferença quanto ao número de sessões, que variou de uma sessão única (Boggio et al., 2009; Ferrucci et al., 2008) até 10 sessões (Cotelli et al., 2014; Khedr et al., 2014; Khedr et al., 2019) ; o tempo de estimulação por sessão variou de 15 minutos (Ferrucci et al, 2008) a 30 minutos (Boggio et al., 2012; Boggio et al., 2009; Bystad et al., 2016); e a duração total do tratamento foi de 1 dia (Boggio et al., 2009; Ferrucci et al., 2008) a 2 semanas (Cotelli et al., 2014; Khedr et al., 2019).

### 6.5.2 EMT

Nos estudos que investigaram os efeitos da EMT na DA, a frequência de EMT aplicada variou entre 1Hz, 5 Hz, 10 Hz e 20Hz, sendo esta última a mais explorada (Ahmed et al, 2012; Cotelli et al, 2014; Cotelli et al, 2008; Koch et al, 2018; Rutherford et al, 2015; Wu et al, 2015; Zhao et al, 2017). Quanto à região estimulada, quatro artigos avaliaram os efeitos a EMT em seis áreas corticais combinadas, estimulando o dlPFC bilateralmente, as áreas de Broca e Wernicke e o córtex parietal de associação somatossensorial bilateralmente (Alcalá-Lozano et al, 2017; Bentwich et al, 2011; Lee et al, 2016; Rabey et al, 2013). Ouros quatro artigos estimularam o dlPFC bilateralmente (Ahmed et al, 2012; Rutherford et al, 2015; Cotelli et al,

2008; Cotelli et al, 2011), seguido pela estimulação das regiões do dlPFC esquerdo (Wu et al, 2015); giro frontal inferior – IFG (Anderkova et al, 2015; Eliasova et al, 2014), precuneus – PC (Koch et al, 2018) e das regiões parietal e temporal posterior (Zhao et al, 2017) (**Tabela 2**). Quanto ao número total de sessões empregadas nos artigos selecionados para a revisão sistemática, houve variação de uma única sessão (Anderkova et al, 2015; Eliasova et al, 2014), até estudos onde a EMT foi empregada em 30 sessões ao longo do experimento (Lee et al, 2016; Rabey et al, 2013; Zhao et al, 2017). O tempo de estimulação por sessão variou de 20 (Koch et al, 2018) a 60 minutos (Rabey et al, 2013; Zhao et al, 2017), no entanto, a maioria dos estudos não declararam esse dado (Alcalá-Lozano et al, 2017; Anderkova et al, 2015; Eliasova et al, 2014; Cotelli et al, 2008; Lee et al, 2016; Rutherford et al, 2015; Wu et al, 2015). E a duração total do protocolo experimental ocorreu desde 1 dia (Anderkova et al, 2015; Eliasova et al, 2014), até 6 semanas (Bentwich et al, 2011; Lee et al, 2016; Rabey et al, 2013; Zhao et al, 2017).

**Tabela 1**: Características dos estudos incluídos usando ETCC como intervenção.

| Referências | Tamanho da amostra (stim/sham) | Critérios diagnósticos | DA categoria (stim/sham) | Idade, Média ± DP/Intervalo | | Intervenção | | Região de estímulação | Medida de desfecho principal | Acompanhamento |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Experimental | Controle | Experimental | Controle | | | |
| Boggio et al. (2012) | 15/15 | NINCDS-ADRDA/ DSM-IV | - | 79,1 | 79,1 | ETCC anódica - 2 mA | ETCC placebo | Lobo temporal bilateral | MMSE | Sim |
| Cotelli et al. (2014) | 12/12 | NINCDS-ADRDA | DA leve a moderada: 12/12 | 76.6 ± 4.6 | 74.7 ± 6.1 | ETCC anódica - 2 mA | ETCC placebo | dlPFC esquerdo | MMSE | Sim |
| Ferrucci et al. (2008) | 10/10 | NINCDS-ADRDA | - | 75.2 ±7.3 | 75.2 ±7.3 | ETCC anódica/catódica - 1,5 mA | ETCC placebo | TP bilateral | WRT | Não |
| Khedr et al. (2014) | 22/11 | NINCDS-ADRDA | Mild to moderate AD: 11/11 | Anódica ETCC: 68.5 ±7.2 Catódica ETCC: 70.7 ±5.4 | 67.3 ±5.9 | ETCC anódica/catódica - 2 mA | ETCC placebo | ldlPFC esquerdo | MMSE | Não |
| Khedr et al. (2019) | 23/21 | NINCDS-ADRDA | Mild to moderate AD: 23/21 | 64.22 ± 3.64 | 65.23 ± 4.52 | ETCC anódica - 2 mA | ETCC placebo | TP bilateral | MMSE | Não |
| Suemoto et al. (2014) | 20/20 | NINCDS-ADRDA | Moderate: 20/20 | 79.4 ± 7.1 | 81.6 ± 8.0 | ETCC anódica - 2 mA | ETCC placebo | dlPFC esquerdo | ADAS-COG | Sim |

ETCC: Estimulação transcraniana por corrente contínua; dlPFC: Córtex pré-frontal dorsolateral; pSAC: Córtex parietal de associação somatossensorial; TP: Temporoparietal; NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

**Tabela 2**. Características dos estudos incluídos usando EMT como intervenção.

| Referências | Tamanho da amostra (stim/sham) | Critérios diagnósticos | DA categoria (stim/sham) | Idade, Média ± DP/Intervalo | | Intervenção | | Região de estímulação | Medida de desfecho principal | Acompanhamento |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Experimental | Controle | Experimental | Controle | | | |
| Ahmed et al. (2012) | 15/15 | NINCDS-ADRDA | Leve a moderada: 10 Severa: 11/ Leve a moderada: 5 Severa: 4 | 65.9 ± 5.9/ 60-80 | 68,49± 4.9/ 65-80 | 20 Hz rEMT com total de 2.000 pulsos a 90% of RMT | rEMT placebo | dlPFC bilateral | MMSE | Não |
| | 15/15 | | Leve a moderada: 11 Severa: 11/ Leve a moderada: 4 Severa: 4 | 68.6 ± 6.7/ 60-82 | | 1 Hz rEMT com total de 2.000 pulsos a 90% of RMT | | | | |
| Cotelli et al. (2008) | 12/12 | NINCDS-ADRDA/ DSM-IV | Leve: 12/12 | DA Leve - 75.0 ± 6.2 | DA leve - 75.0 ± 6.2 | 20 Hz rEMT por 500 ms a 90% of RMT | rEMT placebo | dlPFC bilateral | (PN) task. | Não |
| | 12/12 | | Moderada a severa: 12/12 | DA Moderada a severa - 77.6 ± 5.8 | DA Moderada a severa - 77.6 ± 5.8 | | | | | |
| Cotelli et al. (2011) | 5/5 | NINCDS-ADRDA | DA moderada: 5/5 | 71.2 ± 6.1 | 74.4 ± 3.8 | 20 Hz rEMT com total de 2.000 pulsos a 100% of RMT | rEMT placebo | dlPFC | MMSE | Sim |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Eliasova et al. (2014) | 10/10 | - | DA leve: 10/10 | 72 ± 8,0 | 72 ± 8,0 | 10 Hz rEMT com total de 2.250 pulsos a 90% of RMT | rEMT placebo | IFG/Vértex | TMT | Não |
| Koch et al. (2018) | 14/14 | - | - | 70.0 ± 5.1 | 70.0 ± 5.1 | 20 Hz rEMT com total de 1.600 pulsos a 100% of RMT | rEMT placebo | PC | MMSE | Não |
| Lee et al. (2016) | 18/8 | DSM-IV | DA leve a moderada: 18/8 | 72.1 ±7.6 | 70.3 ±4.8 | 10 Hz rEMT com total de 400 pulsos a 90% to 110% of RMT | rEMT placebo | dlPFC bilateral, áreas de Broca e Wernicke, pSAC bilateral | ADAS-COG | Sim |
| Rabey et al. (2013) | 7/8 | DSM-IV | DA leve a moderada: 7/8 | 72.6 ± 8.9 | 75.4 ± 9.07 | 10 Hz rEMT com total de 400 a 500 pulsos a 90% to 110% of RMT | rEMT placebo | dlPFC bilateral, áreas de Broca e Wernicke, pSAC bilateral | ADAS-COG | Não |
| Rutherford et al. (2015) | 10/10 | Neuropsychiatrist or neurologist | Inicial: 6 Avançado: 4/ Inicial: 6 Avançado: 4 | 57–87 | 57–87 | 20 Hz rEMT com total de 2.000 pulsos a 90% to 100% of RMT | rEMT placebo | dlPFC bilateral | ADAS-COG | Não |
| Wu et al. (2015) | 26/26 | NINCDS-ADRDA | - | 71.4 ±4.9 | 71.9 ±4.8 | 20 Hz rEMT com total de 1.200 pulsos a 80% of RMT | rEMT placebo | ldlPFC esquerdo | ADAS-COG | Não |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zhao et al. (2017) | 17/13 | DSM-IV | DA leve a moderada: 17/13 | 69.3±5.8 | 71.4±5.2 | 20 Hz rEMT (10 s of 20 Hz/train, 20s intermediate/train) | rEMT placebo | Parietal, temporal posterior | ADAS-COG | Sim |

EMT: Estimulação magnética transcraniana; dlPFC: Córtex pré-frontal dorsolateral; pSAC: Córtex parietal de associação somatossensorial; IFG/vértex: Giro frontal inferior/vértice PC: Precuneus; NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition

### 6.6 Efeitos da ETCC na função cognitiva

No estudo de Khedr et al. (2014), no qual 34 pacientes com DA foram randomizados em um dos três grupos (ETCC anódica, catódica ou placebo) estimulando o DLPFC esquerdo por 25 minutos, as comparações de acompanhamento de cada grupo de tratamento (ETCC anódica e catótica) vs. placebo revelaram uma interação significativa de tempo (pré, pós, 1 mês e 2 meses) e condição de tratamento para a comparação da ETCC anódica x placebo ($F_{2,52}$ = 3,8; P = 0,04) e para ETCC catódica x placebo ($F_{2,52}$ = 6,7; P = 0,005). Não houve diferença entre ETCC anódica e catódica, levando a conclusão que ambas as formas de ETCC real melhoraram o escore MMSE mais do que a estimulação placebo. Este mesmo grupo, em estudo posterior, aplicou ETCC anódica nas regiões temporoparietais esquerda e direita comparando com estimulação placebo e como resultado obtiveram melhora significativa na pontuação total de cada escala de classificação cognitiva (MMMSE, desenho do relógio, MoCA) no grupo de ETCC anódica (P = 0,001; 0,0001 e 0,01, respectivamente), enquanto não houve mudanças significativas observadas no grupo placebo, concluindo que Um total de 10 sessões de ETCC anódica bilateral aplicadas ao longo da região temporoparietal pode melhorar a função cognitiva na DA (Khedr et al., 2019). Ferrucci et al. (2008) aplicaram ETCC anódica, catódica e placebo distribuídas em três sessões experimentais de ETCC separadas em intervalos de pelo menos 1 semana, e verificaram que a ETCC anódica melhorou a precisão do WRT (pré-estimulação vs pós-estimulação; p = 0,006), enquanto a ETCC catódica piorou significativamente (pré-estimulação x pós-estimulação; p = 0,011) e não houve alteração em relação a linha de base com a aplicação da ETCC placebo deixou inalterado da linha de base (pré-estimulação versus pós-estimulação; p = 0,751), portanto concluíram que a aplicação de uma sessão única de ETCC anódica exerceu um efeito benéfico na amostra.

Outros estudos da revisão, onde a ETCC foi utilizada como intervenção para pacientes com DA, não obtiveram resultados significativos. O estudo de Boggio et al. (2012), que aplicou ETCC anódica no córtex temporal bilateral durante cinco sessões, não encontrou diferenças significativa, demonstrando que a ETCC não exerceu influência sobre as medidas de desempenho cognitivo, no entanto, estes autores concluíram que apesar desses resultados, a ETCC anódica, quando aplicada em pacientes com DA nas condições do estudo, exerceu melhora na memória de reconhecimento visual melhora, que persistiu por 4 semanas após o tratamento. Bystad et al. (2016), também estimularam o córtex temporal esquerdo, utilizando

ETCC anódica durante 10 dias e verificaram que as medidas secundárias de resultados (MMSE, teste do desenho do relógio e TMT A e B) não diferiram significativamente entre o grupo de ETCC ativa e o grupo placebo. Cotelli et al. (2014) compararam ETCC anódica com a ETCC associadas ao treino de memória, utilizando o DLPFC esquerdo como alvo cortical, e verificaram que tanto no grupo de ETCC anódica quanto no grupo de ETCC placebo foram mantidos desempenhos semelhantes. Dessa forma, concluíram que os efeitos da ETCC anódica nem sempre vem acrescentar durante um protocolo de reabilitação de memória. Boggio et al. (2009) realizaram um estudo com 10 pacientes, onde todos receberam três sessões de ETCC anódica, sendo uma sessão no DLPFC esquerdo; outra no córtex temporal esquerdo; e outra sessão com estimulação simulada. Cada condição foi separada por pelo menos 48 h. Em seus resultados, a análise de Stroop e o Digit Span não revelaram nenhuma diferença significativa entre as três condições; apesar disso, os autores afirmam que o principal achado foi um aprimoramento da tarefa de memória de reconhecimento visual após ETCC anódica no DLPFC e córtex temporal esquerdos quando comparado com a estimulação simulada. E Suemoto et al. (2014) aplicaram seis sessões de ETCC anódica no DLPFC esquerdo comparada com estimulação placebo e concluíram que a modulação não foi eficaz para reduzir a apatia em pacientes idosos com DA moderada, pois não apresentou efeito sobre desfechos secundários, incluindo sintomas depressivos, neuropsiquiátricos, sobrecarga do cuidador, desempenho cognitivo global, e subitens ADAS-Cog (P> 0,40 para todas as variáveis). No entanto, os autores afirmam que a ETCC provou ser uma técnica segura a ser aplicada repetidamente nesta amostra.

### 6.7 Efeitos da EMT na função cognitiva

No estudo de Ahmed et al. (2012), foram aplicadas 5 sessões de EMT de alta frequência e baixa frequência comparadas com placebo sobre o DLPFC bilateral, e foi verificado que o grupo de tratamento de 20 Hz tendeu a melhorar mais do que o grupo de 1 Hz em todas as escalas nos quatro momentos da avaliação. Além disso, foi possível observar que no grupo de tratamento de 20 Hz, pacientes com demência leve / moderada melhoraram significativamente em todas as escalas de classificação, enquanto não ocorreu tal melhoria nos casos de demência grave. Anderkova et al. (2015) por meio da um protocolo de aplicação única de EMT de 10 Hz em cada grupo (grupo 1: giro frontal inferior D, grupo 2: giro temporal superior D, e grupo 3:

vértice - controle), obtiveram como resultado que a estimulação do giro frontal inferior induziu melhora no no TMT-A (p = 0,012) e no TMT-B (p = 0,007) e em conclusão, afirmaram que uma sessão de EMTr de alta frequência do giro temporal superior e giro temporal superior direito aumentou a atenção e a velocidade psicomotora em pacientes com MCI / DA. Eliasova et al. (2014) também utilizaram o giro frontal inferior como alvo cortical e o vértice como controle, aplicando uma sessão única de EMT de 10 Hz e puderam verificar que a estimulação aplicada sobre o giro frontal inferior induziu melhora significativa no TMT parte A (p = 0,037) e no TMT parte B (p = 0,049), enquanto a estimulação aplicada sobre o vértice não induziu alterações significativas em nenhum dos testes usados. Os autores concluíram afirmando que a estimulação correta com giro frontal inferior pode induzir efeitos positivos na atenção e na velocidade cognitiva em pacientes com DA. Bentwich et al. (2011) utilizaram EMT de 10 Hz durante 6 semanas estimulando o dlPFC bilateralmente, as áreas de Broca e Wernicke e o córtex parietal de associação somatossensorial bilateralmente e utilizaram o ADAS-Cog como instrumento de avaliação que evidenciou uma melhoria estatisticamente significativa demonstrada nos resultados após as 6 semanas de EMT e na avaliação a longo prazo (4,5 meses), em comparação com a avaliação pré-tratamento (P = 0,007 e 0,040, respectivamente), porém esse estudo apresentou como limitação, o fato de não ser controlado por placebo. Em um protocolo parecido com o de Bentwich et al. (2011), Rabey et al. (2013) realizaram uma pesquisa na qual também utilizaram o ADAS-Cog para avaliação dos efeitos da EMT e relataram que houve melhora representada pela pontuação do ADAS-cog no grupo de tratamento em comparação com o grupo placebo, quando avaliados após as 6 semanas de EMT e na avaliação a longo prazo (4,5 meses). Já Cotelli et al. (2008) realizou um experimento com EMT de 20 Hz sobre o DLPFC D e E em pacientes com DA em estágio leve ou moderada a grave, aplicando como instrumento de avaliação o picture naming (PN) task, e constataram em seus resultados que o desempenho da nomeação de objetos foi melhor durante a estimulação de ambos os DLPFC em comparação com a estimulação simulada, tanto para o grupo com DA leve (DLPFC esquerdo (P = 0,002) e direito (P = 0,002)), quanto para o grupo com DA moderada a grave (DLPFC esquerdo (P = 0,02) e direito (P = 0,005)). Wu et al. (2015) investigou os efeitos da EMT de 20 Hz sobre o DLPFC E em sujeitos com DA durante quatro semanas e puderam comprovar que a melhora no escore ADAS-Cog total após 4 semanas de tratamento foi significativamente maior no grupo de intervenção do que no grupo controlado por EMT simulada. E essa melhora também foi maior no grupo de intervenção para todas as

quatro pontuações da subescala ADAS-Cog: memória, linguagem, práxis construtivas e atenção. Zhao et al. (2017) também utilizaram a EMT de 20 Hz, porém aplicada sobre os alvos corticais das áreas P3 / P4 (parietal) e T5 / T6 (temporal posterior) durante 6 semanas em pacientes com DA leve e moderada, e obtiveram como resultados que a pontuação ADAS-cog nos indivíduos com DA leve no grupo de EMT ativa foi significativamente melhor em comparação com o grupo de EMT simulada. No entanto, para o grupo com DA moderada, a pontuação ADAS-cog no grupo de EMT ativa não apresentou melhora significativa em comparação com o grupo de EMT simulada, indicando que a EMT tem mais vantagens ao tratar os pacientes com DA leve.

Diferente dos estudos acima relatados, Alcalá-Lozano, realizou um estudo onde comparou o uso da EMT de 5Hz em dois grupos de acordo com a área de estimulação (grupo 1: DLPFC E; grupo 2: dlPFC bilateralmente, as áreas de Broca e Wernicke e o córtex parietal de associação somatossensorial bilateralmente) em pacientes com DA durante 3 semanas. Como resultado, não houve diferença significativa entre os grupos, apesar disso encontraram melhora clínica significativa na função cognitiva. Lee et al. (2016) também estimulou o DLPFC bilateralmente, as áreas de Broca e Wernicke e o córtex parietal de associação somatossensorial bilateralmente em pacientes com DA, porém utilizando EMT de 10 Hz durante duas semanas, e verificou-se que a comparação das alterações na pontuação ADAS-cog entre os grupos não revelou nenhuma diferença significativa, embora a melhora na pontuação ADAS-cog tenha sido muito maior no grupo de tratamento do que no grupo placebo. Assim como a pontuação média do MMSE também não apresentou diferenças estatisticamente significativas, no entanto houve melhora da pontuação em relação à linha de base, tanto a curto quanto a longo prazo. Koch et al. (2018) estimulou o Precuneus utilizando EMT de 20 Hz durante duas semanas em pacientes com DA e nenhum efeito significativo foi observado nas funções executivas, atenção ou cognição global dessess pacientes. Rutherford et al. (2015) realizaram um estudo onde aplicou EMT de 20 Hz sobre o DLPFC D e E por 4 semanas e concluíram que apesar de em média as pontuações ADAS-cog mostrarem melhora após o tratamento real em comparação com as do tratamento simulado, essas alterações não foram estatisticamente significativas. E por fim, Cotelli et al. (2011) também investigaram os efeitos da EMT de 20 Hz na função cognitiva de pacientes com DA, por meio da estimulação do DLPFC, porém não conseguiu obter nenhuma diferença significativa para as habilidades de linguagem e funções cognitivas.

### 6.8 Efeitos da ETCC na capacidade funcional

Apenas um artigo foi encontrado utilizando a ETCC como terapia em pacientes com DA para investigação dos efeitos desta na capacidade funcional (Cotelli et al., 2014). Estes autores aplicaram a ETCC durante duas semanas sobre o dlPFC esquerdo, no entanto nenhum efeito da ETCC foi detectado por meio da avaliação com as escalas funcionais.

### 6.9 Efeitos da EMT na capacidade funcional

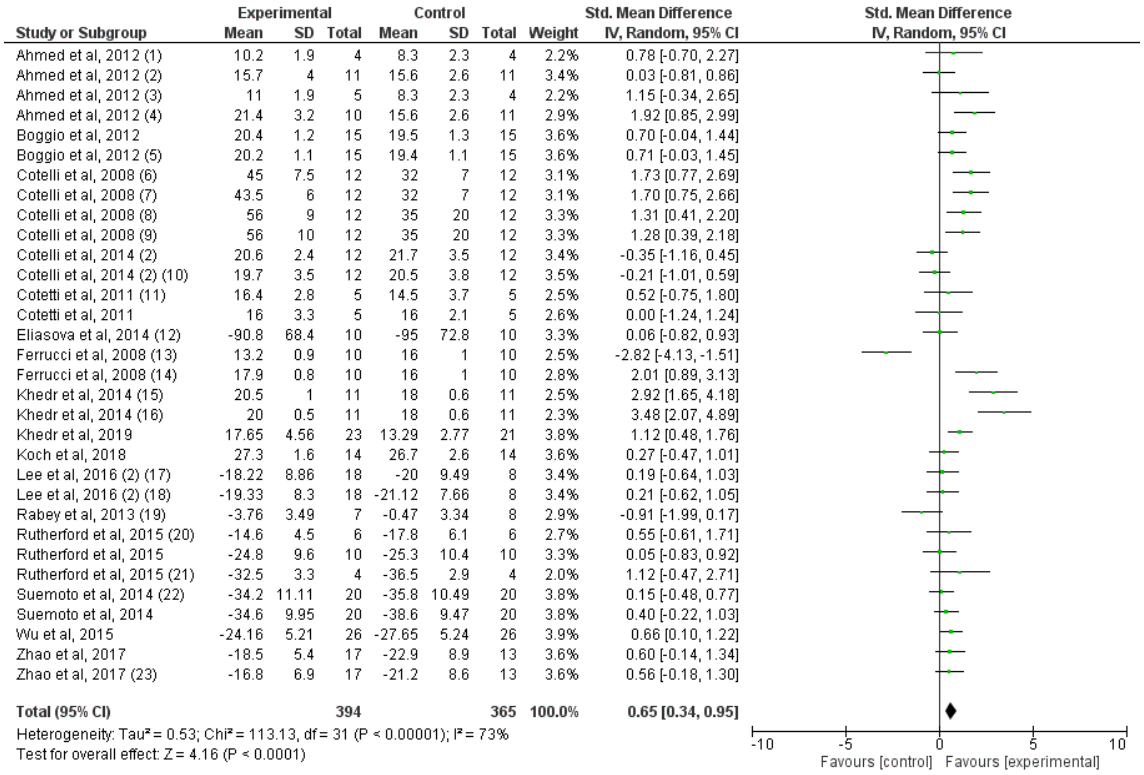
Ahmed et al. (2012) compararam os efeitos da EMT de 20 Hz versus 1 Hz na capacidade funcional estimulando o DLPFC bilateralmente e os resultados evidenciaram interações significativas, indicando que o grupo de tratamento de 20 Hz tendeu a melhorar mais do que o grupo de 1 Hz na classificação das escalas funcionais em todos os momentos da avaliação, portanto demonstrou-se que o uso da EMT de alta frequência poderia melhorar a capacidade de realização das atividades de vida diária em pacientes com DA leve a moderada. E Cotelli et al. (2011) aplicaram EMT de alta frequência (20 Hz) no DLPFC de 10 pacientes com DA, porém nenhuma diferença significativa foi encontrada para capacidade funcional ou atividades de vida diária. E Alcalá-lozano et al. (2017) investigaram os efeitos da EMT de 5 Hz sobre o dlPFC bilateralmente, as áreas de Broca e Wernicke e o córtex parietal de associação somatossensorial bilateralmente de pacientes com DA e avaliaram a capacidade funcional através do living Activities in Dementia (IDDD), concluindo que não foram encontramos diferenças significativas entre o grupo submetidos à EMT ativa e o grupo que recebeu a estimulação simulada, porém os autores afirmam ter encontrado melhora clínica significativa nesse desfecho e que esse efeito foi mantido no acompanhamento após uma semana sem tratamento.

### 6.10 Metanálise

#### 6.10.1 Função cognitiva

Todos os estudos da revisão que apresentaram os valores de média e desvio-padrão para o grupo experimental e para o grupo controle foram incluídos na metanálise. A função cognitiva foi apresentada como desfecho em todos eles, porém a mesma foi medida por instrumentos diferentes. Os estudos de Ahmed et al. (2012), Boggio et al. (2012), Cotelli et al. (2011), Cotelli et al. (2014), Khedr et al. (2014), Khedr et al. (2019) e Koch et al. (2018) utilizaram o MEEM. O ADAS-Cog foi utilizado como instrumento de avaliação nos estudos de Lee et al. (2016), Rabey et al. (2013), Rutherford et al. (2015), Suemoto et al. (2014), Wu et al. (2015) e Zhao et al. (2017). Já Ferrucci et al. (2008) utilizaram o WRT, enquanto Eliasova et al. (2014) aplicaram o TMT e Cotelli et al. (2008) utilizaram o PN Task.

A primeira metanálise feita incluiu todos os estudos mencionados acima. Essa metanálise apontou que houve diferença significativa entre o grupo que realizou intervenção (ETCC ou EMT) e o grupo controle (diferença média padronizada= 0,65; 95% IC 0,34 a 0,95; $P < 0,0001$) (**Figura 3**).




Footnotes
(1) 1 Hz/Severe
(2) 1 Hz/Mild to moderate
(3) 20 Hz/Severe
(4) 20 Hz/Mild to moderate
(5) Follow-up (4 weeks late)
(6) R DLPFC/Moderate to Severe
(7) L DLPFC/Moderate to Severe
(8) R DLPFC/Mild
(9) L DLFFC/Mild
(10) Follow-up (3 months)
(11) Follow-up(8 week after the end of the treatment)
(12) TMS - 10 Hz
(13) c tDCS
(14) a tDCS
(15) c tDCS
(16) a tDCS
(17) Follow-up: 6 weeks after treatment / TMS - 10 Hz
(18) TMS - 10 Hz
(19) TMS - 10 Hz
(20) Early stage patients
(21) Advanced stage patients
(22) Follow-up (after one week without intervention)
(23) Follow-up (6 weeks after treatment)

**Figura 3**. Comparação intervenção (ETCC/EMT) versus controle para o desfecho função cognitiva.

Foi realizada uma meta-análise de seis estudos que utilizaram a ETCC como intervenção para o desfecho função cognitiva na DA, nos quais esse desfecho foi avaliado por meio de instrumentos distintos. A qualidade da evidência para esse desfecho foi considerada como muito baixa e apontou para o fato de que a ETCC não teve maior efeito do que o placebo sobre a função cognitiva na DA (diferença média padronizada= 0,69; 95% IC 0,00 a 1,38; p = 0,05)

(**Figura 4**). Também para 10 estudos que aplicaram a EMT na DA foi realizada uma metanálise para avaliação do desfecho função cognitiva, o qual também foi mensurado por meio de escalas diferentes. Encontramos evidências de baixa certeza de que a EMT exerceu maior efeito do que o placebo sobre a função cognitiva em paciente com DA (diferença média padronizada= 0,63; 95% IC 0,34 a 0,91; p < 0,0001) (**Figura 5**).

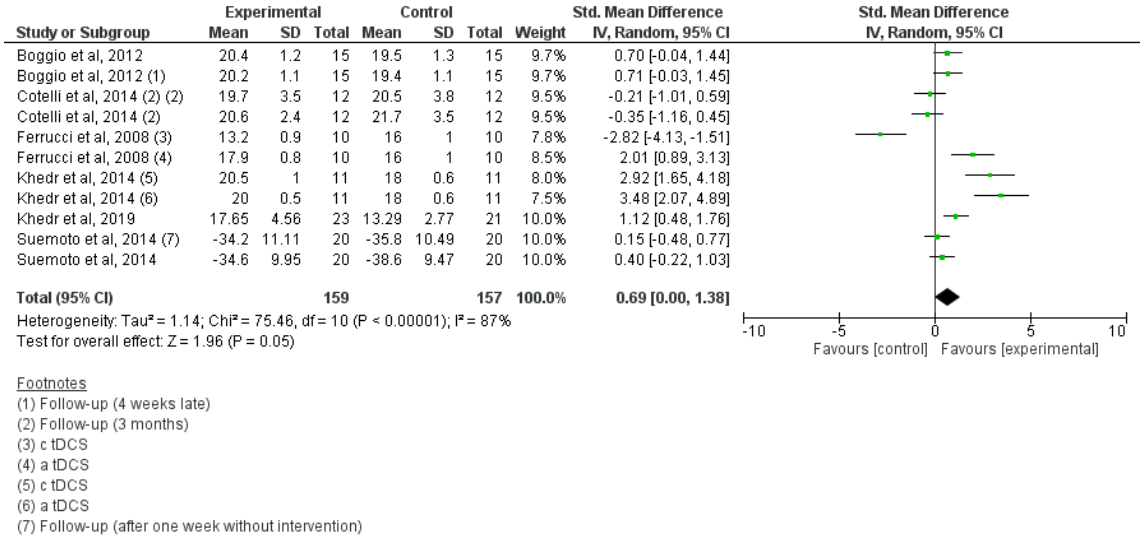
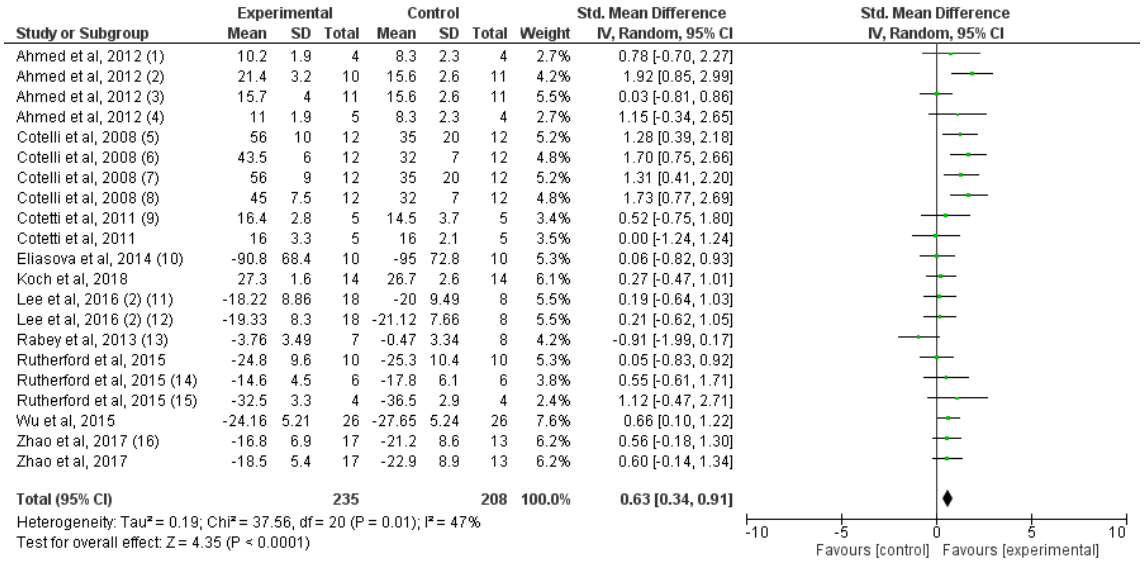



**Figura 4**. Comparação intervenção versus controle para o desfecho função cognitiva nos estudos que aplicaram a ETCC.




Footnotes
(1) 1 Hz/Severe
(2) 20 Hz/Mild to moderate
(3) 1 Hz/Mild to moderate
(4) 20 Hz/Severe
(5) L DLFFC/Mild
(6) L DLPFC/Moderate to Severe
(7) R DLPFC/Mild
(8) R DLPFC/Moderate to Severe
(9) Follow-up(8 week after the end of the treatment)
(10) TMS - 10 Hz
(11) Follow-up: 6 weeks after treatment / TMS - 10 Hz
(12) TMS - 10 Hz
(13) TMS - 10 Hz
(14) Early stage patients
(15) Advanced stage patients
(16) Follow-up (6 weeks after treatment)

**Figura 5**. Comparação intervenção versus controle para o desfecho função cognitiva nos estudos que aplicaram a EMT.

### 6.10.2 Capacidade Funcional e desempenho nas AVD's

Para o desfecho capacidade funcional e desempenho nas AVD's foi realizada uma metanálise que incluiu todos os estudos que contemplaram esse desfecho utilizando ETCC ou EMT como técnica de intervenção (Ahmed et al., 2012; Cotelli et al., 2011 e Cotelli et al., 2014). Essa metanálise apontou que não houve diferença significativa entre o grupo que realizou intervenção (ETCC ou EMT) e o grupo controle (diferença média padronizada = 0,15; 95% IC -0,64 a 0,93; P = 0,71) (**Figura 6**). Dentre os estudos incluídos nesta análise, apenas um aplicou a ETCC (Cotelli et al., 2014), portanto foi realizada outra metanálise para o desfecho capacidade funcional e desempenho nas AVD's apenas com os estudos que utilizaram a EMT, porém mesmo assim, não foi obtida significativa (diferença média padronizada = 0,22; 95% IC -1,42 a 1,87; P = 0,79) (**Figura 7**)

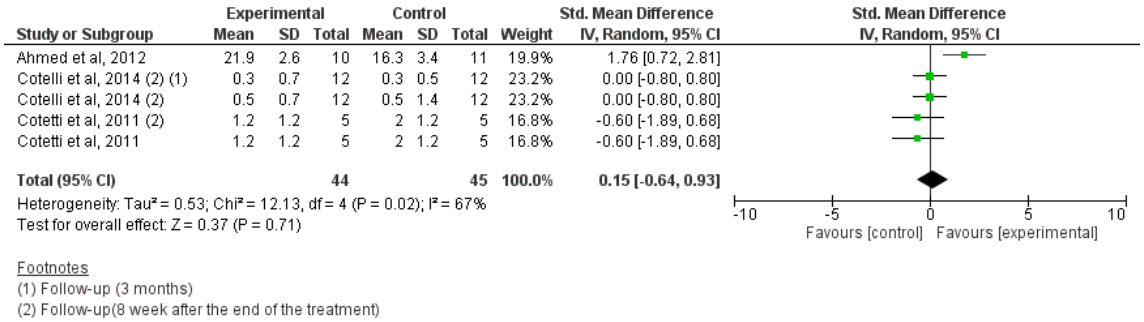



**Figura 6.** Comparação intervenção versus controle para o desfecho capacidade funcional e desempenho nas AVD's nos estudos que aplicaram a ETCC ou EMT.

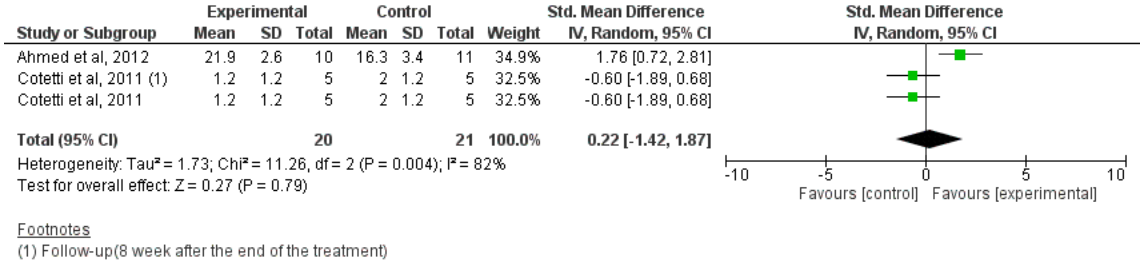



**Figura 7.** Comparação intervenção versus controle para o desfecho capacidade funcional e desempenho nas AVD's nos estudos que aplicaram a EMT.

### 6.10.3 Análise de subgrupo

Para o desfecho função cognitiva, nos estudos que utilizaram ETCC, foram realizadas três análises de subgrupo (tipo de estimulação, tempo de avaliação e local de estimulação).

A análise de subgrupo feita para o tipo de estimulação reuniu estudos que empregaram ETCC anódica (Boggio et al., 2012; Cotelli et al., 2014; Ferrucci et al., 2008; Khedr et al., 2014; Khedr et al., 2019; e Suemoto et al., 2014) e ETCC catódica (Ferrucci et al., 2008; e Khedr et al., 2014). A partir dos resultados dessa análise, observou-se significância estatística para o grupo experimental para os estudos que investigaram a aplicação de ETCC anódica (ETCC anódica: diferença média padronizada = 0,76; 95% IC 0,20 a 1,31; P = 0,008; $I^2$ = 78%), porém para os estudos que utilizaram a ETCC catódica nenhuma diferença significativa entre os grupos foi encontrada (ETCC catódica: diferença média padronizada = 0,05; 95% IC -5,57 a

5,67; P = 0,99; $I^2$ = 97%). Entre os grupos, não houve diferença significativa (P = 0,05; $I^2$ = 87%) (**Figura 8**).

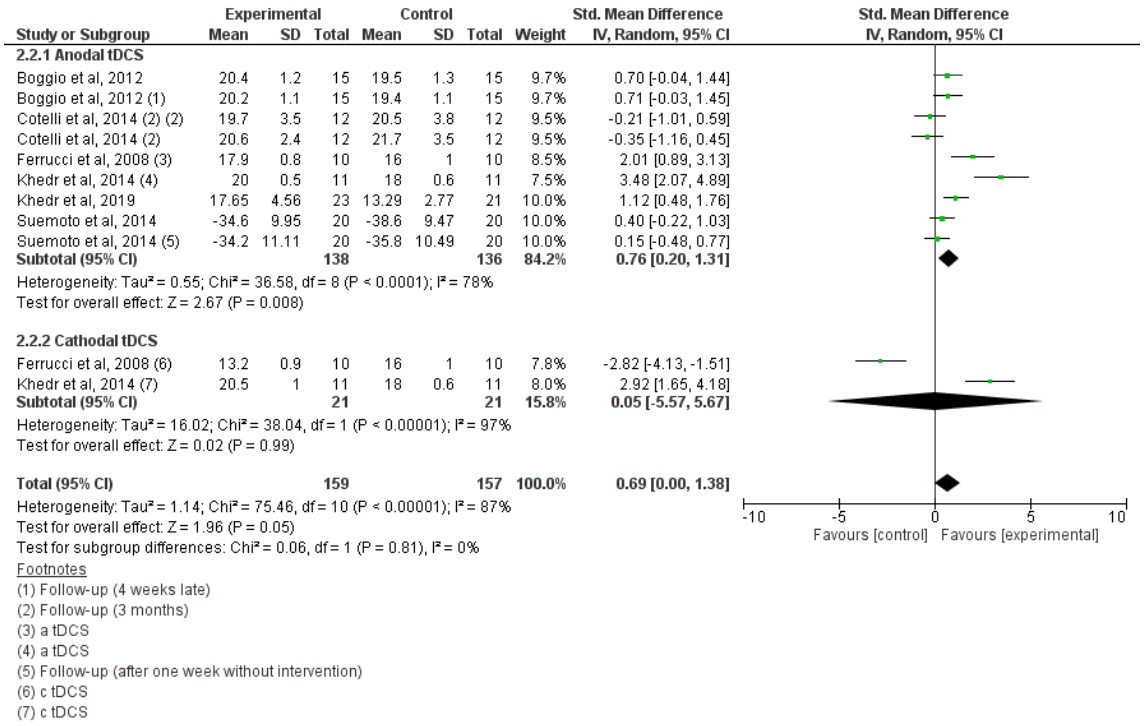



**Figura 8.** Análise de acordo com a polaridade da ETCC para o desfecho função cognitiva.

No que concerne ao tempo de avaliação foram formados dois subgrupos: um reunindo resultados imediatos (Boggio et al., 2012; Cotelli et al., 2014; Ferrucci et al., 2008; Khedr et al., 2014; Khedr et al., 2019; e Suemoto et al., 2014); e outro com resultados a médio/longo prazo (Boggio et al., 2012; Cotelli et al., 2014 e Suemoto et al., 2014). A partir da análise, foi observado que não houve diferença significativa em nenhum dos grupos (Resultados imediatos: diferença média padronizada = 0,90; 95% IC -0,09 a 1,89; P = 0,07; $I^2$ = 90%; resultados a médio/longo prazo: diferença média padronizada = 0,22; 95% IC -0,27 a 0,71; P = 0,37; $I^2$ = 29%). Entre os grupos, não houve diferença significativa (P = 0,05; $I^2$ = 87%) (**Figura 9**).

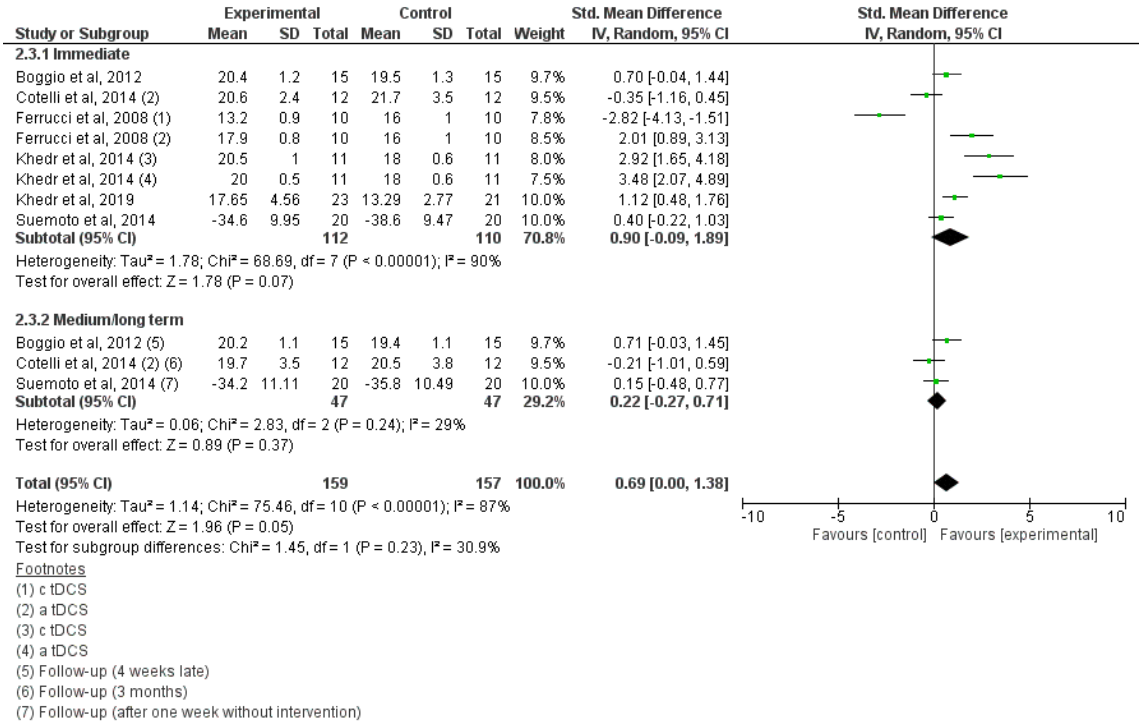



**Figura 9.** Análise de acordo com o tempo de avaliação dos resultados após aplicação da ETCC para o desfecho função cognitiva.

Entre os estudos incluídos houve diferenças também com relação ao local de estimulação da ETCC, sendo feitos três subgrupos, um reuniu estudos que aplicaram a ETCC sobre o lobo temporal bilateral (Boggio et al., 2012; Ferrucci et al., 2008); outro reuniu estudos que citaram como local de estimulação a região temporoparietal bilateral (Khedr et al., 2019); e o último grupo reuniu estudos que usaram o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo como local a ser estimulado (Cotelli et al., 2014; Khedr et al., 2014 e Suemoto et al., 2014). Não foi encontrada diferença significativa na análise dos estudos que estimularam o Lobo temporal bilateral: diferença média padronizada = 0,20; 95% IC -1,32 a 1,73; P = 0,79; $I^2$ = 91%; e o DLPFC esquerdo: diferença média padronizada = 0,92; 95% IC -0,05 a 1,88; P = 0,06; $I^2$ = 87%. Apenas um estudo aplicou a ETCC sobre a região temporoparietal bilateral: diferença média padronizada = 1,12; 05% IC 0,48 a 1,76; P = 0,006. Entre os grupos, não houve diferença significativa (P = 0,05; $I^2$ = 87%) (**Figura 10**).

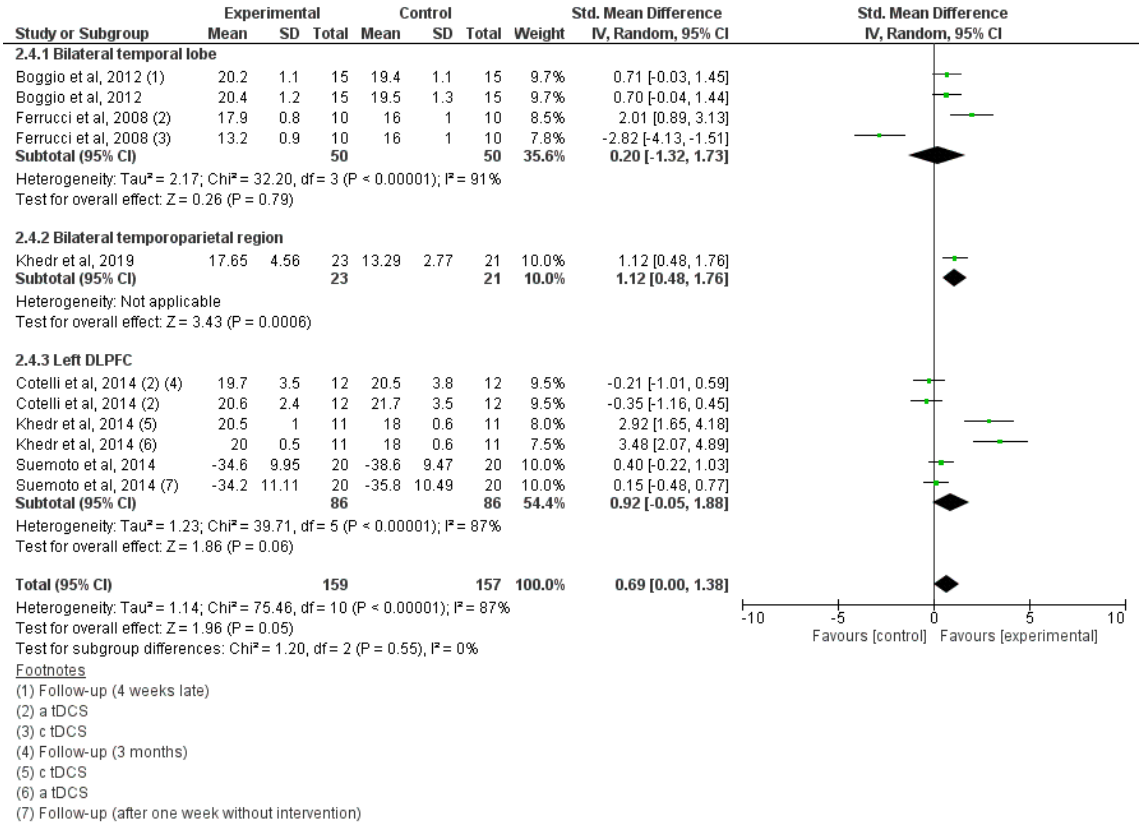



**Figura 10.** Análise de acordo com o local de aplicação da ETCC para o desfecho função cognitiva.

Nos estudos que utilizaram EMT, foi possível a realização de quatro análises de subgrupo para o desfecho função cognitiva. Alguns estudos aplicaram a EMT em pacientes com DA, cujo estágio da doença variou, portanto foi possível fazer uma análise de subgrupo quanto ao estágio da DA, onde foram feitos dois subgrupos, onde um subgrupo reuniu estudos que avaliaram os efeitos da EMT em idosos com DA leve/moderada (Ahmed et al., 2012; Cotelli et al., 2011; Cotelli et al., 2008; Eliasova et al., 2014; Koch et al., 2018; Lee et al., 2016; Rabey et al., 2013; Rutherford et al., 2015; Wu et al., 2015 e Zhao et al., 2017). E outro subgrupo que reuniu estudos que avaliaram os efeitos da EMT em idosos com DA severa (Ahmed et al., 2012; Cotelli et al., 2008 e Rutherford et al., 2015). Esta análise verificou que houve significância estatística para o grupo experimental em ambos os subgrupos (DA leve/moderada: diferença média padronizada = 0,47; 95% IC 0,18 a 0,75; P = 0,001; $I^2$ = 40%; DA severa: diferença média padronizada = 1,45; 95% IC 0,92 a 1,00; P = 0,00001; ; $I^2$ = 0%). Verificou-se diferença significativa entre os grupos (P < 0,0001; $I^2$ = 47%) (**Figura 11**).

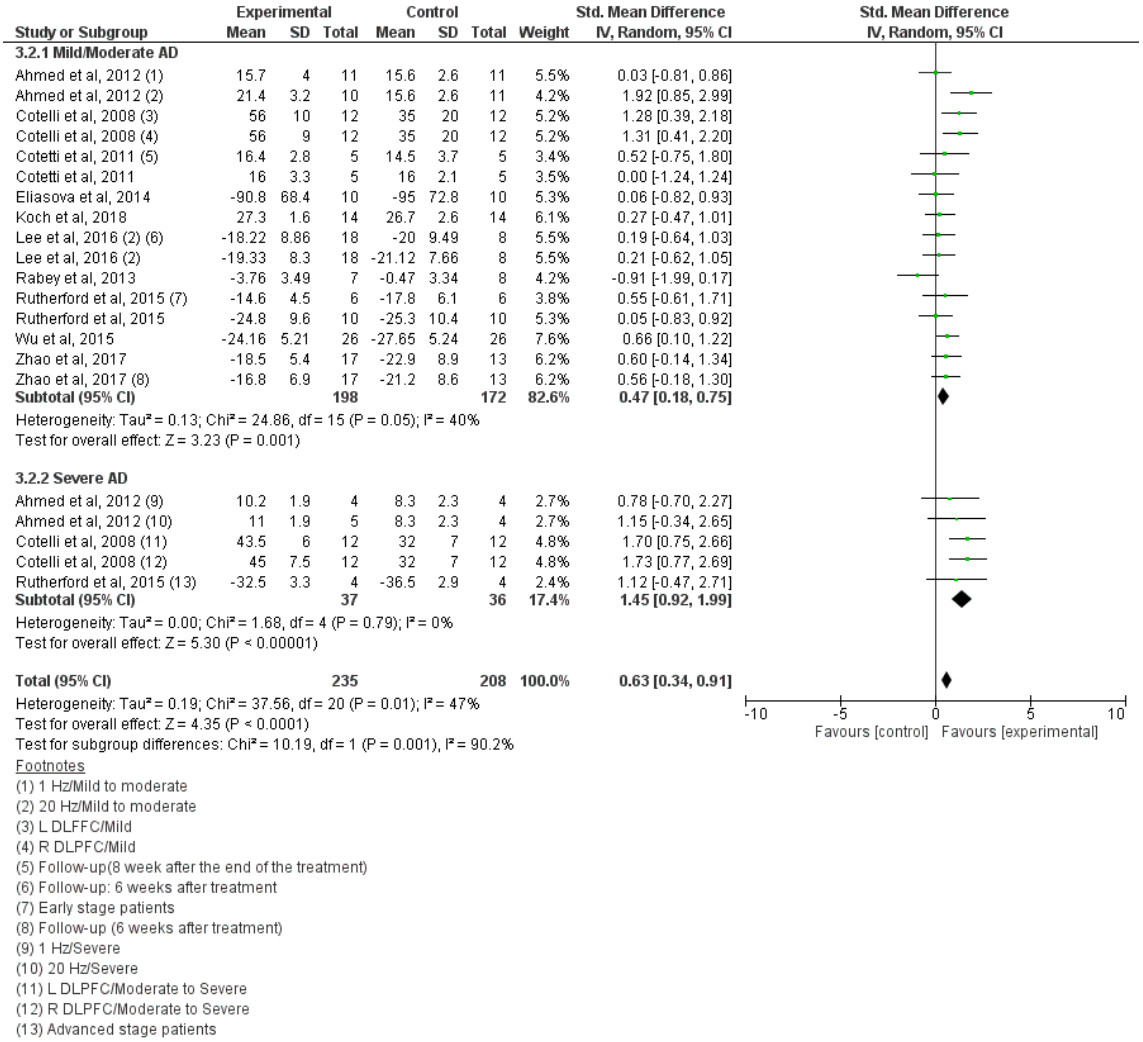



**Figura 11.** Análise de acordo com o estágio da DA nos estudos que aplicaram a ETM para o desfecho função cognitiva.

Entre os estudos que aplicaram a EMT houve variação da frequência de EMT utilizada e foram feitos três subgrupos de acordo com a frequência, 1 Hz (Ahmed et al., 2012); 10 Hz (Eliasova et al., 2014; Lee et al., 2016 e Rabey et al., 2013); e 20 Hz (Ahmed et al., 2012; Cotelli et al., 2011; Cotelli et al., 2008; Koch et al., 2018; Rutherford et al., 2015; Wu et al., 2015 e Zhao et al., 2017). De acordo com essa análise foi possível encontrar significância estatística favorável à EMT para os estudos que utilizaram frequência de EMT de 20 Hz (20Hz: diferença média padronizada = 0,86; 95% IC 0,56 a 1,16; P < 0,00001; $I^2$ = 35%). Já para os subgrupos que avaliaram frequências de 1 Hz e 10 Hz, nenhuma diferença significativa foi

encontrada (1 Hz: diferença média padronizada = 0,21; 95% IC -0,52 a 0,94; P = 0,57; $I^2$ = 0% / 10 Hz: diferença média padronizada = -0,03; 95% IC -0,49 a 0,43; P = 0,91; $I^2$ = 5%). Uma diferença significativa entre os grupos também foi encontrada (P < 0,0001; $I^2$ = 47%) (**Figura 12**).

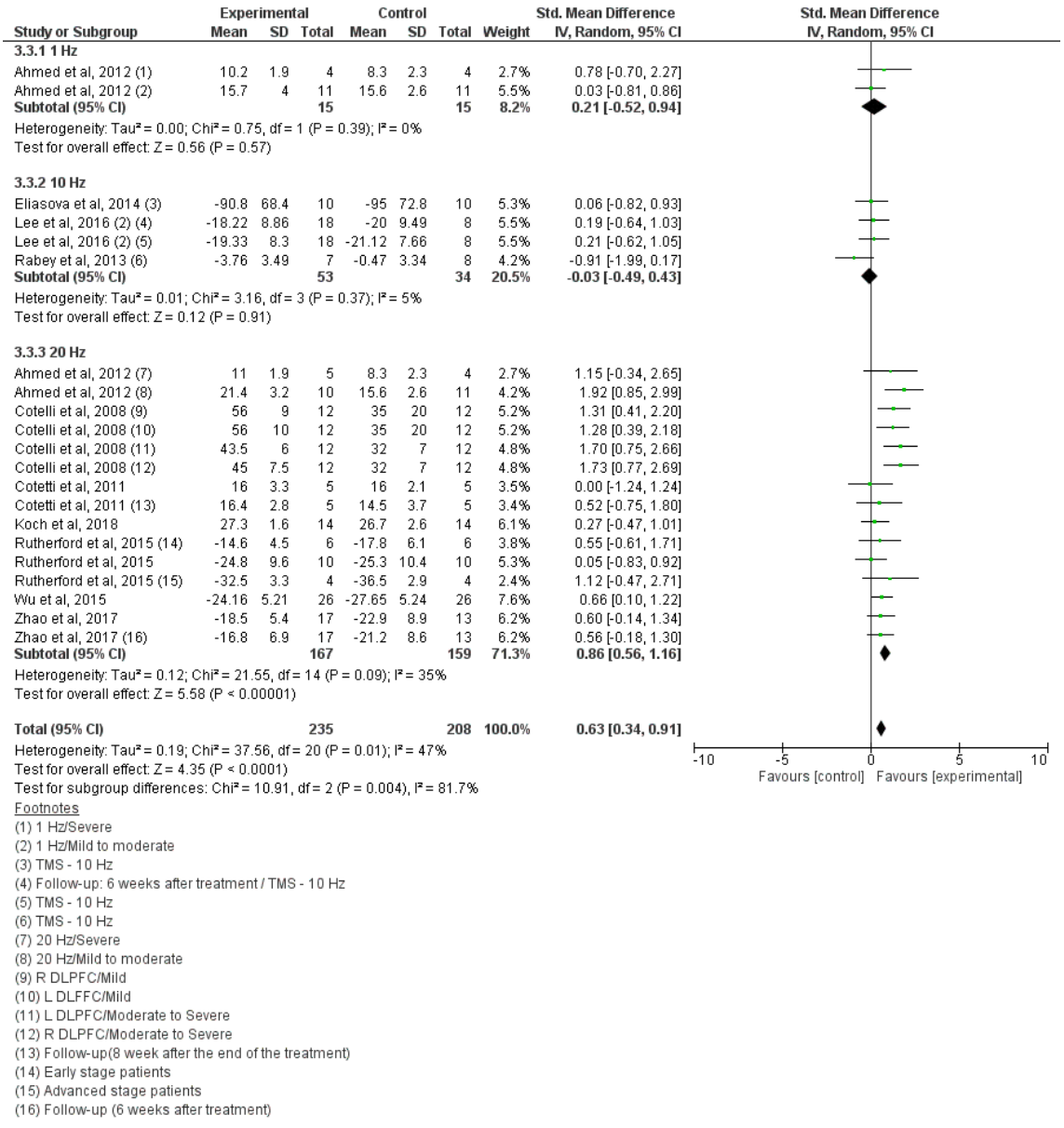



**Figura 12.** Análise de acordo com a frequência de EMT utilizada para o desfecho função cognitiva.

Para os estudos que utilizaram a EMT também foi realizada uma análise de subgrupo quanto ao tempo de avaliação e foram formados dois subgrupos: um reunindo resultados imediatos (Ahmed et al., 2012; Cotelli et al., 2011; Cotelli et al., 2008; Eliasova et al., 2014; Koch et al., 2018; Lee et al., 2016; Rabey et al., 2013; Rutherford et al., 2015; Wu et al., 2015 e Zhao et al., 2017). E outro subgrupo que avaliou os efeitos da EMT em médio/longo prazo (Cotelli et al., 2011; Lee et al., 2016 e e Zhao et al., 2017). A partir da análise, foi observado que houve diferença significativa para o grupo de resultados imediatos (diferença média padronizada = 0,67; 95% IC 0,34 a 1,00; P < 0,0001; $I^2$ = 53%), porém não ocorreu diferença estatisticamente significativa para o grupo com resultados a médio/longo prazo (diferença média padronizada = 0,42; 95% IC -0,09 a 0,92; P = 0,11; $I^2$ = 0%). Uma diferença significativa entre os grupos também foi encontrada (P < 0,0001; $I^2$ = 47%) (**Figura 13**).

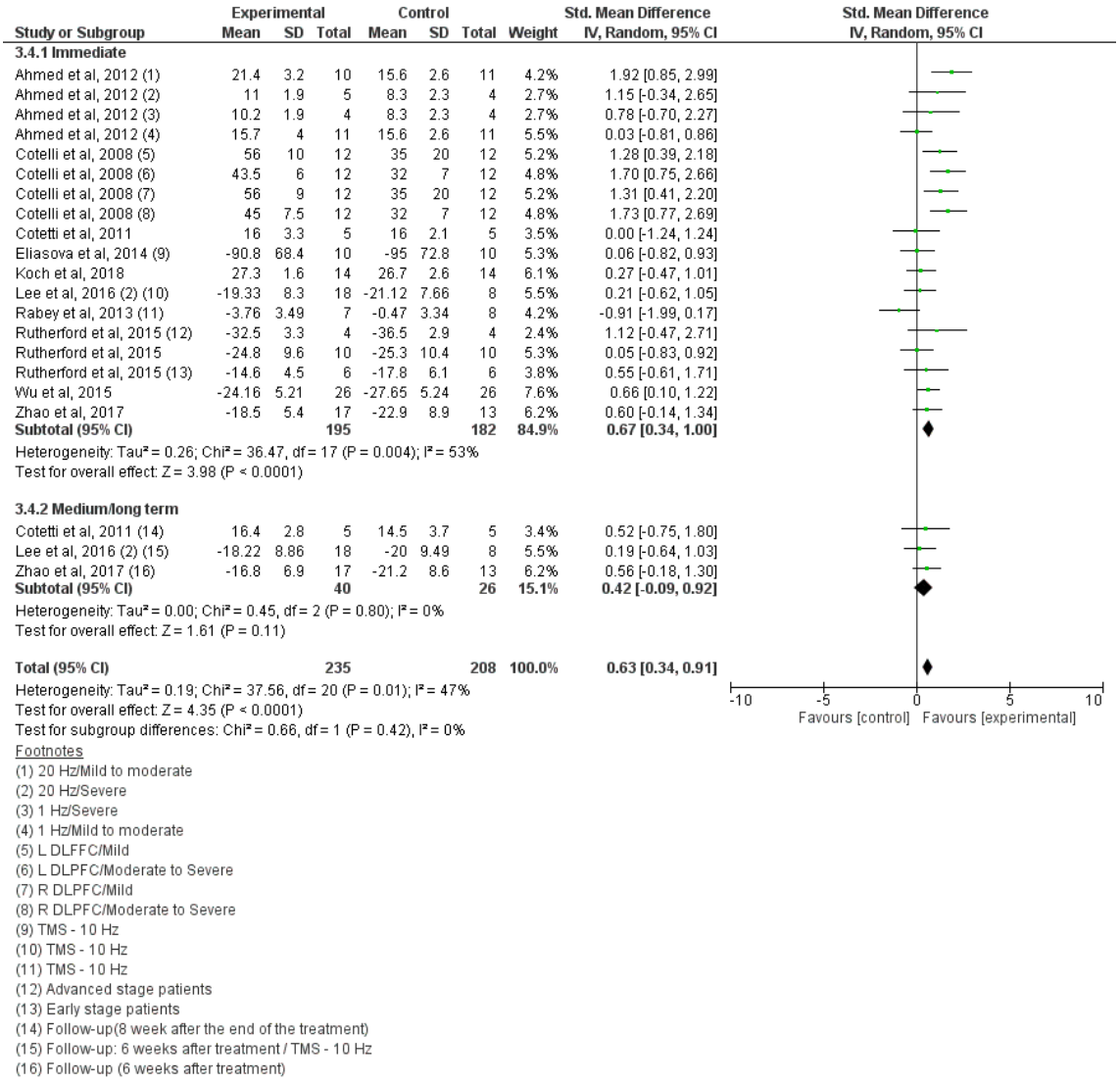



**Figura 13.** Análise de acordo com o tempo de avaliação dos resultados após aplicação da EMT para o desfecho função cognitiva.

O local de aplicação do estímulo também variou nos estudos que investigaram a EMT, portanto estes estudos foram divididos em seis subgrupos: Precuneus; giro frontal inferior; córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo; córtex pré-frontal dorsolateral bilateral; córtex pré-frontal dorsolateral bilateral, área de Broca e área de Wernicke; e córtex parietal e temporal posterior. Mediante análise, não foi encontrada diferença significativa na análise do subgrupo DLPFC bilateral, área de Broca e área de Wernicke (Diferença média padronizada = -0,09; 95% IC -0,74 a 0,57; P = 0,79; $I^2$ = 36%). Os resultados apresentaram diferença significativa para os subgrupos: DLPFC bilateral: diferença média padronizada = 0,94; 95% IC 0,54 a 1,34; P <

0,00001, $I^2$ = 43%; e córtex parietal e temporal posterior: diferença média padronizada = 0,58; 95% IC 0,06 a 1,10; P = 0,03; $I^2$ = 0%. Para os subgrupos Precuneus: diferença média padronizada = 0,27; 95% IC -0,47 a 1,0; P = 0,48; Giro frontal inferior: diferença média padronizada = 0,06; 05% IC -0,82 a 0,93; P = 0,90; DLPFC esquerdo: diferença média padronizada = 0,66; 95% IC 0,10 a 1,22; P = 0,02, só foi possível a análise de um artigo. Uma diferença significativa entre os grupos também foi encontrada (P < 0,0001; $I^2$ = 47%) (**Figura 14**).

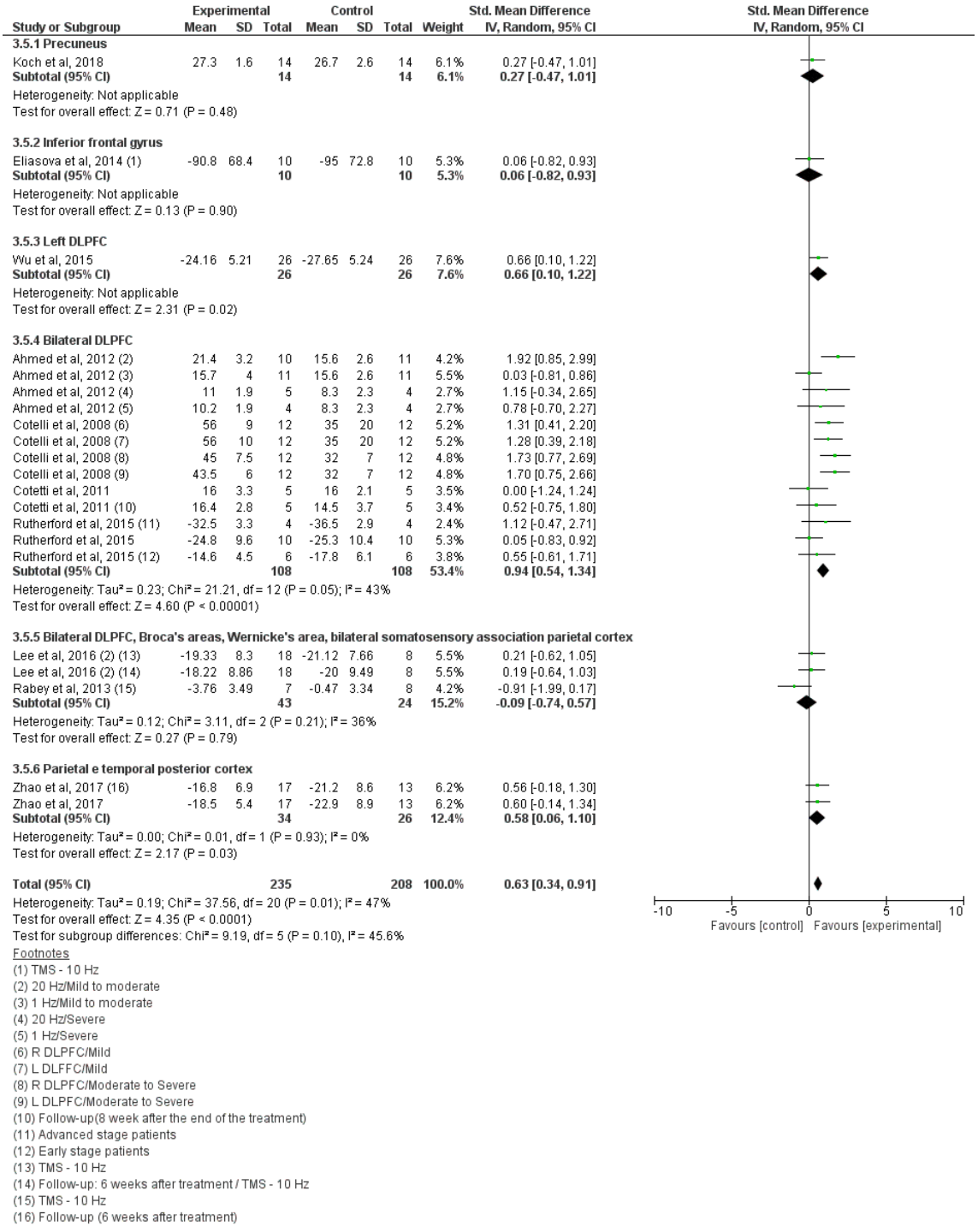



**Figura 14.** Análise de acordo com o local de aplicação da EMT para o desfecho função cognitiva.

### 6.10.4 Análise de Sensibilidade

As análises de sensibilidade foram realizadas excluindo os estudos categorizados como risco de viés alto ou incerto em pelo menos um dos seguintes domínios: sigilo de alocação, cegamento de avaliadores e randomização. Os estudos categorizados como baixo risco de viés nesses domínios (Khedr et al., 2014; Khedr et al., 2019 e Suemoto et al., 2014) (3 estudos; x participantes). Os três estudos utilizaram ETCC como técnica de intervenção, nenhum estudo que utilizou EMT pôde ser incluído na análise de sensibilidade. O efeito da ETCC foi significativo (diferença média padronizada = 1,45; 95% IC 0,44 a 2,46; P = 0,005; $I^2$ = 87%).

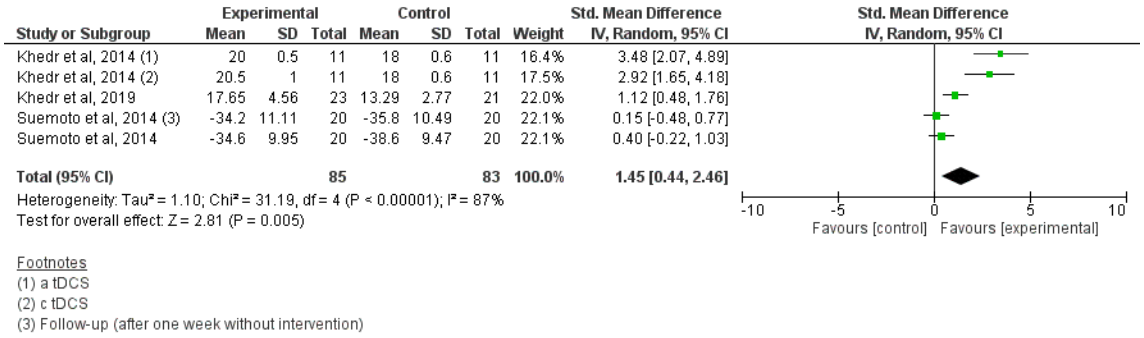



**Figura 15**. Função cognitiva – Análise de sensibilidade por sigilo de alocação, cegamento dos avaliadores e randomização.

### 6.11 Qualidade da evidência pelo método GRADE

As **tabelas 3 e 4** ilustram as evidências encontradas nessa revisão para as técnicas de ETCC e EMT, respectivamente, e fornecem a qualidade dessa evidência considerando oito aspectos sugeridos pelo "Grading of Recomendations, Assessment, Developing and Evaluation" – GRADE.

Para os estudos que utilizaram ETCC como terapia de intervenção, o GRADE foi aplicado para os desfechos função cognitiva e capacidade funcional e desempenho nas AVD's, na busca não foi encontrado nenhum estudo o desfecho memória. O desfecho de função cognitiva foi avaliado pelos testes Mini Exame do Estado Mental - MEEM, Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Section - ADAS-Cog e Alzheimer 's Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change - ADCS-CGIC, Trail Making Test - TMT, Word

Recognition Task - WRT e Picture Naming Task - (PN) Task, e o risco assumido para o grupo experimental, ou seja, a média que esse grupo alcançou depois de realizar a terapia foi de 0,69; IC 0,00 a 1,38. No entanto, a qualidade da evidência para esse desfecho foi considerada como muito baixa, pois a avaliação de risco de viés foi considerada grave, devido alguns domínios apresentarem risco alto ou incerto; e também foi apontada inconsistência e evidência indireta, sendo considerada muita grave e grave, respectivamente. Quanto ao desfecho capacidade funcional e desempenho nas AVD's, apenas um ensaio clínico avaliou o mesmo, por meio das escalas Activities of daily living (ADL); Instrumental activities of daily living (IADL), e o o risco assumido foi de 0,00; IC -0,57 a 0.57. Este artigo obteve julgamento do domínio risco de viés considerado muito grave e a qualidade da evidência para o desfecho em questão foi considerada baixa.

O GRADE também foi aplicado para os desfechos função cognitiva e capacidade funcional e desempenho nas AVD's nos estudos que investigaram a EMT como terapia de intervenção, pois também não foram encontrados estudos que apresentassem memória como desfecho. No que diz respeito ao desfecho função cognitiva, o grupo experimental assumiu um risco de 0,63, IC 0,34 a 0,91. A qualidade da evidência para esse desfecho foi considerada como muito baixa, pois o domínio risco de viés foi considerado muito grave, enquanto o domínio evidência indireta foi considerado grave. E para o desfecho capacidade funcional e desempenho nas AVD's, foi obtida como risco para o grupo experimental a média de 0,22; IC -1,42 a 1,87 e a qualidade da evidência para esse desfecho também foi considerada muito baixa por ser considerado grave para os domínios risco de viés e evidência indireta; e muito grave para o domínio inconsistência.

**Tabela 3.** Síntese dos resultados dos desfechos para estudos com ETCC.

**ETCC para o tratamento do declínio cognitivo na DA**

**Pacientes/população:** Indivíduos com DA
**Intervenção:** ETCC
**Comparação:** ETCC placebo

| Certainty assessment | | | | | | | № de pacientes | | Efeito | | Certainty | Importância |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | ETCC | ETCC placebo | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| **Função cognitiva** | | | | | | | | | | | | |
| 6 | ensaios clínicos randomizados | grave [a] | muito grave [b] | grave [c] | não grave | nenhum | 159 | 157 | - | SMD **0.69 SD mais alto** (0 para 1.38 mais alto) | ⊕◯◯◯ MUITO BAIXA | CRÍTICO |
| **Capacidade funcional e desempenho nas AVD's** | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave [d] | não grave | não grave | não grave | viés de publicação altamente suspeito [e] | 24 | 24 | - | SMD **0 SD** (0.57 menor para 0.57 mais alto) | ⊕◯◯◯ MUITO BAIXA | IMPORTANTE |

**CI:** Confidence interval; **SMD:** Standardised mean difference
Explanations
a. Metade dos artigos apresentam risco de viés alto ou incerto para sigilo de alocação e randomização
b. Há presença de heterogeneidade alta nos resultados dos estudos, indicando diferentes direções de efeitos, além de baixa sobreposição dos intervalos de confiança.
c. Existem diferenças entre os estudos no que diz respeito às áreas corticais estimuladas, tempo de estimulação e duração das sessões de estimulação.
d. O artigo incluído apresenta alto risco de viés para sigilo de alocação e randomização.
e. Tamanho da amostra pequeno.

**Tabela 4.** Síntese dos resultados dos desfechos para estudos com EMT.

**EMT para o tratamento da função cognitiva na DA**

**Pacientes/população:** Indivíduos com DA
**Intervenção:** EMT
**Comparação:** EMT placebo

| Certainty assessment | | | | | | | № de pacientes | | Efeito | | Certainty | Importância |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | EMT | EMT placebo | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| **Função cognitiva** | | | | | | | | | | | | |
| 10 | ensaios clínicos randomizados | muito grave [a] | não grave | grave [b] | não grave | nenhum | 235 | 208 | - | SMD **0.63 mais alto** (0.34 mais alto para 0.91 mais alto) | ⊕◯◯◯ MUITO BAIXA | CRÍTICO |
| **Capacidade funcional e desempenho nas AVD's** | | | | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | grave [c] | muito grave [d] | grave [e] | não grave | forte associação | 20 | 21 | - | SMD **0.22 mais alto** (1.42 menor para 1.87 mais alto) | ⊕◯◯◯ MUITO BAIXA | IMPORTANTE |

**CI:** Confidence interval; **SMD:** Standardised mean difference

Explanations
a. Nenhum dos artigos declara sigilo de alocação e a maioria não apresenta o método de randomização
b. Os estudos incluídos apresentam diferenças quanto à gravidade da DA nas amostras estudadas; aos locais de estimulação; à frequência de EMT aplicada; ào tempo de estimulação e à duração do tratamento.
c. Ambos artigos incluídos não apresentam sigilo de alocação e um deles não declara o método de randomização
d. Há presença de alta heterogeneidade entre os resultados dos estudos e não há sobreposição dos intervalos de confiança
e. Os dois artigos apresentaram diferença com relação ao número de sessões realizadas e tempo total de tratamento

## 7. DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática e metanálise apontam que não é possível afirmar que a técnica de ETCC tem potencial para promover melhoria da função cognitiva; já para a EMT, a metanálise sugere que o uso dessa intervenção apresenta efeitos promissores e benéficos no tratamento das alterações da função cognitiva relacionadas à DA, recomendando o uso da mesma. Com relação a capacidade funcional, os resultados sugerem que não há evidência científica para se recomendar a aplicação da ETCC e da EMT para a melhora da capacidade funcional em pacientes com DA.

Os protocolos de estimulação dos ensaios cuja intervenção adotada foi a ETCC, apresentaram pouca divergência no que se refere a polaridade e intensidade da corrente. A investigação dos efeitos da ETCC anódica ocorreu em todos os estudos incluídos, diferente da ETCC catódica que só foi abordada em dois estudos. Ocorreu pouca variação da intensidade de corrente aplicada, visto que todos os estudos utilizaram a ETCC com 2 mA, com exceção de um estudo que adotou 1,5 mA como intensidade de corrente. Já em relação aos locais que foram utilizados como alvos corticais para a aplicação da ETCC, assim como o número, duração e o tempo de aplicação total das sessões houve uma grande variabilidade entre os protocolos dos diversos artigos incluídos.

Os estudos que investigaram a EMT também apresentaram divergências quanto aos parâmetros adotados nos protocolos de intervenção. A frequência de EMT variou entre os artigos, no entanto predominou consideravelmente a EMT de alta frequência. O que mais chamou atenção em relação aos protocolos de estimulação dos estudos selecionados foi a grande variabilidade de alvos corticais para aplicação da EMT, incluindo a escolha de áreas corticais combinadas para realização da neuroestimulação, ao invés de um alvo único. Foi encontrada uma grande variabilidade quanto ao número total de sessões empregadas, assim como o tempo de estimulação por sessão e tempo total do protocolo de tratamento. Em uma revisão sistemática anterior, essa grande diversidade entre os parâmetros de estimulação também foi ressaltada como uma característica comum a todos os estudos com estimulação cerebral não-invasiva em um sentido geral, enfatizando que devido à variabilidade nos protocolos, os estudos são menos comparáveis, e é mais difícil avaliar as causas subjacentes dos resultados (Holczer et al., 2020).

Nossos resultados revelaram que além da grande variabilidade no local de estimulação nos estudos com ETCC, todos estimularam áreas isoladas (Boggio et al., 2012; Cotelli et al., 2014; Ferrucci et al., 2008; Khedr et al., 2014; Khedr et al., 2019; Suemoto et al., 2014). Um

ensaio controlado aplicou ETCC anódica sobre o DLPFC esquerdo e catódica sobre o DLPFC direito e após as sessões de ETCC, as pontuações de MMSE melhoraram no grupo ativo em comparação com o grupo placebo (Im et al., 2019). Lu et al. (2019) utilizaram ETCC posicionando o eletrodo anódico sobre o córtex temporal lateral esquerdo e verificaram que a cognição global medida por ADAS-Cog melhorou significativamente desde o início até a avaliação pós-intervenção e esses autores concluíram que a intervenção de 4 semanas de ETCC pôde melhorar a cognição global e a função de memória em indivíduos com DA. Outro estudo aplicou ETCC versus placebo, onde a estimulação anódica foi empregada sobre o lobo parietal inferior e os resultados sugeriram fortemente que a ETCC ativa para essa região demonstrou uma melhora significativa na nomeação de imagens durante o treinamento de nomeação de imagens, portanto concluiu-se que a ETCC foi eficaz no tratamento da DA e no reforço das redes corticais envolvidas na função cognitiva (Roncero et al., 2017).

Os estudos selecionados para esta revisão, que aplicaram a EMT, além de apresentarem variação quanto ao local a ser estimulado, também trouxeram variação da quantidade de áreas estimuladas por estudo, onde alguns estudos estimularam áreas isoladas (Eliasova et al., 2014; Koch et al., 2018; Wu et al., 2015), enquanto outros aplicaram a estimulação sobre áreas corticais combinadas (Ahmed et al., 2012; Cotelli et al., 2011; Cotelli et al., 2008; Lee et al., 2016; Rabey et al., 2013; Rutherford et al., 2015; Zhao et al., 2017). Um estudo randomizado controlado que empregou o uso da EMT estimulando o DLPFC direito em indivíduos com comprometimento cognitivo leve, apresentou como resultados evidências da eficácia da aplicação de EMT no tratamento de sintomas relacionados ao processamento cognitivo, afetivo e sensorial (Cui et al., 2019). Em ensaio clínico randomizado com EMT, foi aplicada a estimulação, primeiro sobre o DLPFC esquerdo e depois sobre o lobo temporal lateral esquerdo, podendo-se comprovar que as alterações de pontuação no ADAS-cog e MMSE foram signifcativas no grupo real, em comparação com o grupo placebo. Levando a conclusão que um tratamento de 4 semanas com alta frequência de EMT pode melhorar a função cognitiva e atenuar a agitação e apatia em pacientes com DA leve a moderada (Zhang et al., 2019).

A duração das sessões e o tempo de estimulação das correntes empregadas foi outro ponto divergente nos estudos desta revisão, onde as sessões de ETCC variaram de uma única sessão até dez sessões, e o tempo total de tratamento previsto no protocolo de estudo foi de um dia a duas semanas. Dentre os estudos que realizaram menos sessões, um apresentou melhora significativa da função cognitiva (Ferrucci et al., 2008); em contra-partida, dos estudos que realizaram tratamento mais longo, apenas Khedr et al. (2014) e Khedr et al. (2019) apresentaram resultados significativos na melhora da função cognitiva, os demais estudos que apresentaram

duração de tratamento mais longa não obtiveram resultados significativos. Esses resultados vão de encontro a estudos que utilizaram tempo de tratamentos mais longos e obtiveram resultados significativos favoráveis ao uso da ETCC no tratamento da função cognitiva (Im et al., 2019; Lu et al., 2019; Roncero et al., 2017). Para as sessões de EMT, houve variância de sessão única até 30 sessões realizadas ao longo do experimento, com tratamento total durando de um dia a seis semanas, sendo que os estudos que apresentaram sessão única não obtiveram melhora significativa da função cognitiva, enquanto dos dois estudos que apresentaram resultados significativos, um realizou cinco sessões de EMT (Ahmed et al., 2012) e o outro não explicitou o número de sessões e duração do tratamento (Cotelli et al., 2008). Alguns estudos de EMT apresentaram protocolos com duas a quatro semanas de estimulação e fornecera, evidências da eficácia da aplicação de EMT no tratamento de sintomas cognitivos (Cui et al., 2019; Zhang et al., 2019).

Diante de tais diferenças entre os protocolos existentes na literatura, deve-se ressaltar que ainda não está claro se os benefícios induzidos pela ETCC e EMT para a função cognitiva resultaram do envolvimento do alvo cortical específico e suas redes neurais conectadas, ou de uma facilitação mais generalizada da atividade cerebral devido à estimulação. Em face dessa incerteza deve-se considerar possíveis implicações nos resultados decorrentes de localização de alvos corticais realizados ainda por meio do sistema 10-20 do eletroencefalograma (EEG), na maioria dos estudos. Portanto, poderia ser mais eficaz a realização de estudos de modelagens específicos para avaliar o percurso da corrente elétrica gerada e de que forma ela poderia atingir os efeitos clínicos desejados. Além disso a realização de ressonância magnética poderia ser útil para avaliar individualmente a anatomia craniana de cada paciente, tirando o foco da função cognitiva e direcionando à individualidade de cada sujeito. Nesse sentido, Dmochowski et al. (2011) afirmaram que um modelo da cabeça baseado em ressonância magnética específico do paciente é utilizado para determinar as posições dos eletrodos e intensidades de corrente que otimizam o campo elétrico induzido em qualquer focalidade ou intensidade. Esses autores enfatizam a necessidade de estudos futuros que exponham os participantes a múltiplas intervenções "ativas" utilizando como alvo regiões diferentes do cérebro, e combinando avaliações clínicas com registros neurofisiológicos e de neuroimagem durante a intervenção para melhor compreensão dos mecanismos neurais subjacentes. De Witte et al. (2018), sinalizam que estudos futuros investigando os efeitos das posições dos eletrodos e modelagem individual podem fazer bem em combinar medidas comportamentais e simulações de intensidades de campo elétrico, e concluem que embora o sistema 10-20 EEG e a neuronavegação por guia de ressonância magnética tenham como objetivo um alvo cortical

específico, ambos os métodos resultam em montagens de eletrodos espacialmente distintas que podem levar a diferentes distribuições de campo elétrico induzidas pela neuroestimulação que podem afetar o resultado terapêutico.

O resultado da meta-ánálise do presente estudo para ensaios clínicos que utilizaram ETCC como técnica de intervenção para o tratamento da função cognitiva em sujeitos com DA, apontou que houve melhora geral desse desfecho, porém não foi verificada diferença significativa entre o grupo que realizou a intervenção e o grupo controle. Esses resultados são corroborados por estudos como o de Inagawa et al. (2018), que realizaram uma metanálise onde não encontraram nenhum efeito estatisticamente significativo da ETCC multissessão nas pontuações do MMSE, ADAS-Cog ou TMT em pacientes com demência ou comprometimento cognitivo leve. Como já mencionado, a falta de padronização de protolocos pode ter influência nesses resultados, o que também foi ressaltado em uma revisão sistemática, na qual os autores chegaram a conclusão de que o estabelecimento de técnicas não invasivas de estimulação cerebral como ferramentas diagnósticas e terapêuticas requer a investigação sistemática e completa de fatores diversos e protocolos utilizados (Freitas et al., 2011).

Apesar dos resultados dessas revisões sistemáticas e metanálise, em alguns ensaios clínicos randomizados foi observada melhora significativa da cognição global medida por instrumentos de avaliação cognitiva após a terapia com ETCC (Im et al., 2019; Lu et al., 2019). Da mesma forma, Roncero et al. (2017), em um estudo de prova de conceito, descobriram que a aplicação de ETCC para a área do lobo parietal inferior durante o treinamento de nomeação de imagens demonstrou uma melhora significativa na nomeação de imagens, sugerindo que a ETCC é eficaz na estimulação da doença parietal lóbulo e reforço das redes corticais envolvidas na função cognitiva. Um estudo pré-clínico também obteve resultados favoráveis a ETCC, afirmando que a intervenção precoce com a ETCC anódica melhorou a aprendizagem espacial e a memória nos camundongos transgênicos APP/PS1 aos 6 meses de idade. Dessa forma, os autores sugerem que a ETCC anódica é um meio eficaz de intervenção precoce na fase inicial da AD (Luo et al., 2020). No entanto, em outro estudo experimental com animais não foi possível verificar nenhuma diferença na melhoria de funções de memória e cognição, no entanto afirmaram que a ETCC induziu mudanças na plasticidade sináptica hipocampal no modelo DA (Kim et al., 2020).

A metanálise dos estudos que investigaram os efeitos da EMT comparada com placebo na função cognitiva de sujeitos com DA apresentou resultados significativos favoráveis à intervenção. Estes resultados corroboram os encontrados por Cheng et al. (2017), que realizaram uma metanálise com oito estudos onde foi mostrado um efeito moderado da EMT

na cognição de pacientes com DA. Outra metanálise realizada por Dong et al. (2018) também verificou que a EMT levou a uma significativa melhora na função cognitiva. Ainda de acordo com os resultados aqui apresentados, outra metanálise evidenciou que os resultados favoreceram a EMT ativa em detrimento da EMT simulada, fornecendo evidências que apoiam um efeito benéfico da EMT nas funções cognitivas em pacientes com comprometimento cognitivo leve e DA (Chou et al., 2019). Lin et al. (2019), concluíram, após realização de uma metanálise que a EMT em pacientes com DA pode melhorar significativamente a capacidade cognitiva, condizendo com os resultados apresentados neste estudo. Uma revisão sistemática, elaborada por Nardone et al. (2014), apresentou como conclusão que a EMT pode contribuir para melhor entender as mudanças na plasticidade cortical do comprometimento cognitivo leve e da DA, como também pode representar uma ferramenta terapêutica promissora com efeitos potencialmente benéficos sobre as funções cognitivas prejudicadas. Já Limori et al. (2019), em sua revisão sistemática, concluíram que a EMT poderia exercer efeitos pró-cognitivos na função executiva e atenção em alguns pacientes com depressão, porém os impactos cognitivos em qualquer um dos domínios examinados, especialmente em pacientes com esquizofrenia e DA foram inconsistentes. Um estudo realizado com camundongos com objetivo de determinar o efeito da administração de EMT na função cognitiva de camundongos com DA, obteve como resultados que a função cognitiva dos camundongos foi significativamente melhorada após o tratamento (Chen et al., 2019). Posteriormente, em outro estudo pré-clínico realizado com objetivo semelhante, os resultados encontrados revelaram que a EMT aliviou o comprometimento cognitivo de aprendizagem e memória em camundongos com DA (Chen et al., 2020).

Nossos resultados apontaram efeito significativo na melhora da função cognitiva favorável a ETCC anódica, porém não foi observada significância estatística com a aplicação da ETCC catódica. De acordo com nossos resultados, o estudo de Roncero et al. (2017) também demonstrou melhora significativa nas funções cognitivas após a estimulação com ETCC anódica. Luo et al. (2020), em um estudo animal randomizado e duplo-cego, registrou resultados que apontam a ETCC anódica como um meio eficaz de intervenção precoce na fase inicial da DA. As análises de subgrupo dos estudos com EMT evidenciaram resultados significativamente estatísticos para a intervenção em sujeitos com DA leve/moderada e severa. Levando em consideração a gravidade da doença, Cheng et al. (2017) concluíram, após realização de um ensaio clínico, que a EMT de alta frequência mostrou um benefício na cognição entre indivíduos mais velhos com DA leve a moderada, corroborando os achados deste estudo. Quanto a frequência de EMT utilizada no tratamento da DA, as análises de subgrupo

encontraram significância estatística favorecendo a intervenção nos estudos que usaram frequência de 20 Hz. Diferentemente, não houve diferença significativa entre a intervenção e a estimulação simulada nos subgrupos que avaliaram as frequências de EMT de 1 Hz e 10 Hz. Alguns estudos de metanálises também verificaram a eficácia da EMT de alta frequência na melhora da função cognitiva (Chou et al., 2019; Dong et al., 2018 e Liao el at., 2015). Além disso, um estudo com animais verificou que em comparação com a baixa frequência, o tratamento com EMT de alta frequência apresentou melhor efeito de melhora na função cognitiva, indicando que o tratamento com EMT poderia agir de forma dependente da frequência (Chen et al., 2019). No entanto, outro estudo realizado com animais, revelou resultados que sugerem que o tratamento de EMT de baixa frequência pode melhorar a aprendizagem espacial e a memória em camundongos com modelo de DA.

Com a análise de sensibilidade observou-se que os resultados passaram a apontar uma melhora significativa favorável a ETCC, o que não ocorreu com a metanálise do efeito geral para todos os ensaios clínicos que utilizaram ETCC. Esse fato também foi observado por Holczer et al. (2020), onde os autores enfatizaram que que a conclusão de estudos com baixo risco de viés difere das demais quanto à eficácia da neuroestimulação não-invasiva. Isso indica que as fontes potenciais de viés podem levar a distorções adicionais dos efeitos estimados do dessas técnicas.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados apontam que a EMT pode ser uma técnica de intervenção promissora no tratamento de sujeitos com DA visando melhora da função cognitiva, porém não foi possível confirmar eficácia da ETCC para este mesmo objetivo. No entanto, devemos interpretar com cautela estes resultados até que mais estudos maiores e bem controlados sejam realizados, tendo em vista que a qualidade da evidência para o desfecho principal desta revisão sistemática e metanálise foi considerada muito baixa tanto para os estudos que utilizaram ETCC quanto para os estudos que utilizaram a EMT como técnicas de intervenção em sujeitos com DA. Portanto, apesar dos resultados encontrados, deve-se considerar a heterogeneidade das medidas dos resultados nos estudos incluídos. Outro ponto a ser criticamente analisado é o fato da maioria dos estudos incluídos apresentarem uma grande variabilidade de protocolos, quanto a parâmetros de estimulação de ETCC e EMT utilizados, escolha de alvos corticais a serem estimulados, duração da sessão e do tempo total de tratamento, e da fragilidade metodológica encontrada em grande parte dos estudos incluídos, podendo acarretar em interpretações precipitadas dos resultados obtidos com o uso das técnicas de intervenção aqui estudadas. Diante desse cenário, apontamos a necessidade de realização de mais pesquisas no campo da neuroestimulação com maior rigor metodológico.

## Referências


Ahmed, M. A., Darwish, E. S., Khedr, E. M., El Serogy, Y. M., & Ali, A. M. (2012). Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. *Journal of neurology*, *259*(1), 83–92. doi: 10.1007/s00415-011-6128-4

Alcalá-Lozano, R., Morelos-Santana, E., Cortés-Sotres, J. F., Garza-Villarreal, E. A., Sosa-Ortiz, A. L., & González-Olvera, J. J. (2018). Similar clinical improvement and maintenance after rTMS at 5 Hz using a simple vs. complex protocol in Alzheimer's disease. *Brain stimulation*, *11*(3), 625–627. doi: 10.1016/j.brs.2017.12.011

American Psychiatric Association. (2014) *Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais (DSM-IV-TR)* (5a. ed.). Porto Alegre: Artmed.

Anderkova, L., Eliasova, I., Marecek, R., Janousova, E., & Rektorova, I. (2015). Distinct Pattern of Gray Matter Atrophy in Mild Alzheimer's Disease Impacts on Cognitive Outcomes of Noninvasive Brain Stimulation. *Journal of Alzheimer's disease*, *48*(1), 251–260. doi: 10.3233/JAD-150067

Anderkova, L., & Rektorova, I. (2014). Cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with neurodegenerative diseases — Clinician's perspective. *Journal of the Neurological Sciences*, *339*(1-2), 15–25. doi: 10.1016/j.jns.2014.01.037

Andrade, S. M., Mendonça, C. T. P. L. de, Pereira, T. C. L., Fernandez-Calvo, B., Araújo, R. C. N., & Alves, N. T. (2016). Adjuvant transcranial direct current stimulation for treating Alzheimer's disease: A case study. *Dementia & Neuropsychologia*, *10*(2), 156–159. doi: 10.1590/S1980-5764-2016DN1002013

Atkins, D., Best, D., Briss, P. A., Eccles, M., Falck-Ytter, Y., Flottorp, S., . . . GRADE Working Group. (2004). Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, *328*(7454), 1490. doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490

Bentwich, J., Dobronevsky, E., Aichenbaum, S., Shorer, R., Peretz, R., Khaigrekht, M., Marton, R. G., & Rabey, J. M. (2011). Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *Journal of neural transmission*, *118*(3), 463–471. doi: 10.1007/s00702-010-0578-1

Birba, A., Ibáñez, A., Sedeño, L., Ferrari, J., García, A. M., & Zimerman, M. (2017). Non-Invasive Brain Stimulation: A New Strategy in Mild Cognitive Impairment? *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*. doi: 10.3389/fnagi.2017.00016

Boggio, P. S., Ferrucci, R., Mameli, F., Martins, D., Martins, O., Vergari, M., . . . Priori, A. (2012). Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain stimulation*, *5*(3), 223-30. doi: 10.1016/j.brs.2011.06.006

Boggio, P. S., Khoury, L. P., Martins, D. C., Martins, O. E., de Macedo, E. C., & Fregni, F. (2009). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *80*(4), 444–447. doi: 10.1136/jnnp.2007.141853

Boggio, P. S., Valasek, C. A., Campanhã, C., Giglio, A. C. A., Baptista, N. I., Lapenta, O. M., & Fregni, F. (2011). Non-invasive brain stimulation to assess and modulate neuroplasticity in Alzheimer's disease. *Neuropsychological Rehabilitation*, *21*(5), 703-716. doi: 10.1080/09602011.2011.617943

Brunoni, A. R. (2012). *Tratamento do transtorno depressivo maior com estimulação transcraniana por corrente contínua: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial* [Tese de doutorado,

Universidade de São Paulo]. Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP. https://teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47135/tde-03122012-110639/pt-br.php

Bryzgalov, D. V., Kuznetsova, I. L., & Rogaev, E. I. (2018). Enhancement of Declarative Memory: From Genetic Regulation to Non-invasive Stimulation. *Biochemistry (Moscow), 83*(9), 1124–1138. doi:10.1134/s0006297918090146

Buss, S. S., Fried, P. J., & Pascual-Leone, A. (2019). Therapeutic noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease and related dementias. *Current Opinion in Neurology*, *32*(2), 292–304. doi: 10.1097/WCO.0000000000000669

Bystad, M., Grønli, O., Rasmussen, I. D., Gundersen, N., Nordvang, L., Wang-Iversen, H., & Aslaksen, P. M. (2016). Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, *8*(1). doi: 10.1186/s13195-016-0180-3

Cavenaghi, V. B., Serafim, V., Santos, M. D. dos, Simis, M., Fregni, F., & Gagliardi, R. J. (2013). Estimulação cerebral não-invasiva na prática clínica: Atualização. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, *58*(1), 29–33. http://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/21

Censor, N., & Cohen, L. G. (2010). Using repetitive transcranial magnetic stimulation to study the underlying neural mechanisms of human motor learning and memory. *The Journal of Physiology*, *589*(1), 21–28. doi: 10.1113/jphysiol.2010.198077

Chang, C.-H., Lane, H.-Y., & Lin, C.-H. (2018). Brain stimulation in alzheimer's disease. *Frontiers in Psychiatry*, *9*, 201. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00201

Chase, T. N., Farlow, M. R., & Clarence-Smith, K. (2017). Donepezil plus solifenacin (CPC-201) treatment for alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, *14*(2), 405–416. doi: 10.1007/s13311-016-0511-x

Chen, X., Chen, S., Liang, W., & Ba, F. (2019). Administration of repetitive transcranial magnetic stimulation attenuates a $\beta_{1\text{-}42}$ -induced alzheimer's disease in mice by activating $\beta$ -catenin signaling. *BioMed Research International*, *2019*, 1–8. doi: 10.1155/2019/1431760

Chen, X., Dong, G., & Wang, L. (2020). High-frequency transcranial magnetic stimulation protects APP/PS1 mice against Alzheimer's disease progress by reducing APOE and enhancing autophagy. *Brain and Behavior*, *10*(8). doi: 10.1002/brb3.1740

Cheng, C. P. W., Chan, S. S. M., Mak, A. D. P., Chan, W. C., Cheng, S. T., Shi, L., Wang, D., & Lam, L. C.-W. (2015). Would transcranial direct current stimulation (Tdcs) enhance the effects of working memory training in older adults with mild neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, *16*(1), 479. doi: 10.1186/s13063-015-0999-0

Cheng, C. P. W., Wong, C. S. M., Lee, K. K., Chan, A. P. K., Yeung, J. W. F., & Chan, W. C. (2018). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on improvement of cognition in elderly patients with cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis: Effects of rTMS in elderly with cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *33*(1), e1–e13. doi: 10.1002/gps.4726

Chou, Y. H., Ton That, V., & Sundman, M. (2020). A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, *86*,1-10. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.020

Cotelli, M., Calabria, M., Manenti, R., Rosini, S., Zanetti, O., Cappa, S. F., & Miniussi, C. (2011). Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *82*(7), 794–797. doi: 10.1136/jnnp.2009.197848

Cotelli, M., Manenti, R., Brambilla, M., Petesi, M., Rosini, S., Ferrari, C., Zanetti, O., & Miniussi, C. (2014). Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 38. doi: 10.3389/fnagi.2014.00038

Cotelli, M., Manenti, R., Cappa, S. F., Zanetti, O., & Miniussi, C. (2008). Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *European journal of neurology*, *15*(12), 1286–1292. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02202.x

Cruz, D. T. da, Cruz, F. M. da, Ribeiro, A. L., Veiga, C. L. da, & Leite, I. C. G. (2015). Associação entre capacidade cognitiva e ocorrência de quedas em idosos. *Cadernos Saúde Coletiva*, *23*(4), 386–393. doi: 10.1590/1414-462X201500040139

Cui, H., Ren, R., Lin, G., Zou, Y., Jiang, L., Wei, Z., Li, C., & Wang, G. (2019). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Induced Hypoconnectivity Within the Default Mode Network Yields Cognitive Improvements in Amnestic Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Study. *Journal of Alzheimer's disease*, *69*(4), 1137–1151. doi: 10.3233/JAD-181296

Dayan, E., Censor, N., Buch, E. R., Sandrini, M., & Cohen, L. G. (2013). Noninvasive brain stimulation: From physiology to network dynamics and back. *Nature Neuroscience*, *16*(7), 838–844. doi: 10.1038/nn.3422

De Witte, S., Klooster, D., Dedoncker, J., Duprat, R., Remue, J., & Baeken, C. (2018). Left prefrontal neuronavigated electrode localization in tDCS: 10-20 EEG system versus MRI-guided

neuronavigation. *Psychiatry research. Neuroimaging*, *274*, 1–6. doi: 10.1016/j.pscychresns.2018.02.001

Dmochowski, J. P., Datta, A., Bikson, M., Su, Y., & Parra, L. C. (2011). Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target. *Journal of neural engineering*, *8*(4), 046011. doi: 10.1088/1741-2560/8/4/046011

Dong, X., Yan, L., Huang, L., Guan, X., Dong, C., Tao, H., Wang, T., Qin, X., & Wan, Q. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*, *13*(10), e0205704. doi: 10.1371/journal.pone.0205704

Eliasova, I., Anderkova, L., Marecek, R., & Rektorova, I. (2014). Non-invasive brain stimulation of the right inferior frontal gyrus may improve attention in early Alzheimer's disease: a pilot study. *Journal of the neurological sciences*, *346*(1-2), 318–322. doi: 10.1016/j.jns.2014.08.036

Falco, A. D., Cukierman, D. S., Hauser-Davis, R. A., & Rey, N. A. (2015). Alzheimer's disease: etiological hypotheses and treatment perspectives. *Quimica Nova*, *39*(1), 63-80. doi: 10.5935/0100-4042.20150152

Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S., . . . Priori, A. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*, *71*(7), 493–498. doi: 10.1212/01.wnl.0000317060.43722.a3

Flöel, A. (2014). Tdcs-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *NeuroImage*, *85*, 934–947. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.098

Fregni, F., Boggio, P., & Brunoni, A. (2011). Neuromodulação Terapêutica: Princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia. Sarvier.

Freitas, C., Mondragón-Llorca, H., & Pascual-Leone, A. (2011). Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: Systematic review and perspectives for the future. *Experimental Gerontology*, *46*(8), 611-27. doi: 10.1016/j.exger.2011.04.001

Frota, N. A. F., Nitrini, R., Damasceno, B. P., Forlenza, O. V., Dias-Tosta, E., Silva, A. B. da, Herrera Junior, E., & Magaldi, R. M. (2011). Criteria for the diagnosis of alzheimer's disease: Recommendations of the scientific department of cognitive neurology and aging of the brazilian academy of neurology. *Dementia & Neuropsychologia*, *5*(3), 146–152. doi: 10.1590/S1980-57642011DN05030002

Guerriero, F., Botarelli, E., Mele, G., Polo, L., Zoncu, D., Renati, P., . . . Mannu, P. (2015). An innovative intervention for the treatment of cognitive impairment–Emisymmetric bilateral stimulation improves cognitive functions in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: an open-label study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2391. doi: 10.2147/NDT.S90966

Guse, B., Falkai, P., & Wobrock, T. (2010). Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *Journal of Neural Transmission, 117*(1), 105–122. doi: 10.1007/s00702-009-0333-7

Hampel, H., O'Bryant, S. E., Molinuevo, J. L., Zetterberg, H., Masters, C. L., Lista, S., Kiddle, S.J., Batrla, S., Blennow, K. (2018). Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: mapping the road to the clinic. *Nature Reviews Neurology. 14* (11), 639-652. doi:10.1038/s41582-018-0079-7

Hampstead, B. M., Sathian, K., Bikson, M., & Stringer, A. Y. (2017). Combined mnemonic strategy training and high-definition transcranial direct current stimulation for memory deficits in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, 3*(3), 459–470. doi:10.1016/j.trci.2017.04.008

Hauer, L., Sellner, J., Brigo, F., Trinka, E., Sebastianelli, L., Saltuari, L., Versace, V. Holler, Y., Nardone, R. (2019). Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over Prefrontal Cortex on Attention in Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine, 8*(4), 416. doi:10.3390/jcm8040416

Higgins, J. P. (2011). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1. 0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. *www. cochrane-handbook. org.*

Holczer, A., Németh, V. L., Vékony, T., Vécsei, L., Klivényi, P., & Must, A. (2020). Non-invasive Brain Stimulation in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment-A State-of-the-Art Review on Methodological Characteristics and Stimulation Parameters. *Frontiers in human neuroscience, 14*, 179. doi: 10.3389/fnhum.2020.00179

Hsu, W.-Y., Ku, Y., Zanto, T. P., & Gazzaley, A. (2015). Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Aging, 36*(8), 2348–2359. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.016

Ilha, S., Zamberlan, C., Nicola, G.D.O., Araújo, A.S., Backes, D.S. (2014). Refletindo acerca da doença de Alzheimer no contexto familiar do idoso: Implicações para a enfermagem. *Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro, 4*(1): 1057-1065. doi: 10.19175/recom.v0i0.378

Im, J. J., Jeong, H., Bikson, M., Woods, A. J., Unal, G., Oh, J. K., Na, S., Park, J. S., Knotkova, H., Song, I. U., & Chung, Y. A. (2019). Effects of 6-month at-home transcranial direct current

stimulation on cognition and cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Brain stimulation, 12*(5), 1222–1228. doi: 10.1016/j.brs.2019.06.003

Inagawa, T., Narita, Z., Sugawara, N., Maruo, K., Stickley, A., Yokoi, Y., & Sumiyoshi, T. (2019). A Meta-Analysis of the Effect of Multisession Transcranial Direct Current Stimulation on Cognition in Dementia and Mild Cognitive Impairment. *Clinical EEG and neuroscience, 50*(4), 273–282. doi: 10.1177/1550059418800889

Khedr, E. M., Gamal, N. F., El-Fetoh, N. A., Khalifa, H., Ahmed, E. M., Ali, A. M., Noaman, M., El-Baki, A. A., & Karim, A. A. (2014). A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience, 6*, 275. doi: 10.3389/fnagi.2014.00275

Khedr, E. M., Salama, R. H., Hameed, M. A. , Elfetoh, N. A., & Seif, P. (2019). Therapeutic Role of Transcranial Direct Current Stimulation in Alzheimer Disease Patients: Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Neurorehabilitation and neural repair, 3*3(5), 384–394. doi: 10.1177/1545968319840285

Kim, W. I., Han, J. Y., Song, M. K., Park, H. K., & Jo, J. (2020). Cognitive Function Improvement in Mouse Model of Alzheimer's Disease Following Transcranial Direct Current Stimulation. *Brain sciences, 10*(8), 547. doi: 10.3390/brainsci10080547

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

Lee, J., Choi, B. H., Oh, E., Sohn, E. H., & Lee, A. Y. (2016). Treatment of Alzheimer's Disease with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Cognitive Training: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of clinical neurology, 12*(1), 57–64. doi: 10.3988/jcn.2016.12.1.57

Liao, X., Li, G., Wang, A., Liu, T., Feng, S., Guo, Z., Tang, Q., Jin, Y., Xing, G., McClure, M.A., Chen, H., He, B., Liu, H., Mu, Q. (2015). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as an Alternative Therapy for Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease, 48*(2), 463–472. doi:10.3233/jad-150346

Limori, T., Nakajima, S., Miyazaki, T., Tarumi, R., Ogyu, K., Wada, M., Tsugawaa, S., Masudab, F., Daskalakisd, Z.J., Blumbergerd, D.M., Masaru Mimura, M., Noda, Y. (2019). Effectiveness of the prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive profiles in depression, schizophrenia, and Alzheimer's disease: A systematic review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 88*, 31–40. doi:10.1016/j.pnpbp.2018.06.014

Lin, Y., Jiang, W.-J., Shan, P.-Y., Lu, M., Wang, T., Li, R.-H., Zhang, N.; Ma, L. (2019). The role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences, 398*, 184-191. doi:10.1016/j.jns.2019.01.038

Lin, Y.-C., & Wang, Y.-P. (2018). Status of Noninvasive Brain Stimulation in the Therapy of Alzheimer's Disease. *Chinese Medical Journal, 131*(24), 2899–2903. doi:10.4103/0366-6999.247217

Lu, H., Chan, S., Chan, W. C., Lin, C., Cheng, C., & Linda Chiu Wa, L. (2019). Randomized controlled trial of TDCS on cognition in 201 seniors with mild neurocognitive disorder. *Annals of clinical and translational neurology*, *6*(10), 1938–1948. doi: 10.1002/acn3.50823

Luber, B., & Lisanby, S. H. (2014). Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS). *NeuroImage, 85*, 961–970. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.06.007

Luo, Y., Yang, W., Li, N., Yang, X., Zhu, B., Wang, C., Hou, W., Wang, X., Wen, H., & Tian, X. (2020). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Can Improve Spatial Learning and Memory and Attenuate Aβ42 Burden at the Early Stage of Alzheimer's Disease in APP/PS1 Transgenic Mice. *Frontiers in aging neuroscience, 12*, 134. doi: 10.3389/fnagi.2020.00134

Marceglia, S., Mrakic-Sposta, S., Rosa, M., Ferrucci, R., Mameli, F., Vergari, M., Arlotti, M., Ruggiero, F., Scarpini, E., Galimberti, D., Barbier, S., Priori, A. (2016). Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Cortical Neuronal Activity in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience, 10*, 134. doi:10.3389/fnins.2016.00134.

Marcolin, M.A., Marra, H.L.D., Abujadi, C., Mansur, C.G.S., Myczkowsk, M.L., Ribeiro, P.L., Alberto, R.L., Bellini, B.B. (2012). Estimulação magnética transcraniana em psiquiatria. *Revista debates em psiquiatria, 2*(6), 6 – 13.

Ministério da Saúde. (2012). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados.* http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistematica.pdf

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunkk, W.E., Koroshetzl, W.J., Manlym, J.J., Mayeuxm, R., Mohsp, R.C. , Morrisq, J.C. , Rossorr, M.N., Scheltenss, P., Carrillot, M.C., Thiest, B., Weintraub, S., Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia, 7*(3), 263–269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine, 6*(7), e100009. doi:10.1371/journal.pmed.1000097

Naharci, M. I., Buyukturan, O., Cintosun, U., Doruk, H., & Tasci, I. (2019). Functional status of older adults with dementia at the end of life: Is there still anything to do?. *Indian Journal of Palliative Care*, *25*(2), 197 - 202. doi: 10.4103/IJPC.IJPC_156_18

Nardone, R., Tezzon, F., Höller, Y., Golaszewski, S., Trinka, E., & Brigo, F. (2014). Transcranial magnetic stimulation (TMS)/repetitive TMS in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, *129*(6), 351–366. doi:10.1111/ane.12223

Nardone, R., Bergmann, J., Christova, M., Caleri, F., Tezzon, F., Ladurner, G., ... & Golaszewski, S. (2012). Effect of transcranial brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease: a review. *International Journal of Alzheimer's Disease,* 2012, 1-5. doi: 10.1155/2012/687909

PachecoI, R. L., Latorraca, C. D. O. C., Martimbianco, A. L. C., Pachito, D. V., & Riera, R. (2018). PROSPERO: base de registro de protocolos de revisões sistemáticas. Estudo descritivo. *Diagn. tratamento*, 101-104.

Portaria SAS/MS nº 1.298 (2013, 21 de novembro). Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Ministério da Saúde, Brasília, DF, p. 147-168, 2013.

Rabey, J. M., Dobronevsky, E., Aichenbaum, S., Gonen, O., Marton, R. G., & Khaigrekht, M. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind study. *Journal of Neural Transmission, 120*(5), 813-819. doi: 10.1007/s00702-012-0902-z

Roncero, C., Kniefel, H., Service, E., Thiel, A., Probst, S., & Chertkow, H. (2017). Inferior parietal transcranial direct current stimulation with training improves cognition in anomic Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Alzheimer's & dementia: Translational Research & Clinical Interventions, 3*(2), 247-253. doi: 10.1016/j.trci.2017.03.003

Rutherford, G., Lithgow, B., & Moussavi, Z. (2015). Short and Long-term Effects of rTMS Treatment on Alzheimer's Disease at Different Stages: A Pilot Study. *Journal of experimental neuroscience, 9,* 43–51. doi: 10.4137/JEN.S24004

Schilling, L. P., Zimmer, E. R., Shin, M., Leuzy, A., Pascoal, T. A., Benedet, A. L., ... & Rosa-Neto, P. (2016). Imaging Alzheimer's disease pathophysiology with PET. *Dementia & Neuropsychologia, 10*(2), 79-90. doi:10.1590/s1980-5764-2016dn1002003

Sochocka, M., Ochnik, M., Sobczyński, M., Siemieniec, I., Orzechowska, B., Naporowski, P., & Leszek, J. (2019). New therapeutic targeting of Alzheimer's disease with the potential use of proline-rich polypeptide complex to modulate an innate immune response - preliminary study. *Journal of Neuroinflammation, 16*(1), 137. doi:10.1186/s12974-019-1520-6.

Steinberg, F., Pixa, N. H., & Fregni, F. (2019). A Review of Acute Aerobic Exercise and Transcranial Direct Current Stimulation Effects on Cognitive Functions and Their Potential Synergies. *Frontiers in Human Neuroscience, 12,* 534. doi:10.3389/fnhum.2018.00534

Suemoto, C. K., Apolinario, D., Nakamura-Palacios, E. M., Lopes, L., Leite, R. E., Sales, M. C., Nitrini, R., Brucki, S. M., Morillo, L. S., Magaldi, R. M., & Fregni, F. (2014). Effects of a non-

focal plasticity protocol on apathy in moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Brain stimulation, 7*(2), 308–313. doi: 10.1016/j.brs.2013.10.003

Vacas, S. M., Stella, F., Loureiro, J. C., do Couto, F. S., Oliveira-Maia, A. J., & Forlenza, O. V. (2018). Non-invasive brain stimulation for behavioural and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 34*(9), 1336-1345. doi:10.1002/gps.5003

Wu, Y., Xu, W., Liu, X., Xu, Q., Tang, L., & Wu, S. (2015). Adjunctive treatment with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Shanghai archives of psychiatry, 27*(5), 280–288. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.215107

Yu, X., Li, Y., Wen, H., Zhang, Y., & Tian, X. (2015). Intensity-dependent effects of repetitive anodal transcranial direct current stimulation on learning and memory in a rat model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Learning and Memory, 123*, 168–178. doi:10.1016/j.nlm.2015.06.003

Zhang, F., Qin, Y., Xie, L., Zheng, C., Huang, X., & Zhang, M. (2019). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training improves cognitive function and cortical metabolic ratios in Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission, 126*(8), 1081–1094. doi: 10.1007/s00702-019-02022-y

Zhao, J., Li, Z., Cong, Y., Zhang, J., Tan, M., Zhang, H., Geng, N., Li, M., Yu, W., & Shan, P. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer's disease patients. *Oncotarget, 8*(20), 33864–33871. doi: 10.18632/oncotarget.13060

Zidan, M., Arcoverde, C., Araújo, N. B. de, Vasques, P., Rios, A., Laks, J., & Deslandes, A. (2012). Alterações motoras e funcionais em diferentes estágios da doença de Alzheimer. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), 39*(5), 161–165. doi:10.1590/s0101-60832012000500003

# APÊNDICE A
## Estratégia de Busca

#1: **tw: "**alzheimer$" 1" or **tw:**"therapy alzheimer" or **tw:**"dement$ or **tw:**"senile dementia" or **tw:**"primary senile degenerative dementia" or **tw:**"sclerosis, alzheimer" or **tw:** "senile dementia, alzheimer type" or **tw:**"acute confusional senile dementia" or **tw:** "senile dementia, acute confusional" or **tw:** "presenile dementia" or **tw:** "late onset alzheimer disease" or **tw:** "focal onset alzheimer's disease" or **tw:** "familial alzheimer disease (fad)" or **tw:** "familial alzheimer diseases (fad)" or **tw:** "early onset alzheimer disease" or **tw:** "exp dementia" or **tw:** "delirium, dementia, amnestic, cognitive disorders" or **tw:** "chronic adj2 cerebrovascular" or **tw:** "organic brain disease" or **tw:** "organic brain syndrome" or **tw:** "normal pressure hydrocephalus" or **tw:** "benign senescent forgetfulness" or **tw:** "MCI" or **tw:** "ACMI" or **tw:** "ARCD" or **tw:** "SMC" or **tw:** "CIND" or **tw:** "BSF" or **tw:** "AAMI" or **tw:** "MD" or **tw:** "LCD" or **tw:** "QD" or "AACD" or **tw:** "MNCD" or **tw:** "MCD" or **tw:** "N-MCI" or **tw:** "A-MCI" or **tw:** "M-MCI" or **tw:** "preclinical AD" or **tw:** "pre-clinical AD" or **tw:** "preclinical alzheimer" or **tw:** "pre-clinical Alzheimer" or **tw:** "aMCI" or **tw:** "MCIa" or **tw:** "preclinical AD" or **tw:** "pre-clinical AD" or **tw:** "preclinical alzheimer" or **tw:** "pre-clinical alzheimer" or **tw:** "CDR 0.5" or **tw:** "clinical dementia rating scale 0.5" or **tw:** "GDS 3" or **tw:** "stage 3 GDS" or **tw:** "global deterioration scale and stage 3" or **tw:** "Benign senescent forgetfulness"
#2: **tw:** "transcranial direct current stimulation" or **tw:** "tdcs$" or **tw:** "transcranial stimulation" or **tw:** "cathodal stimulation transcranial direct current stimulation" or **tw:** "cathodal stimulation tdcs" or **tw:** "cathodal stimulation tdcss" or **tw:** "stimulation tdcs, cathodal" or **tw:** "stimulation tdcss, cathodal" or **tw:** "transcranial random noise stimulation" or **tw:** "transcranial alternating current stimulation" or **tw:** "transcranial electrical stimulation" or **tw:** "electrical stimulation, transcranial" or **tw:** "electrical stimulations, transcranial" or **tw:** "stimulation, transcranial electrical" or **tw:** "stimulations, transcranial electrical" or **tw:** "transcranial electrical stimulations" or **tw:** "anodal stimulation transcranial direct current stimulation" or **tw:** "anodal stimulation tdcs" or **tw:** "anodal stimulation tdcss" or **tw:** "stimulation tdcs, anodal" or **tw:** "stimulation tdcss, anodal" or **tw:** "tdcs, anodal stimulation" or **tw:** "repetitive transcranial electrical stimulation" or **tw:** "brain stimulation" or **tw:** "cranial electrotherapy stimulation" or **tw:** "CES" or **tw:** "non-invasive cortical electrostimulation" or **tw:** "RINCE" or **tw:** "electric stimulation Therapy" or **tw:** "electrodes"
#3: **tw:** "transcranial magnetic$" or **tw:** "repetitive transcranial magnetic stimulation" or **tw:** "tms" or **tw:** "magnetic stimulation, transcranial" or **tw:** "magnetic stimulations, transcranial" or **tw:** "stimulation, transcranial magnetic" or **tw:** "stimulations, transcranial magnetic"
#4: "cognition" or **tw:** "clinical dementia rating" or **tw:** "clinical classification of dementia" or **tw:** "COGNISTAT" or **tw:** "clinical dementia rating scale" or **tw:** "clinical assessment of dementia" or **tw:** "montreal cognitive assessment" or **tw:** "clinical dementia assessment" or **tw:** "mental state examinations and dementia" or **tw:** "neurobehavioral cognitive examination" or **tw:** "GPCOG" or **tw:** "cognitive evaluation screening instrument" or **tw:** "microcog" or **tw:** "mini-cog" or **tw:** "mini-mental state examination" or **tw:** "mini-mental state examination of folstein" or **tw:** "MMSE, mini-mental state examination" or **tw:** "UPDRS" or **tw:** "mental state test" or **tw:** "neurocognitive test" or **tw:** "neurocognitive test"
#5: **ti, ab:** "randomized controlled trials as topic" or **ti, ab:** "random allocation" or **ti, ab:** "controlled clinical trials as topic" or **ti, ab:** "control groups" or **ti, ab:** "clinical trials as topic" or **ti, ab:** "clinical trials, phase i as topic" or **ti, ab:** "clinical trials, phase ii as topic" or **ti, ab:** "clinical trials, phase iii as topic" or **ti, ab:** "clinical trials, phase iv as topic" or **ti, ab:** "double-blind method" or **ti, ab:** "single-blind method" or **ti, ab:** "placebos" or **ti, ab:** "placebo effect" or **ti, ab:** "cross-over studies" or **ti, ab:** "randomized controlled trial" or **ti, ab:** "controlled clinical trial" or **ti, ab:** "clinical trial" or **ti, ab:** "clinical trial phase i" or **ti, ab:** "clinical trial phase ii" or **ti, ab:** "clinical trial phase iii" or **ti, ab:** "clinical trial phase iv" or **ti, ab:** "RCT" or **ti, ab:** "RCTs" or **ti, ab:** "cross-over" or **ti, ab:** "cross over" or **ti, ab:** "crossover" or **ti, ab:** "trial"
#6: #1 and #2
#7: #1 and #3
#8: #1 and #4
#9: #1 and #2 and #3
#10: #1 and #2 and #4
#11: #1 and #3 and #4
#12: #1 and #2 and #3 and #4
#13: #1 and #2 and #5
#14: #1 and #3 and #5
#15: #1 and #2 and #3 and #5
#16: #1 and #2 and #3 and #4 and #5

## APÊNDICE B
## Descrição dos estudos incluídos

**Ahmed et al, 2012**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Ensaio controlado randomizado (paralelo)<br>Método de randomização: Os pacientes foram classificados aleatoriamente em um dos três grupos utilizando envelopes fechados.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Sim. O examinador estava cego ao grau de demência. As avaliações foram realizadas às cegas por um neurologista que não tinha conhecimento do tipo de EMT que cada paciente havia recebido.<br>Cegamento dos participantes: Pacientes que receberam EMT falsos com os mesmos parâmetros do primeiro grupo, mas as sessões foram aplicadas com a bobina inclinada para longe da cabeça para reproduzir o ruído da estimulação, bem como alguma sensação local.<br>Ocultação de alocação: Não relatado.<br>Instituições envolvidas: Departamento de Neuropsiquiatria – Hospital Universitário de Assiut, Assiut, Egito.<br>Local de estudo: Hospital Universitário de Assiut, Assiut, Egito.<br>Excluídos: 3 casos se recusaram a participar do estudo, 4 casos foram excluídos (dois deles tinham implantes marcapassos metálicos e os outros dois tinham histórico de convulsões).<br>Ano do estudo: 2012. |
| Participantes | Tamanho da amostra: 45 (15 em cada grupo).<br>Média de idade: 68,4 anos.<br>Sexo: 29 mulheres e 16 homens.<br>Critérios diagnósticos: Diagnóstico de provável DA de acordo com os critérios do Instituto Nacional de Transtornos Neurológicos e Comunicativos e Associação de Doenças de Alzheimer e Transtornos Relacionados (NINCDS-ADRDA).<br>Critérios de inclusão: Diagnóstico de provável DA de acordo com os critérios do Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Associação de Doenças de Alzheimer e Transtornos Relacionados (NINCDS-ADRDA) e tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) mostraram atrofia cerebral difusa.<br>Critérios de exclusão: Histórico anterior de derrame, perturbação metabólica, outras doenças médicas graves ou epilepsia, objetos metálicos no corpo ou submetidos a uma craniotomia no passado.<br>Gravidade e estágio de DA: 32 tinham demência leve a moderada, e 13 tinham demência grave. |
| Intervenções | Em cada sessão, o EMT foi aplicado primeiro sobre o DLPFC direito imediatamente seguido pelo EMT sobre o DLPFC esquerdo:<br>(1) Cinco sessões consecutivas de EMT reais com 20 Hz, 5 s, 20 trens, intervalo interestimuloso de 25 s, com total de 2.000 pulsos a 90% de RMT (quase 10 min para cada hemisfério e 10 minutos entre hemisférios) sobre o DLPFC.<br>(2) Cinco sessões consecutivas de EMT real contínuo de 1 Hz com total de 2.000 pulsos a 100% de RMT divididos em dois trens com um intervalo interestimuloso de 30 s (33 min) sobre o DLPFC.<br>(3) Cinco sessões consecutivas de placebo EMT com os mesmos parâmetros que o primeiro grupo, mas as sessões foram aplicadas com a bobina em ângulo longe da cabeça para reproduzir o ruído da estimulação, bem como alguma sensação local |

| | |
|---|---|
| Resultados | Os resultados foram registrados antes, após a última (quinta) sessão, e depois acompanhados em 1 e 3 meses:<br>- Estágio de demência: Mini Exame de Estado Mental (MMSE);<br>- Atividade diária: Escala instrumental de Atividade Diária (IADL);<br>- Depressão: Escala de Depressão Geriátrica (GDS).<br>Avaliações neurofisiológicas foram registradas antes e depois do término das sessões de tratamento:<br>- Limiar motor de repouso: Gravações eletromiográficas (EMG) do primeiro músculo interosseo dorsal e estimulação magnética transcraniana (TMS);<br>- Limiar motor ativo: Gravações eletromiográficas (EMG) do primeiro músculo interosseo dorsal e estimulação magnética transcraniana (TMS);<br>- Duração da inibição transcalosal: Gravações eletromiográficas (EMG) do primeiro músculo interosseo dorsal e estimulação magnética transcraniana (TMS). |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Baixo risco | Os pacientes foram classificados aleatoriamente em um dos três grupos utilizando envelopes fechados; o primeiro e o segundo grupos receberam EMT reais sobre o DLPFC (20 e 1 Hz, respectivamente), e o terceiro grupo recebeu estimulação falsa<br>sobre o DLPFC, mas com a bobina elevada longe da cabeça. |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Alto risco | Não foi relatado. |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Baixo risco | O grupo placebo recebeu EMT placebo com os mesmos parâmetros do primeiro grupo, mas as sessões foram aplicadas com a bobina inclinada para longe da cabeça para reproduzir o ruído da estimulação, bem como alguma sensação local.<br>A eficácia da Cegamento pretendida não foi avaliada |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Baixo risco | O examinador estava cego ao grau de demência.<br>As avaliações utilizando escamas MMSE, GDS e IADL foram realizadas cegamente por um neurologista que não tinha conhecimento do tipo de EMT que cada paciente tinha recebido. |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Nenhum dado está faltando<br>Não houve atrito ou exclusões na análise<br>Os números em cada grupo de intervenção permaneceram equivalentes durante todo o experimento. |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | A diferença estatística foi apresentada para todos os desfechos. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Alcalá-Lozano, 2017**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Ensaio controlado randomizado (longitudinal, simples cego).<br>Método de randomização: Não relatado.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Não relatado.<br>Cegamento dos participantes: Não relatado.<br>Ocultação de alocação: Não relatado.<br>Instituições envolvidas: Subdirecionário de Pesquisa Clínica, Instituto Nacional de Psiquiatria "Ramón de la Fuente Muñiz", Cidade do México, México; Faculdade de Psicologia, Universidade Nacional Autônoma do México, Cidade do México, México; Departamento de Apoio Acadêmico e Pós-Graduação, Instituto Nacional de Psiquiatria "Ramón de la Fuente Muñiz", Cidade do México, México; Departamento de Medicina Clínica e Centro de Neurociência Funcionalmente Integrativa/MINDLAB, Universidade de Aarhus, Dinamarca; Laboratório de Demência, Instituto Nacional de Neurologia e Neurocirurgia "Manuel Velasco Suárez", Cidade do México, México.<br>Local do estudo: Não informado.<br>Excluídos: 7 pacientes tinham Mini escore mental <15 pontos, 1 paciente tinha EEG alterado, 3 pacientes decidiram não entrar no estudo, 3 pacientes apresentaram outros tipos de demência.<br>Ano do estudo: Não relatado. |
| Participantes | Tamanho da amostra: 19 (grupo lDLPFC: 10; grupo 6-ROIS: 9).<br>Média de idade: grupo lDLPFC 73,30 anos; grupo 6-ROIS 71 anos.<br>Sexo: grupo lDLPFC 6 feminino e 4 homens; 6-ROIS grupo 5 feminino e 4 homens.<br>Critérios diagnósticos: Diagnóstico de demência segundo os seguintes critérios: DSM-5, MMSE (15 pontos) e GDS-Reisberg (nível 2 - 4).<br>Critérios de inclusão: Idade entre 6085 anos; Qualquer sexo; > 5 anos de educação; Diagnóstico de demência segundo os seguintes critérios: DSM-5, MMSE ( 15 pontos) e GDS-Reisberg (nível 2 - 4); Se receber tratamento com Memantina ou AChE, completar pelo menos 6 meses de terapia antes da inclusão; Se receber tratamento com farmacoterapia, completar pelo menos 2 meses de terapia antes da inclusão; Estabilidade clínica de outras comorbidades como: DM2, AHT, etc.; Os pacientes devem ter um cuidador como: familiar, cônjuge, etc, que esteja disposto a ficar com o paciente durante todo o estudo e pelo menos 10 horas por semana; Disponibilidade para receber o tratamento EMT; Desejo de participar e concordar com o consentimento informado.<br>Critérios de exclusão: Agitação severa e não cooperativa; História da epilepsia; Pacientes com histórico de AVC e/ou sintomas neurológicos focais; Transtornos psiquiátricos graves como: psicose, bipolaridade, depressão grave e transtornos alimentares; Pacientes que não cumprem as medidas de segurança para TMS; Desejo de encerrar sua participação pelos pacientes ou cuidador; Alterações na dosagem na farmacoterapia; Efeitos adversos graves do TMS (ou seja, convulsões); Piora dos sintomas comportamentais e/ou cognitivos.<br>Gravidade e estágio de DA: Não informados. |

| | |
|---|---|
| Intervenções | (1) EMT sobre o DLPFC esquerdo por 3 semanas onde cada sessão consistia de 30 trens de 10 segundos de duração separados por 1 min de descanso, com uma frequência de 5 Hz a 100% do limiar do motor. Com um modelo de bobina de 8 formas MCF-B70 e consistia em estimulação apenas no DLPFC esquerdo, localizado usando o sistema 10-20, 1500 pulsos por sessão.<br>(2) 6-ROIs (6 alvos cortical) EMT por 3 semanas onde cada sessão consistia em 30 trens de 10 segundos de duração separados por 1 min de descanso, com uma frequência de 5 Hz a 100% do limiar do motor. Para isso, alternavam a estimulação entre as regiões a cada dia; em um dia estimulamos três áreas: a) Área de Broca, b) Área de Wernicke e c) DLPFC esquerdo, e no dia seguinte estimulamos três áreas: d) pSAC esquerdo, e) pSAC direito, f) DLPFC direito, ambos os dias com 500 pulsos por área, para 1500 pulsos por sessão. |
| Resultados | Os desfechos foram registrados na linha de base, semana 3 (durante a estimulação) e semana 7 (4 semanas após a última sessão do EMT):<br>- Função cognitiva: ADAS-Cog;<br>- Medidas cognitivas: Mini Exame do Estado Mental;<br>- Relatório de sintomas comportamentais: Inventário Neuropsiquiátrico Cummings (NPI);<br>- Sintomas depressivos: Yesavage Geriatric Depresion Scale (GDS-Yesavage);<br>- Avaliação da funcionalidade: Entrevista para Deterioração das Atividades diárias de Vida em Demência (IDDD);<br>- Impressão Global Clínica. |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Alto risco | Não relatado |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Alto risco | Não relatado |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Não faltam dados.<br>Não houve atrito ou exclusões nas análises<br>Os números em cada grupo de intervenção permaneceram equivalentes durante todo o experimento. |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Alto risco | Os resultados esperados são relatados, mas realizados de tal forma que não podem ser incluídos nas análises de revisão, pois o estudo relata melhora clínica significativa após o tratamento com EMT em ambos os grupos, bem como que não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em nenhuma medida, mas não fornece dados numéricos completos ou específicos que |

| | | |
|---|---|---|
| | | poderiam ser incluídos na análise. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Anderkova et al, 2015**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Estudo controlado por prova de conceito - Um projeto de crossover.<br>Método de randomização: Não relatado.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Não relatado.<br>Cegamento dos participantes: Não relatado.<br>Ocultação de alocação: Não relatado.<br>Instituições envolvidas: Grupo de Pesquisa em Neurociência Aplicada, Instituto Central Europeu de Tecnologia, Universidade Masaryk (CEITEC MU), Brno, República Tcheca; Primeiro Departamento de Neurologia, Hospital Universitário de St. Anne e Escola de Medicina, Universidade de Masaryk, Brno, República Tcheca; Instituto de Bioestatística e Análises, Faculdade de Medicina, Universidade de Masaryk, Brno, República Tcheca.<br>Local de estudo: Centro de Comprometimento Cognitivo e Demência, Primeiro Departamento de Neurologia, Universidade de Masaryk e Hospital St Anne, Brno, República Tcheca. Abandonos: Não.<br>Ano do estudo: Não relatado. |
| Participantes | Tamanho da amostra: 20 pacientes destros / 17 controles saudáveis.<br>Média de idade: 73 anos / 69 anos.<br>Sexo: 11 mulheres, 9 homens / 7 homens, 10 mulheres.<br>Critérios de diagnóstico: Não informados.<br>Critérios de inclusão: Não informados.<br>Critérios de exclusão: Marcapasso cardíaco ou qualquer metal incompatível com ressonância magnética no corpo, epilepsia, qualquer transtorno psiquiátrico diagnosticado, abuso de álcool/drogas e falta de cooperação.<br>Gravidade e estágio de DA: Doze sujeitos tinham uma forma leve de AD e 8 os sujeitos tinham IMC devido à AD no momento da estimulação. |
| Intervenções | Cada paciente recebeu três sessões de estimulação em uma ordem aleatória. As sessões foram separadas umas das outras por pelo menos um intervalo de um dia entre elas. A EMT foi aplicada usando um Magstim Super Rapid Stimulator (Magstim Company, Whitland, Reino Unido) com uma figura focal de 70 mm de oito bobinas refrescas a ar. Os parâmetros de estimulação para todas as três regiões estimuladas foram 90% de limiar motor de repouso individual, 10 Hz, 45 trens de 50 pulsos com um intervalo inter estímulos de 25 s, resultando em 2.250 estímulos em uma sessão.<br>(1) EMT de 10 Hz do giro frontal inferior direito (IFG);<br>(2) 10 Hz EMT do giro temporal superior direito (STG);<br>(3) 10 Hz EMT e o vértex (VTX, um local de estimulação de controle); |

| | |
|---|---|
| Resultados | Os resultados foram testados antes e imediatamente após cada sessão:<br>- Atenção sustentada, velocidade psicomotora e eficácia do processamento cognitivo: Trail Making Test peças A e B (TMT);<br>- Flexibilidade cognitiva, comutação de set e funcionamento executivo: Trail Making Test parte B (TMT-B);<br>- Velocidade de processamento cognitivo, flexibilidade cognitiva, atenção dividida, mudança de conjunto e inibição de respostas habituais: teste de Stroop (ST);<br>- Processamento visual, codificação e reconhecimento de' atenção: Tarefa de codificação visual complexa (CVSET).<br>Os dados volumososos gm dos pacientes foram:<br>1) em comparação com controles saudáveis (HC) utilizando morfometria baseada em fonte;<br>2) correlacionado com a melhora cognitiva induzida pelo EMT:<br>- Análise do volume de matéria cinza (GMV): Anterior à aplicação da EMT, imagens anatômicas de alta resolução T1-ponderadas foram adquiridas para cada assunto utilizando a máquina MR 1.5T Siemens Symphony e a sequência MPRAGE com 160 fatias sagitais, tamanho da matriz 256×256 a 512×512, espessura de fatia = 1,17 mm, TR = 1700 ms, TE = 3,96 ms, FOV= 246 mm, FA= 15 . |
| Notas | Para a análise do volume de matéria cinzenta (GMV), imagens ponderadas em T1 de 3 pacientes com MCI/AD não foram incluídas em análise suplementar devido aos principais artefatos de ressonância magnética. |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado. |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Alto risco | Não relatado |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Alto risco | Não relatado |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Não faltam dados.<br>Não houve atrito ou exclusão nas análises, todos os vinte pacientes completaram todo o protocolo e foram submetidos às três sessões de estimulação. |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Alto risco | Não foram mencionados valores CG, pré, pós e p de voluntários saudáveis. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Bentwich et al, 2011**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Uma prova de estudo conceitual<br>Método de randomização: Não relatado.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados:<br>Não relatado. Cegamento dos participantes:<br>Não relatado.<br>Ocultação de alocação: Não relatado.<br>Instituições envolvidas: Departamento de Neurologia, Assaf Harofeh Medical Center, The Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Zerifin, Israel; Clínica de Memória, Assaf Harofeh Medical Center, The Sackler Faculty of Medicine, Universidade de Tel Aviv, Zerifin, Israel.<br>Local do estudo: Clínica de Memória no Assaf Harofeh Medical Center,<br>Israel. Abandonos: Dois meses após o início dos tratamentos, um dos participantes sofria de sepse devido a uma infecção do trato urinário e estava<br>portanto, excluído do estudo. Assim, os resultados obtidos para este participante não estão incluídos na avaliação após 4,5 meses de tratamento.<br>Ano do estudo: 2009. |
| Participantes | Tamanho da amostra: Oito pacientes.<br>Média de idade: 75,4 anos.<br>Sexo: 2 mulheres e 6 homens.<br>Critérios de diagnóstico: De acordo com os critérios do DSM-IV.<br><br>Critérios de inclusão: Apenas pacientes (homens e mulheres, com idade de 55 85 anos) com diagnóstico de provável DD precoce ou moderado, segundo os critérios do DSM-IV, escore de Mini Exame de Estado Mental (MMSE) de 18 24 anos, escore de Classificação clínica de Demência (RDC) de 1, e nenhuma doença cardíaca ou metabólica grave, conforme confirmado pelo histórico e exame médico, resultados laboratoriais clínicos e EKG. Foram incluídos pacientes com depressão leve controlada pela medicação. Todos os pacientes precisavam ter um cuidador (por exemplo, cônjuge, familiar ou cuidador profissional) que concordasse em ser responsável pela participação do paciente durante todo o estudo e ficasse com o paciente por pelo menos 10h/semana. Todos os incluídos no estudo precisavam falar hebraico fluentemente e ter uma ressonância magnética cerebral mostrando atrofia cortical apoiando o diagnóstico de provável DA.<br>Critérios de exclusão: Foram excluídos do estudo pacientes com histórico de epilepsia, agitação grave, falta de cooperação, condições médicas instáveis, alcoolismo e/ou abuso de drogas, ou uso regular de benzodiazepínicos ou outras hipnóticas (até 2 semanas antes do início do estudo); Os pacientes que tomavam tranquilizantes ocasionais foram autorizados a participar do estudo; Os pacientes tratados com inibidores de colinesterase ou memantina só puderam participar se estivessem tomando a medicação por mais de 2 meses antes deste estudo.<br>Gravidade e estágio de DA: DA precoce ou moderado. |

| | |
|---|---|
| Intervenções | Sessões diárias de EMT-COG (5/semana) durante 6 semanas, seguidas por sessões de manutenção (2/semana) por mais 3 meses.<br>Cada sessão diária de tratamento durou cerca de 45 min. Em cada sessão, três áreas cerebrais (Broca e Wernicke (na parte frontal esquerda e esquerda posterior do lobo temporal), córtex pré-frontal dorsolateral direito e esquerdo (R-dlPFC e L-dlPFC, respectivamente), cortex de associação somatossensorial parietal direito e esquerdo (R-pSAC e L-pSAC, respectivamente) foram estimulados separadamente como descrito acima. Para cada área cerebral, o tratamento consistiu em 20 trens de EMT (2 s de 10 Hz cada trem, 20 pulsos por trem), seguido por 14 tarefas COG, durante um período de 20 40 s. Como houve 20 repetições desse tipo, cada área foi estimulada com 400 pulsos, durante um período de 7 15 min. Os níveis de dificuldade das tarefas cognitivas foram ajustados individualmente uma vez por semana, para cada paciente, em de acordo com o progresso e o sucesso do paciente na realização das tarefas. |
| Resultados | Todos os participantes foram avaliados dentro de 3 semanas antes do início do tratamento (avaliação pré-tratamento), 6 semanas após o início do tratamento ( 6w ) e 4,5 meses após o início do tratamento ( 4,5m ).<br>- Desempenho médio: Avaliação da Doença de Alzheimer Escala-Cognitivo (ADAScog);<br>- Impressão da Mudança: Impressão Global Clínica da Escala de Mudança (CGIC);<br>- Função cognitiva: Mini Exame de Estado Mental (MMSE);<br>- Atividades de vida diária: Avaliação da Doença de Alzheimer Escala-Atividades da Vida Diária (ADAS-ADL);<br>- Depressão: Escala de Classificação Hamilton para Depressão (HAMILTON);<br>- Avaliação do cuidador: Teste de Inventário Neuropsiquiátrico (NPI). |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado<br>” “ ” |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Alto risco | Não relatado |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Alto risco | Não relatado |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Risco incerto | Apenas uma exclusão foi relatada, a razão pela qual não estava relacionada com a estimulação |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | A diferença estatística foi apresentada para todos os desfechos. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Boggio et al, 2009**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Crossover de ensaio controlado randomizado<br>Método de randomização: Não relatado.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Sim.<br>Cegamento dos participantes: O mesmo procedimento foi utilizado para estimulação falsa, mas a corrente foi aplicada apenas para os primeiros 30 anos. Este procedimento é confiável para cegos para a respectiva condição de estimulação (Mas não avaliou a eficácia do cegamento).<br>Ocultação de alocação: Não relatado.<br>Instituições envolvidas: Centro de Saúde e Ciências Biológicas, Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, Brasil; Estância Vale Verde, Guararema, Brasil; Centro Berenson-Allen de Estimulação Cerebral Não Invasiva, Departamento de Neurologia, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA.<br>Local do estudo: Não informado.<br>Abandonos: Não relatados.<br>Ano do estudo: Não relatado. |
| Participantes | Tamanho da amostra: 10 pacientes. Média de idade: 79,1 (8,8) anos.<br>Sexo: quatro homens e seis mulheres.<br>Critérios diagnósticos: De acordo com o Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos Comunicativos e Associação de Doenças e Transtornos Relacionados (NINCDS/ADRDA).<br>Critérios de inclusão: Foram incluídos pacientes com Mini Exame Estadual Mental (MEM) entre 12 e 25 pontos (o MEI foi ajustado ao nível de escolaridade dessa população).<br>Critérios de exclusão: Os pacientes foram excluídos se tivessem outros distúrbios neuropsiquiátricos.<br>Gravidade e estágio de AD: Segundo a CDR. |
| Intervenções | Todos os pacientes receberam três sessões de ETCC anódica (córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, córtex temporal esquerdo e estimulação falsa) com intensidade de 2 mA por 30 min, 35 cm². Para todas as condições, o eletrodo de referência foi colocado sobre a área supra orbital direita. O mesmo procedimento foi utilizado para estimulação falsa, mas a corrente foi aplicada apenas para os primeiros 30 anos.<br>- As sessões foram realizadas em dias diferentes em uma ordem aleatória. Cada condição foi separada por pelo menos 48 h para lavar os efeitos do tratamento anterior. |
| Resultados | Os desfechos foram avaliados durante cada estimulação:<br>- Atenção seletiva: Teste de Stroop (versão Victoria).<br>- Memória de trabalho: Teste de intervalo de dígitos para frente e para frente.<br>- Memória de reconhecimento: tarefa de memória visual especialmente projetada para este fim usando o software IBV. |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado |

| | | |
|---|---|---|
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Alto risco | Não foi relatado. |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Baixo risco | A corrente placebo simulou os parâmetros de estimulação ativa (2 mA ETCC por 30 min (com 10 s de desaceleração e ascensão), mas a corrente foi aplicada apenas para os primeiros 30 s.<br>Este procedimento era confiável para indivíduos cegos |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Alto risco | Não relatado |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Nenhum dado está faltando<br>Não houve atrito ou exclusões na análise |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | A ANOVA revelou que o principal efeito da condição de estimulação foi significativo ($F(2,18) = 6,28$; $p = 0,0085$). e comparações pós-dia revelaram que houve diferença significativa entre temporal e simulado ($p = 0,01$) e entre pré-frontal e simulado ($p = 0,01$), mas não entre<br>o pré-frontal e o temporal ($p = 0,24$). |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Boggio et al, 2012**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Duplo-Cego, controlado por placebo, Ensaio randomizado (paralelo).<br>Método de randomização: Não relatado.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Sim.<br>Cegamento dos participantes: O mesmo procedimento foi utilizado para estimulação falsa, mas a corrente foi aplicada apenas nos primeiros 30 segundos. Este procedimento cega de forma confiável os sujeitos para a respectiva condição de estimulação. Todos os pacientes e avaliadores ficaram cegos ao tipo de ETCC entregue em cada sessão, mas nenhum índice foi calculado para medir a Cegamento.<br>Ocultação de alocação: Não relatado.<br>Instituições envolvidas: Laboratório de Neurociência Social e Cognitiva e Programa de Desordens do Desenvolvimento, Centro de Saúde e Biológica<br>Ciências, Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, Brasil; Centro Clinico per la Neurostimolazione, le Neurotecnologie ed i Disordini del Movimento, Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Itália; Universita degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Milão, Itália; Estância Vale Verde, Guararema, Brasil; U.O. di Neurofisiologia, Fondazione IRCCS Ca Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Itália;<br>U.O. di Neurologia, Fondazione IRCCS Ca Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Itália; Laboratório de Neuromodulação, Hospital de Reabilitação Spaulding, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.<br>Local de estudo: Milão, Itália; São Paulo, Brasil. |

| | |
|---|---|
| | Abandonos: Não relatados.<br>Ano do estudo: Não relatado. |
| Participantes | Tamanho da amostra: 15 pacientes (8 italianos e 7 brasileiros).<br>Média de idade: Pacientes italianos: 77,5 (6,9) anos; Pacientes brasileiros: 80,6 (9,5) anos. Sexo: Pacientes italianos: 4 homens e 4 mulheres; Pacientes brasileiros: 4 homens e 3 mulheres.<br>Critérios diagnósticos: De acordo com o Instituto Nacional de Neurologia e Transtorno de Comunicação e AVC-Os Critérios de Associação de Doenças e Transtornos Relacionados (NINCDS-ADRDA) e o Manual Diagnóstico e Estatística IV (DSM-IV).<br>Critérios de inclusão: Os participantes foram incluídos no estudo se o escore do Mini Exame do Estado Mental (MMSE) foi superior a 15 (o MMSE foi ajustado ao nível educacional da população) e se não possuía outras doenças neuropsiquiátricas.<br>Critérios de exclusão: Não relatados.<br>Gravidade e estágio de AD: Não relatado |
| Intervenções | ETCC anódica aplicada diariamente (5 dias consecutivos), com intensidade de 2 mA entregue por 30 minutos (com 10 segundos para subir e descer) sobre os lobos temporais bilateralmente (35 $cm^2$). O eletrodo de referência foi colocado sobre o músculo deltoide direito.<br>O mesmo procedimento foi usado para estimulação falsa, mas a corrente foi aplicada apenas nos primeiros 30 segundos. |
| Resultados | Os resultados foram avaliados em quatro pontos de tempo: antes da primeira sessão ETCC para cada condição (real e falsa) (T0), no final do dia do tratamento 5 (T1), 1 semana depois (T2) e depois 4 semanas depois (T3):<br>- Comprometimento cognitivo e demência: teste de MMSE ou Folstein;<br>- Intensidade de alterações cognitivas e não cognitivas: Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS).<br>- Memória de reconhecimento visual: Tarefa de Reconhecimento Visual (VRT).<br>Atenção visual: Tarefa de Atenção Visual (IVA). |
| Notas | |

Risco de tabela de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Risco incerto | Os pacientes foram randomizados em ordem contrabalançada para receber tratamento ativo primeiro, seguido por cadeia falsa ou vice-versa, mas não informou o método de randomização. |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Baixo risco | Todos os pacientes eram cegos ao tipo de ETCC entregue em cada sessão, mas nenhum índice foi calculado para medir a Cegamento. A corrente placebo simulou os parâmetros de estimulação ativa (ETCC anódica sobre os lobos temporais bilateralmente com uma intensidade de 2 mA, entregue por 30 minutos, com 10 segundos para aumento e desaceleração), porém a corrente foi aplicada apenas para os primeiros 30 s. Este procedimento era confiável para indivíduos cegos. |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Baixo risco | Todos os avaliadores ficaram cegos ao tipo de ETCC entregue em cada sessão, mas nenhum índice foi calculado para medir Cegamento. |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Nenhum dado está faltando Não houve atrito ou exclusão na análise. |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | A diferença estatística foi apresentada para todos os desfechos. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Bystad et al, 2016**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Ensaio randomizado, controlado por placebo (paralelo).<br>Método de randomização: Os pacientes foram designados para uma lista com códigos de cinco dígitos fornecidos pelo fabricante do estimulador de ETCC. Cada paciente tinha seu próprio código. Os códigos instruíram o estimulador a fornecer placebo ou estimulação ativa. A ordem dos códigos foi randomizada por um gerador de números aleatórios online (random.org). A taxa de alocação foi de 1:1.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Sim.<br>Cegamento dos participantes: O estimulador ETCC não apresentou informações que pudessem ser utilizadas para identificar o placebo ou estimulação ativa.<br>Ocultação de alocação: Para garantir a dupla Cegamento, a lista de atribuições de código não foi divulgada durante toda a intervenção do ETCC. A lista foi decodificada quando o estudo foi concluído para identificar os pacientes nos grupos ativo e placebo.<br>Instituições envolvidas: Departamento de Psicologia, Grupo de Pesquisa para Cognitivo<br>Neurociência, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Tromsø, Tromsø, Noruega; Departamento de Geropsiquiatria, Hospital Universitário do Norte da Noruega, Tromsø, Noruega.<br>Local do estudo: Laboratório de pesquisa do Instituto de Psicologia da Universidade de Tromsø.<br>Excluídos: 11 participantes se recusaram a participar, 45 não atenderam aos critérios de inclusão. Um participante do grupo que ressuou o ETCC ativo foi retirado.<br>Ano do estudo: Não relatado. |
| Participantes | Tamanho da amostra: 25 pacientes com Alzheimer e 22 voluntários idosos saudáveis,<br>Média de idade: 70 anos (grupo experimental), 75 anos (grupo placebo), 68,8 anos (grupo controle).<br>Sexo: 7 homens e 5 mulheres (grupo experimental), 7 homens e 6 mulheres (grupo placebo), 18 mulheres e 4 homens (grupo controle).<br>Critérios diagnósticos: De acordo com critérios do Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e AVC e Alzheimer e Associação de Transtornos Relacionados.<br>Critérios de inclusão: Viver em casa e cumprir os critérios de pesquisa para a probabilidade de ter Alzheimer de acordo com os critérios revisados do Instituto Nacional de Transtornos Neurológicos e Comunicativos e AVC e Alzheimer e Associação de Transtornos Relacionados.<br>Critérios de exclusão: Pacientes que obtiveram nota <18 no Mini Exame do Estado Mental (EMM), doenças somáticas graves (câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca) ou distúrbios neuropsiquiátricos (por exemplo, depressão grave e psicose) que podem reduzir as habilidades cognitivas, pacientes com condições cerebrais comórbidas, como lesões e/ou derrame cerebrovascular, tumor cerebral ou doença de Parkinson. Pacientes que usavam inibidores de colinesterase tinham que usá-los por pelo menos 3 meses antes de se inscreverem no estudo.<br>Gravidade e estágio de AD: Não informados. |

| | |
|---|---|
| Intervenções | (1) ETCC real foi aplicada em seis sessões de 30 minutos, com intensidade de 2 mA. O ânodo foi colocado no córtex temporal esquerdo, o catodo foi colocado no lobo frontal direito na posição Fp2.<br>(2) Para o ETCC placebo, a colocação do eletrodo e a duração da sessão foram idênticas às dos ETCC ativos. No entanto, no ETCC placebo, a corrente foi entregue por 30 segundos no início da estimulação, então a corrente foi desligada automaticamente.<br>(3) O grupo controle não recebeu nenhuma estimulação ETCC. |
| Resultados | Os resultados foram registrados antes e depois da última sessão:<br>- Função de memória verbal (recall imediato, recall atrasado e reconhecimento): Versão norueguesa do California Verbal Learning Test Second Edition (CVLTII);<br>- Comprometimento cognitivo: Mini Exame de Estado Mental (MMSE);<br>- Habilidade visuoconstrutiva: teste de desenho do relógio;<br>- Atenção: Trail Making Test parte A;<br>- Função executiva: Trail Making Test parte B;<br>- Habilidades cognitivas gerais: Wechsler Abreviado Escala de Inteligência com o raciocínio matricial e subtestes de vocabulário;<br>- Sintomas depressivos: Escala de Cornell para Depressão em Demência;<br>- Declínio progressivo: Questionário de Informante sobre Declínio Cognitivo no Idoso (IQCODE);<br>- Confusão durante testes neuropsicológicos: Método de Avaliação de Confusão |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Baixo risco | Os pacientes foram divididos em uma lista com códigos de cinco dígitos fornecidos pelo fabricante do estimulador ETCC. Cada paciente tinha seu próprio código. Os códigos instruíram o estimulador a fornecer placebo ou estimulação ativa. A ordem dos códigos foi aleatória por um número aleatório gerado on-line (random.org). |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Baixo risco | A taxa de alocação foi de 1: 1.<br>Ocultação de alocação: Para garantir a dupla ocultação, a lista de atribuições de código não foi divulgada durante toda a intervenção do ETCC. A lista foi decodificada quando o estudo foi concluído para identificar pacientes no ativo e placebo<br>Grupos. |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Baixo risco | Cegamento dos participantes: Sim.<br>O estimulador ETCC não apresentou informações que pudessem ser usadas para identificar placebo ou estimulação ativa. |

| | | |
|---|---|---|
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Baixo risco | Cegamento dos avaliadores de resultados: Sim. A lista de atribuições de código não foi divulgada durante toda a intervenção do ETCC. A lista só foi decodificada quando o estudo foi concluído para identificar pacientes no ativo e<br>grupos placebo. |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Nenhum dado está faltando<br>Não houve atrito ou exclusão na análise.<br>Os dados referentes à média e ao desvio padrão não são identificados no estudo |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | A diferença estatística foi apresentada para todos os desfechos. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Cotelli et al, 2008**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Não relatado.<br>Método de randomização: Não relatado.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Não relatado.<br>Cegamento dos participantes: O local de estimulação para a condição falsa estava em Cz (sistema EEG 10/20), mas a bobina foi posicionada perpendicular ao couro cabeludo, garantindo assim que nenhuma estimulação magnética atingiu o cérebro durante a condição falsa (não explica direito).<br>Ocultação de alocação: Não relatado.<br>Instituições envolvidas: IRCCS S. Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia, Itália; Departamento de Neurociências Clínicas, Universidade Vita Salute, Instituto Científico de San Raffaele, Milão e Instituto Nacional de Neurociências, Itália; Departamento de Ciências Biomédicas e Biotecnologia, Universidade de Brescia, Brescia e Instituto Nacional de Neurociências, Itália.<br>Local de estudo: Instituto Científico San Giovanni di Dio Fatebenefratelli em Brescia, Itália.<br>Excluído: Não.<br>Ano do estudo: Não relatado. |

| | |
|---|---|
| Participantes | Tamanho da amostra: 24<br>Idade média: AD moderada a grave - 77,6 anos; Ad leve - 75.<br>Sexo: Não relatado.<br>Critérios diagnósticos: De acordo com o Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Associação de Alzheimers e Doenças Relacionadas ao AVC (NINCDS-ADRDA).<br>Critérios de inclusão: Todos os pacientes eram falantes nativos de italiano e foram submetidos a uma avaliação clínica e neurológica detalhada. Todos os pacientes estavam em tratamento com inibidor da colinesterase (Donepezil ou Rivastigmina) e nenhum deles estava em uso de memantina.<br>Critérios de exclusão: Pacientes com transtornos neurológicos e psiquiátricos potencialmente confusos, deficiência auditiva ou visual clinicamente conhecida; histórico de abuso de álcool, psicose ou depressão grave; tinham objetos metálicos implantados ou histórico de convulsões ou problemas cardíacos; Para cada paciente, uma ressonância magnética cerebral estrutural excluiu as principais causas da doença cerebrovascular e lesões de matéria branca.<br>Gravidade e estágio da DA: Definiram pacientes com prejuízo cognitivo leve como pacientes que tinham um MMSE  17/30, enquanto pacientes com a comprometimento cognitivo moderado a grave foram caracterizados por um MMSE < 17/30. |
| Intervenções | Para estimular o dlPFC, eles usaram uma bobina de 70 mm de figura-de-luz e colocamos a junção das duas asas de bobina acima do ponto marcado. EMT foi entregue por 500 ms a partir do início do estímulo visual usando uma frequência de 20 Hz. Eles decidiram estimular para os primeiros 500 ms com uma frequência de 20 Hz porque estávamos procurando um efeito de facilitação, como relatado no estudo anterior. A intensidade de estimulação utilizada durante o experimento foi fixada em 90% de cada sujeito que descansava o limiar motor. EMT de alta frequência foi aplicado durante a nomeação de objetos e ações em pacientes com DA.<br>(1) EMT de alta frequência aplicado ao DLPFC esquerdo<br>(2) EMT de alta frequência aplicado ao DLPFC direito<br>(3) placebo EMT de alta frequência. O local de estimulação para a condição falsa estava em Cz (sistema 10/20 EEG), mas a bobina foi posicionada perpendicular ao couro cabeludo, garantindo assim que nenhuma estimulação magnética atingiu o cérebro durante a condição falsa. |
| Resultados | Os desfechos foram registrados durante o EMT:<br>- Habilidades de nomeação: Tarefa de nomeação de imagem de objeto de ação (PN). |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado |

| | | |
|---|---|---|
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Baixo risco | O local de estimulação para a condição simulada foi Cz (sistema 10/20 EEG), mas a bobina foi posicionada perpendicular ao couro cabeludo, garantindo que nenhuma estimulação magnética chegasse ao cérebro durante a condição simulada. |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Alto risco | Não relatado |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Não faltam dados.<br>Não houve atrito ou exclusões na análise |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | A diferença estatística foi apresentada para todos os desfechos. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Cotelli et al, 2014 (2)**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Duplo-Cego, Ensaio controlado randomizado (paralelo).<br>Método de randomização: Não relatado.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Sim. Dois neuropsicólogos treinados, cegos às alocações de tratamento do paciente, administraram o teste neuropsicológico, divididos em duas sessões. Todas as avaliações (linha de base, pós-tratamento e acompanhamentos) foram administradas para um único paciente pelo mesmo assessor ao longo do estudo.<br>Cegamento dos participantes: Sim. Na estimulação falsa (ou seja, placebo), a corrente foi desligada 10s após o início da estimulação (mais a duração do fade-in= 10) e foi ligada para os últimos 10 anos do período de estimulação (mais a duração do fade-out = 10), tornando esta condição indistinguível da estimulação experimental.<br>Ocultação de alocação: Não relatado.<br>Instituições envolvidas: RCCS Centro San Giovanni di Dio - Fatebenefratelli, Brescia, Itália; Departamento de Ciências Clínicas e Experimentais, Instituto Nacional de Neurociências, Universidade de Brescia, Brescia, Itália.<br>Local do estudo: Não informado.<br>Abandonos: No grupo 1, 3 foram removidos na T3; no grupo 2, 2 foram removidos em T2 e 2 no T3.<br>Ano do estudo: Não relatado. |
| Participantes | Tamanho da amostra: 36 pacientes<br>Idade média: Grupo 1: 76,6 ± 4,6 anos; Grupo 2: 74,7 ± 6,1 anos; Grupo 3: 78,2 ±<br>5,2 anos.<br>Sexo: Grupo 1: 2 homens e 10 mulheres; Grupo 2: 3 homens e 9 fêmeas; Grupo 3: 2 machos e 10 fêmeas.<br>Critérios de diagnóstico: De acordo com os critérios do NINCDS-ADRDA.<br>Critérios de inclusão: Diagnosticado como tendo provável IA leve a moderada, de acordo com os critérios do NINCDS-ADRDA. Todos os pacientes estavam em uma dose estável de inibidores de colinestease (Donepezil ou Rivastigmine) por pelo menos 6 meses antes do início do estudo.<br>Critérios de exclusão: Não foram incluídos no estudo pacientes com transtornos neurológicos ou psiquiátricos potencialmente confusos, deficiência auditiva ou visual clinicamente registrada.<br>Gravidade e estágio de AD: Leve a moderado AD. |

| | |
|---|---|
| Intervenções | Grupo 110 dias de AETCC sobre o DLPFC esquerdo (2mA, 25 min, densidade atual 0,08 mA/cm²) mais treinamento de memória IC (ETCC anódica durante treinamento de memória computadorizada individualizada). O eletrodo de referência foi colocado no músculo deltoide direito.<br>Grupo 210 dias de placebo ETCC sobre o DLPFC esquerdo mais treinamento de memória IC (placebo ETCC durante treinamento de memória computadorizada individualizada).<br>Grupo 310 dias de AETCC sobre o DLPFC esquerdo (2mA, 25 min, densidade atual 0,08 mA/cm²) mais treinamento motor (ETCC anódica durante o treinamento motor). O<br>eletrodo de referência foi colocado no músculo deltoide direito. |
| Resultados | Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação neuropsicológica e experimental antes (T0), após 2 semanas de tratamento (T1) e 3 (T2) e 6 meses (T3) após o início do tratamento.<br>- Memória associativa: Tarefa de memória da Associação de Nomes de Rosto (FNAT).<br>- Triagem para demência: Mini Exame de Estado Mental (MMSE).<br>- Estado funcional: Atividades de vida diária (ADL); Atividades instrumentais do cotidiano (IADL).<br>- Equilíbrio e marcha: balança de Tinetti; Escala de marcha de Tinetti.<br>- Sintomas comportamentais: Inventário Neuropsiquiátrico (NPI).<br>- Linguagem: Tarefa de nomeação de imagens; Battery para Análise de Déficits Afásicos (BADA).<br>- Memória: Teste de memória comportamental de Rivermead; Teste de aprendizagem verbal auditiva de Rey.<br>- Praxis: Rey-osterrieth Complex figure-copy.<br>- Funções atencionais e executivas: Trail making test-A e B. |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Baixo risco | Sim. Na estimulação simulada, a corrente foi desligada 10s após o início da estimulação (mais a duração do fade = 10) e foi ativada nos últimos 10 anos do período de estimulação (mais a duração do fade-out = 10), fazendo isso condição indistinguível da estimulação experimental |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Baixo risco | Sim. Dois neuropsicólogos treinados, cegos à alocação do tratamento do paciente, administraram o teste neuropsicológico, divididos em duas sessões. Todas as avaliações (linha de base, pós-tratamento e acompanhamento) foram administradas a um único |

| | | |
|---|---|---|
| | | paciente pelo mesmo assessor durante todo o estudo. |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Nenhum dado está faltando<br>Não houve atrito ou exclusão na análise. |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | A diferença estatística foi apresentada para todos os desfechos. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Cotelli et al, 2011**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Ensaio randomizado controlado por placebo (design de linha de base múltipla?).<br>Método de randomização: Não relatado.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Sim. O teste neuropsicológico foi administrado por um examinador experiente que era cego às alocações de tratamento do paciente.<br>Cegamento dos participantes: Sim. Na condição placebo, uma bobina falsa foi usada.<br>Ocultação de alocação: Não relatado.<br>Instituições envolvidas: IRCCS Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia, Itália; Departamento de Neurociências, Universidade Vita-Salute e Instituto Científico de San Raffaele e Instituto Nacional de Neurociências, Milão, Itália; Departamento de Ciências Biomédicas e Biotecnologia, Instituto Nacional de Neurociências, Universidade de Brescia, Brescia, Itália.<br>Local do estudo: Não informado.<br>Abandonos: Não relatados.<br>Ano do estudo: Não relatado. |
| Participantes | Tamanho da amostra: 10 pacientes<br>Idade média: Real-real: 71,2 ± 6,1 anos; Placebo-real: 74,4 ± 3,8 anos.<br>Sexo: Não relatado.<br>Critérios de diagnóstico: De acordo com os critérios do NINCDS-ADRDA.<br>Critérios de inclusão: Diagnosticado como tendo provável DA moderada, de acordo com os critérios do NINCDS-ADRDA. Todos os pacientes estavam em uma dose estável de inibidor de colinestease (Donepezil ou Rivastigmine) por pelo menos 6 meses antes do início do estudo.<br>Critérios de exclusão: Não foram incluídos no estudo pacientes com transtornos neurológicos e psiquiátricos potencialmente confusos, epilepsia, deficiência auditiva ou visual clinicamente registrada, ou com histórico de abuso de álcool, psicose ou depressão grave. O uso de medicamentos com propriedades anticolinergic foi utilizado como critério de exclusão.<br>Gravidade e estágio de AD: AD moderado. |
| Intervenções | O primeiro grupo foi submetido a um protocolo de estimulação real de EMT de 4 semanas, enquanto o segundo foi submetido a um tratamento placebo de 2 semanas, seguido por 2 semanas de estimulação real de EMT. Cada sessão consistia na aplicação de rítmica<br>EMT de alta frequência sobre o DLPFC por 25 min. As sessões ocorreram uma vez por dia, 5 dias/semana. EMT foi entregue por uma unidade Magstim com uma dupla bobina refresada de 70 mm. A intensidade de estimulação usada durante o experimento foi definida para 100% do limiar motor de cada sujeito. Os trens de alta frequência rítmica (20 Hz) EMT foram entregues em curtos períodos (2 s de duração) separados por períodos mais longos (28 s) sem |

| | |
|---|---|
| | estímulo, para cada sessão diária. O número total de pulsos para cada sessão foi 2000 (40 estímulos/trem, 50 trens). |
| Resultados | Os desfechos foram registrados na linha de base, e às 2, (T2) 4 (T4) e 12 (T12) semanas após o tratamento de EMT (note que T12 corresponde a 8 semanas após o término do tratamento).<br>- Tela para demência: Mini-Exame de Estado Mental.<br>- Estado funcional: Atividades de vida diária (ADL); Atividades instrumentais do cotidiano (IADL).<br>- Memória: Teste de posição da curva serial.<br>- Funções executivas: Teste de estimativa cognitiva.<br>- Linguagem: Tarefa de nomeação de imagens; Bateria para Análise de Déficits Afásicos; Teste Aachener Aphasie. |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Alto risco | Não foi relatado. |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Alto risco | Não foi relatado. |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Baixo risco | Sim. Na estimulação falsa, foi usada uma bobina simulada. |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Baixo risco | Sim. O teste neuropsicológico foi administrado por um examinador experiente, cego às alocações de tratamento do paciente. |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Nenhum dado está faltando<br>Não houve atrito ou exclusões na análise |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | A diferença estatística foi apresentada para todos os desfechos. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Eliasova et al, 2014**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Estudo randomizado controlado por placebo com desenho de crossover (estudo piloto).<br>Método de randomização: Não relatado.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Não relatado.<br>Cegamento dos participantes: Não relatado.<br>Ocultação de alocação: Não relatado.<br>Instituições envolvidas: Primeiro Departamento de Neurologia, Hospital Universitário de St. Anne, Faculdade de Medicina, Universidade de Masaryk, Brno, República Tcheca; Programa de Pesquisa de Cérebros e Mentes, Instituto Central Europeu de Tecnologia, CEITEC MU, Universidade de Masaryk, Brno, República Tcheca.<br>Local de estudo: Centro de Comprometimento Cognitivo e Demência, |

| | |
|---|---|
| | Primeiro Departamento de Neurologia, Universidade de Masaryk e Hospital st Anne, Brno, República Tcheca.<br>Abandonos: Não relatados.<br>Ano do estudo: Não relatado. |
| Participantes | Tamanho da amostra: Dez pacientes.<br>Idade média: 72 ± 8 anos.<br>Sexo: 6 homens; 4 mulheres.<br>Critérios de diagnóstico: Não informados.<br>Critérios de inclusão: Não informados.<br>Critérios de exclusão: Não informados.<br>Gravidade e estágio da DA: 7 indivíduos tinham uma forma leve de doença de Alzheimer<br>demência e 3 indivíduos apresentaram prejuízo cognitivo amnésico leve. |
| Intervenções | Todos os participantes receberam 2 sessões ativas de 10 Hz EMT sobre o hemisfério direito não dominante em ordem aleatória (intervalo de um dia entre cada sessão): giro frontal inferior - IFG (local de estimulação ativa) e vértice (local de estimulação de controle). As intensidades foram ajustadas para 90% do limiar do motor de repouso. Um total de 2250 pulsos foram aplicados em uma sessão. |
| Resultados | Os resultados foram medidos antes e imediatamente após cada sessão:<br>- Atenção sustentada, velocidade psicomotora, mudança de conjunto e inibição de respostas habituais: O Teste de Trail Making (TMT) e o teste Stroop.<br>- Processamento visual atencional, codificação e reconhecimento: Cena visual complexa<br>tarefa de codificação (CVSET). |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Alto risco | Não relatado |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Alto risco | Não relatado |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Não faltam dados.<br>Dois pacientes não conseguiram completar a parte B do TMT devido ao aumento da demanda cognitiva em relação à parte A. |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | A diferença estatística foi apresentada para todos os desfechos. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Ferrucci et al, 2008**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Crossover<br>Método de randomização: Não relatado.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Sim. O paciente e o examinador que fez as classificações ficaram cegos para o tipo de ETCC entregue em cada sessão.<br>Cegamento dos participantes: Sim. O paciente e o examinador que fez as classificações ficaram cegos para o tipo de ETCC entregue em cada sessão. Para placebo DC, eletrodos foram colocados como para estimulação real, mas o estimulador foi desligado após os 10 s. Os sujeitos sentiram, portanto, a sensação inicial de coceira quando a estimulação começou, mas depois disso não receberam corrente.<br>Ocultação de alocação: Não relatado.<br>Instituições envolvidas: Departamento de Ciências Neurológicas, Universidade de Milão, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Itália.<br>Local do estudo: Não informado.<br>Abandonos: Não relatados.<br>Ano do estudo: Não relatado. |
| Participantes | Tamanho da amostra: 10 pacientes<br>Média de idade: 75,2 ±7,3 anos.<br>Sexo: Sete mulheres e três homens.<br>Critérios diagnósticos: De acordo com o Instituto Nacional de Transtornos Neurológicos e Comunicativos e AVC e os critérios da Associação de Doenças e Transtornos Relacionados de Alzheimer (NINCDS-ADRDA) e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV (DSM-IV).<br>Critérios de inclusão: Os participantes foram incluídos no estudo se o escore do MiniExse Mental (MMSE) fosse superior a 20. Todos os pacientes estavam em tratamento com inibidores de colinesterase (ChEI). Ao longo do estudo do ETCC, os pacientes continuaram tomando os mesmos medicamentos nas mesmas doses utilizadas nos últimos 3 meses.<br>Critérios de exclusão: Não informados.<br>Gravidade e estágio de AD: Não informados. |
| Intervenções | Três tipos diferentes de estimulação - anódica, catódica e placebo (ou seja, placebo) ETCC - foram testados em ordem aleatória, em três sessões experimentais separadas em intervalos de pelo menos 1 semana. A corrente estimulante foi uma DC anódica ou catódica com intensidade de 1,5 mA (densidade atual: 0,06 mA/cm2) entregue por 15 minutos sobre as áreas TP bilateralmente (lado esquerdo P3-T5; Lado direito P6-T4). Para placebo DC, eletrodos foram colocados como para estimulação real, mas o estimulador foi desligado após os 10 s. Os sujeitos, portanto, sentiram a sensação inicial de coceira quando estimulação<br>começou, mas depois disso não recebeu nenhuma corrente. |
| Resultados | Os desfechos foram testados na linha de base (pré-estimulação) e 30 minutos após o término do ETCC (pós-estimulação).<br>- Função de memória de reconhecimento: Tarefa de reconhecimento de palavras.<br>- Atenção visual: Tarefa de atenção visual. |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Baixo risco | Sim. Para a intervenção placebo, os eletrodos foram colocados como para estimulação real, mas o estimulador foi desligado após os anos 10. Os sujeitos, portanto, sentiu a sensação inicial de coceira quando a estimulação começou, mas depois disso eles não receber corrente. |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Baixo risco | Sim. O paciente e examinador que realizou o as avaliações foram cegas para o tipo de ETCC entregue em cada sessão. |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Não faltam dados.<br>Não houve atrito ou exclusões na análise |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | Todos os resultados são relatados. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Khedr et al, 2014**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Estudo randomizado, duplo-cego e controlado (paralelo).<br>Método de randomização: Anódica, catódica, ou farsa com uma razão 1:1:1. Cada paciente recebeu um número de série de uma tabela de randomização gerada por computador.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Sim. Todas as avaliações foram realizadas por um neurologista cego ao grupo de tratamento. O examinador estava cego ao grau de demência e à condição experimental.<br>Cegamento dos participantes: Sim. Para o ETCC falso, a colocação dos eletrodos, intensidade atual e tempo de rampa foi idêntica ao grupo de estimulação ETCC anódica; no entanto, a estimulação durou apenas 30 anos. O investigador responsável pela entrega do ETCC não teve contato com os pacientes. No final da terapia os pacientes foram questionados se achavam que tinham ETCC reais ou farsa. Três do grupo real e dois do grupo falso pensaram ter recebido estímulo real (chisquared-test: $p<0.05$), indicando que a Cegamento era eficaz.<br>Ocultação de alocação: Anódica, catódica ou placebo com uma razão 1:1:1 foram colocados em envelopes fechados opacos numerados em série.<br>Instituições envolvidas: Departamento de Neurologia, Hospital Universitário de Assiut, Assiut, Egito; Departamento de Psicologia de Saúde e Prevenção da Universidade de Riedlingen, Riedlingen, Alemanha; Departamento de Psiquiatria e Psicoterapia, Clínica Universitária Tübingen, Tübingen, Alemanha.<br>Local do estudo: Não informado.<br>Abandonos: Onze pacientes foram excluídos porque nove deles apresentavam |

| | |
|---|---|
| | demência grave e dois pacientes se recusaram a participar do estudo.<br>Ano do estudo: 2011-2012. |
| Participantes | Tamanho da amostra: 34 pacientes.<br>Média de idade: 69,7 (4,8) anos.<br>Sexo: Dezenove homens e quinze fmulheres.<br>Critérios diagnósticos: De acordo com os critérios do Instituto Nacional de Transtornos Neurológicos e Comunicativos e Associação de Doenças de Alzheimer e Transtornos Relacionados (NINCDS-ADRDA).<br>Critérios de inclusão: Diagnóstico de provável AD. Em todos os pacientes, foram obtidas tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) para detectar a atrofia cerebral difusa e excluir outras causas de demência.<br>Critérios de exclusão: Histórico anterior de derrame, perturbação metabólica, outras doenças médicas graves ou epilepsia, e formas graves de demência. Pacientes com objetos metálicos no corpo, ou submetidos a uma craniotomia no passado, também foram excluídos. No momento do recrutamento, nenhum dos pacientes tomava colinomiméticos, antidepressivos ou neurolépticos, drogas sedativas-hipnóticas por pelo menos uma semana antes da avaliação.<br>Gravidade e estágio da AD: O estágio de demência foi avaliado por meio do MMSE. A demência foi classificada de acordo com o escore do MMSE como 21 17 para leve, 16 9 para pacientes analfabetos moderados; esses valores correspondem aos valores de 23 19 e 18 11 para demência leve e moderada, respectivamente, utilizando-se a pontuação completa de 30 pontos em caso de pacientes educados. |
| Intervenções | Os participantes foram randomizados em um dos três grupos: Anódica, catódica ou placebo ETCC. Os grupos anódica e catódica receberam ETCC por 25 min a 2mA diariamente por 10 dias consecutivos. A localização padronizada de estimulação foi sobre o DLPFC esquerdo. O eletrodo anódico foi colocado sobre o DLPFC esquerdo e o eletrodo catódico (usado como eletrodo de referência) foi fixado sobre a região orbital supra contralateral para grupo anódica. As polaridades de eletrodos foram invertidas para o grupo de estimulação catódica, uma vez que o eletrodo catódico foi colocado sobre o DLPFC esquerdo e o eletrodo anódica (usado como eletrodo de referência) foi fixado sobre a região supra-orbital contra-lateral. Para o ETCC falso, a colocação dos eletrodos, intensidade atual e tempo de rampa era idêntica à estimulação ETCC anódica; no entanto, a estimulação durou apenas 30 s. |
| Resultados | Os resultados foram testados na linha de base, no final das 10 sessões e depois em 1 e 2 meses após o término das sessões.<br>- Função cognitiva: Mini-Exame de Estado Mental (MMSE).<br>- QI de desempenho e QI verbal: WAIS-III (1. Compreensão Verbal (informação, semelhanças e vocabulário). 2.WorkingMemory (aritmética e comprimento de dígito). 3. Organização Perceptual (conclusão de imagem, matriz de raciocínio e design de bloco). 4. Velocidade de processamento (codificação de símbolos de dígitos e pesquisa de símbolos)).<br>As medidas neurofisiológicas foram avaliadas na linha de base e após a última sessão do ETCC.<br>- Potenciais relacionados a eventos (P300).<br>- Limiares do motor de repouso (rMT).<br>- Limiares motores ativos (AMT).<br>- Períodos de silêncio cortical (CSP). |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Baixo risco | Cada paciente recebeu um número de série de uma tabela de randomização gerada por computador. |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Baixo risco | Os pacientes receberam números de série que foram colocados em envelopes opacos fechados e, em seguida, foram alocados aleatoriamente em um 1:1: 1 razão entre os grupos anódicos, catódicos ou falsos ETCC. |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Baixo risco | Sim. Para ETCC simulados, a localização dos eletrodos, a intensidade atual e o tempo de rampa eram idênticos aos grupos de ETCC ativos; no entanto, a estimulação durou apenas 30 anos. O investigador responsável pela entrega do ETCC não teve contato com os pacientes. No final da terapia, os pacientes foram questionados se achavam que tinham ETCC reais ou fraudulentos. Três no grupo real e dois no grupo falso pensaram ter recebido estimulação real (teste qui-quadrado: $p<0,05$), indicando que a Cegamento foi eficaz. |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Baixo risco | Sim. Todas as avaliações foram realizadas por um neurologista cego ao grupo de tratamento. O examinador estava cego para o grau de demência e a condição experimental. |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Nenhum dado está faltando<br>Não houve atrito ou exclusão na análise. |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | A diferença estatística foi apresentada para todos os desfechos. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Khedr et al, 2019**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Duplo-Cego, controlado por placebo, paralelo.<br>Método de randomização: Indicações de alocação de grupo anódica ou placebo, em uma proporção de 1:1. Cada paciente recebeu um número de série de uma tabela de randomização gerada por computador.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Sim. O examinador estava cego ao grau de demência e à condição experimental. O investigador responsável pela entrega do ETCC não teve contato com os pacientes. O pesquisador que administrava os testes cognitivos não sabia que tipo de estimulação os pacientes recebiam.<br>Cegamento dos participantes: Os pacientes não sabiam que tipo de estimulação os pacientes recebiam. Para o ETCC falso, a colocação dos eletrodos, intensidade atual e tempo de rampa foi idêntica à do grupo ETCC real; no entanto, a estimulação durou apenas 30 s.<br>Ocultação de alocação: O resultado foi colocado em envelopes numerados em série, opacos e fechados.<br>Instituições envolvidas: Departamento de Neuropsiquiatria, Faculdade de Medicina, Hospital Universitário de Assiut, Assiut, Egito.<br>Local do estudo: Não informado.<br>Abandonos: Seis deles tinham demência grave, dois pacientes tinham histórico de epilepsia e outros dois se recusaram a participar do estudo. Dois pacientes do grupo falso não completaram o estudo.<br>Ano do estudo: julho de 2016 a outubro de 2017. |
| Participantes | Tamanho da amostra: 46 pacientes<br>Idade média: 65,7 ± 6,4 anos<br>Sexo: Grupo anódica: 13 homens e 10 mulheres; Grupo placebo: 13 homens e 8 mulheres. Critérios diagnósticos: De acordo com os critérios revisados do Instituto Nacional de Transtornos Neurológicos e Comunicativos e AVC e da Associação de Doenças e Transtornos Relacionados de Alzheimer 2011.<br>Critérios de inclusão: Primeiro utilizamos os critérios de contorno para demência de todas as causas e, em seguida, utilizamos os critérios clínicos centrais da provável demência da AD, que incluem os seguintes: Atende aos critérios de demência e, além disso, tem as seguintes características: (1) início insidioso, os sintomas têm um início gradual ao longo de meses a anos; (2) histórico claro de piora da cognição por relatório ou observação; e (3) os déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes são evidentes na história e no exame em 1 das seguintes categorias(a) apresentação amnésica: os déficits devem incluir comprometimento na aprendizagem e recordação de informações recentemente aprendidas; b Apresentações não anestésicas: apresentação de linguagem, apresentação visuo-espacial e disfunção executiva.<br>Critérios de exclusão: Doença cerebrovascular concomitante substancial, definida por um histórico de um AVC temporalmente relacionado ao aparecimento ou agravamento do comprometimento cognitivo; a presença de infartos múltiplos ou extensos ou carga severa de hiper intensidade da matéria branca; características fundamentais da demência com corpos de Lewy que não sejam a demência em si; características proeminentes da demência fronto-temporal da variante comportamental; características proeminentes da afasia progressiva primária da variante semântica ou da variante não fluente/agrammática primária progressiva; evidência de outra doença neurológica simultânea, ativa, ou uma comorbidade médica não-neurológica, ou uso de medicamentos que poderiam ter um efeito substancial na cognição, ou epilepsia. Também foram excluídos pacientes com objetos metálicos no corpo ou que haviam recebido uma craniotomia no passado.<br>Gravidade e estágio da AD: O estágio de demência foi avaliado por meio da versão árabe do Mini Exame de Estado Mental (MMSE), com as pontuações |

| | |
|---|---|
| | de corte sendo 11 e 9 de 30 pontos para pacientes alfabetizados e analfabetos, respectivamente (Demência leve a moderada). |
| Intervenções | (1) 10 sessões (5 sessões/wk por 2 semanas consecutivas) de ETCC anódica real sobre a região têmporo-parietal esquerda e direita por 20 minutos, 2 mA, para cada lado com o cátodo no braço esquerdo. Eles usaram ETCC bicefálica bilateral com 2 eletrodos anódicos ativos para que estruturas homólogas em cada hemisfério.<br>(2) Placebo ETCC apenas para 30 s (a colocação dos eletrodos, intensidade atual, e o tempo de rampa era idêntico ao do grupo ETCC real). |
| Resultados | Os resultados foram medidos antes e depois da 10ª sessão:<br>- Avaliação cognitiva: Mini Exame de Estado Mental Modificado (MMMSE), teste de desenho de relógio e versão árabe da Escala Cognitiva de Montreal (MoCA).<br>- Sintomas depressivos: Escala de Cornell para Depressão em Demência (versão árabe).<br>- Avaliação de biomarcadores de soro neurodegenerativos (Soro TAU, A□ 1-42, e lipídio peroxidase): biomarcadores em soro. |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Baixo risco | Cada paciente recebeu um número de série de uma tabela e foram aleatoriamente indicando alocação para o grupo de estimulação anódica ou para o grupo de estimulação simulada através da randomização gerada por computador. |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Baixo risco | O resultado foi colocado em envelopes fechados, numerados em série, opacos.<br>Os participantes foram alocados entre grupos (estimulação anódica e placebo) em uma razão 1: 1 |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Baixo risco | Sim. Os pacientes não sabiam que tipo de estímulo recebiam. Para ETCC simulados, a localização dos eletrodos, a intensidade atual e o tempo de rampa eram idênticos aos do grupo ETCC real; no entanto, a estimulação durou apenas 30s. No final da terapia, os pacientes foram perguntados se eles achavam que eles tinham recebido ETCC anódica ou placebo |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Baixo risco | Sim. O examinador ficou cego ao grau de demência e à condição experimental. O investigador responsável pela entrega do ETCC não teve contato com os pacientes. O investigador que administrou os testes cognitivos não sabia que tipo de estímulo os pacientes receberam. |

| | | |
|---|---|---|
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Não faltam dados.<br>Dois pacientes do grupo falso se recusaram a completar as sessões: um desenvolveu gastroenterite e o outro deixou o estudo porque não houve melhora após a sexta sessão. |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | A diferença estatística foi apresentada para todos os desfechos. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Koch et al, 2018**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Projeto crossover controlado por Placebo.<br>Método de randomização: Não relatado. Os pacientes que concordaram em participar foram aleatoriamente designados para EMT ou placebo como seu primeiro pertencimento experimental do braço. A ordem de administração de qualquer intervenção (ou seja, EMT ou farsa) foi contrabalançada em todos os pacientes.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Sim. Todos os pesquisadores que realizavam avaliações de pacientes eram cegos ao seu pertencimento experimental do braço. ,<br>Cegamento dos participantes: Sim. Os pacientes com DA ficaram cegos à condição de tratamento a qualquer momento do estudo minimizando o risco de observar um efeito placebo. Ocultação de alocação: Não relatado.<br>Instituições envolvidas: Unidade de Estimulação Cerebral Não Invasiva/Departamento de Neurologia Comportamental e Clínica, Fundação Santa Lúcia IRCCS, Roma, Itália; Unidade de AVC, Tor Vergata Policlínica, Roma, Itália; Laboratório de Neuroimagem, Papai Noel<br>Fundação Lucia, IRCCS, Roma, Itália; Departamento de Medicina de Sistemas, Universidade de Roma Tor Vergata, Roma, Itália; Clínica de Memória, Departamento de Neurologia, Universidade Católica de Roma, Itália; Departamento de Neurociência, Brighton e Sussex Medical School, Universidade de Sussex, East Sussex, Reino Unido. Local do estudo: Clínicas de Memória Especializada da Universidade Tor Vergata (Roma, Itália) e Universidade Católica de Roma (Roma, Itália).<br>Abandonos: Não relatados.<br>Ano do estudo: janeiro de 2014 e junho de 2016. |

| | |
|---|---|
| Participantes | Tamanho da amostra: Quatorze pacientes.<br>Média de idade: 70,0 ± 5,1 anos.<br>Sexo: 7 mulheres e 7 homens.<br>Critérios de diagnóstico: De acordo com os critérios diagnósticos atuais para a DA.<br>Critérios de inclusão: O recrutamento dos pacientes foi realizado de acordo com os critérios diagnósticos atuais para a DA, referindo-se à fase sintomática precoce da DA, caracterizada pela perda de memória episódica na presença de patologia da AD, apoiada por CSF ou evidência biomarcadora de imagem. Todos os pacientes com DA tinham que estar cognitivamente intactos antes da ocorrência de comprometimento cognitivo. A punção lombar foi realizada em todos os pacientes para confirmar o perfil típico de CSF da patologia da AD, ou seja, redução das concentrações de amiloide □1-42, aumento dos níveis de proteína tau-fosforilada.<br>Critérios de exclusão: Os principais transtornos sistêmicos e psiquiátricos, outras condições neurológicas e sinais de doença cerebrovascular concomitante nos exames de ressonância magnética foram cuidadosamente investigados e excluídos em todos os pacientes.<br>Gravidade e estágio de DA: Não informados. |
| Intervenções | EMT/placebo foi aplicado diariamente em um curso de 10 sessões, de segunda a sexta-feira, por uma duração total de duas semanas. Em seguida, foi aplicado um intervalo de lavagem de duas semanas, após o qual os pacientes foram atravessados para o braço de estudo alternativo por duas semanas adicionais. EMT foi realizado utilizando um estimulador bifásico magnético Magstim Rapid2 conectado com uma bobina de oito figuras com diâmetro de 70 mm. Cada sessão diária de estimulação consistia em quarenta trens de 2 segundos entregues a 20 Hz espaçados por 28 s de nenhuma estimulação (número total de estímulos: 1600). Toda a sessão durou aproximadamente 20 minutos. A intensidade da estimulação foi fixada em 100% do limiar do motor de repouso (RMT).<br>Durante o tratamento EMT, a bobina foi posicionada sobre o PC e constantemente monitorada utilizando o sistema de neuronavegação softaxic. A orientação da bobina era paralela à linha média com a alça apontando para baixo. Para o tratamento falso, a estimulação foi aplicada utilizando os mesmos parâmetros com a bobina falsa posicionada no couro cabeludo em correspondência com a área alvo. Para cada paciente, uma estimativa de origem sobre dados TMS-EEG pré-processados foi executada no início de cada sessão de tratamento para confirmar a segmentação anatômica correta para EMT. |
| Resultados | As avaliações cognitivas foram medidas antes e depois de cada período de tratamento:<br>- Memória episódica de longo prazo (recall imediato e atrasado): Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva Rey (RAVLT);<br>- Velocidade de resposta, atenção sustentada, habilidades visuais-espaciais e mudança de conjunto:<br>Teste de substituição de símbolos de dígito (DSST) da escala de inteligência para adultos wechsler revisada;<br>- Cognição Global: Mini Exame de Estado Mental (MMSE);<br>- Funções executivas: Bateria de Avaliação Frontal (FAB). Outros resultados:<br>- EEG descansando;<br>- Atividade cortical evocada por TMS;<br>- Atividade oscilatória evocada por TMS. |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Alto risco | Não foi relatado.<br>Os pacientes que concordaram em participar foram designados aleatoriamente para EMT ou simulação como seu primeiro braço experimental pertencente. A ordem de administração de qualquer intervenção (ou seja, EMTR ou simulação) foi contrabalançada em todos os pacientes. |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado. |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Baixo risco | Sim. Os pacientes com DA ficaram cegos à condição de tratamento a qualquer momento do estudo. |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Baixo risco | Sim. Todos os pesquisadores que realizam avaliações de pacientes ficaram cegos para a adesão ao braço experimental. |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Nenhum dado está faltando<br>Não houve atrito ou exclusões na análise |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | Todos os resultados foram informados. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Lee et al, 2016 (2)**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.<br>Método de randomização: Os pacientes foram aleatoriamente atribuídos ao grupo tratamento ou grupo placebo a uma razão de 2:1.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Sim. Todas as avaliações cognitivas foram realizadas por um neuropsicólogo treinado que ficou cego ao estado de tratamento dos participantes.<br>Cegamento dos participantes: Sim. O grupo falso recebeu os mesmos sons de re-cording, mas sem estimulação magnética.<br>Ocultação de alocação: Não relatado.<br>Instituições envolvidas: Departamento de Neurologia, Seção de Neurociência Cognitiva, Hospital Universitário Nacional de Chungnam, Daejeon, Coreia; Seção de Neurociência Cognitiva, Hospital Universitário Nacional de Chungnam, Daejeon, Coreia. Local de estudo: Hospital Universitário Nacional de Chungnam.<br>Desistências: 1 abandono. O único efeito adverso em qualquer participante durante o acompanhamento ocorreu em um paciente do grupo placebo que referiu de dor de cabeça leve e fatigabilidade na primeira visita.<br>Ano do estudo: Fevereiro de 2013 a fevereiro de 2014. |

| | |
|---|---|
| Participantes | Tamanho da amostra: 27 pacientes com DA (26 pacientes completaram este estudo).<br>Média de idade: 71,6 ± 6,8 anos.<br>Sexo: 57,7 % feminino e 42,3 % masculino.<br>Critérios diagnósticos: Com base nos critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição.<br>Critérios de inclusão: Diagnosticado com DA provável. Sua pontuação de MMSE foi de 18 26 e sua pontuação global de classificação de demência clínica foi de 1 ou 2. Todos os participantes deste estudo foram obrigados a ser acompanhados por um cuidador ou um familiar que passou mais de 72 horas por semana com o paciente para fornecer informações diárias sobre eles. Todos os pacientes podiam ler e escrever coreano, e a ressonância magnética cerebral foi realizada para excluir quaisquer lesões cerebrais orgânicas que possam ter afetado a função cognitiva. Os pacientes foram obrigados a manter seus medicamentos sem mudanças de pelo menos 2 meses antes do início do estudo e ao longo de sua duração.<br>Critérios de exclusão: Foram excluídos pacientes com histórico de abuso de álcool ou que haviam tomado medicamentos psicoativos no último mês. Também foram excluídos pacientes que não tinham condições de tocar na tela do computador, que não conseguiram cooperar com o técnico por causa da visão ou dificuldade auditiva, ou que tinham contraindicações para EMT também foram excluídos, assim como pacientes que não estavam disponíveis para tratamento geral de TMS.<br>Gravidade e estágio da AD: Os participantes foram categorizados em escores leves - Mini-Exame de Estado Mental (MMSE) =21 26, e moderados (MMSE pontuação= 18 a 20). |
| Intervenções | Os pacientes do grupo de tratamento receberam sessões diárias de tratamento durante 6 semanas (1 sessão/dia e 5 dias/semana para um total de 30 sessões), enquanto o grupo tratado com farsa recebeu um manejo regular sem estimulação ou treinamento cognitivo. Cada sessão durou 1 hora, incluindo a preparação, e três áreas cerebrais foram estimuladas separadamente. Vinte trens de EMT (2 s de 10 Hz/trem e 20 pulsos/trem) seguidos por duas a quatro tarefas cognitivas foram administrados ao longo de 20 40 s para cada área cerebral, resultando em 400 pulsos em 7 15 min.<br>A EMT foi aplicada às seis áreas em conjunção com treinamento cognitivo ativo que estavam associadas à função de cada área cortical. Essas seis áreas cerebrais representaram a localização dos centros primários envolvidos na manifestação dos sintomas clínicos da DLPFC direito e esquerdo, área de Broca e Wernicke, e o córtex de associação somatosensotal parietal (pSAC) direito e esquerdo.<br>A intensidade foi ajustada para 90% do limiar do motor na área de Broca e no dlPFC, e para 110% do limiar do motor na área de Wernicke e no pSAC. A área de Broca, a área de Wernicke e o dlPFC direito foram tratados durante a mesma sessão diária (dias 1, 3 e 5), e as áreas esquerdas do DPFC e ambas as áreas do pSAC foram tratadas nos dias alternados (dias 2 e 4). Para os pacientes do grupo placebo, a mesma bobina foi posicionada para estimular as mesmas áreas cerebrais, mas sem aplicar qualquer estímulo magnético, e os pacientes ouviram os mesmos sons que haviam sido expostos quando a estimulação foi aplicada aos outros pacientes.<br>As tarefas cognitivas foram combinadas com as funções corticais de alta ordem correspondentes a cada uma das seis áreas selecionadas. Os pacientes realizaram essas tarefas em conjunção com a estimulação cortical com EMT: tarefas de gramática e sintaxe e para a área de Broca; compreensão do significado léxico e tarefas de categorização para a área de Wernicke; |

| | |
|---|---|
| | nomeação de ação, nomeação de objetos e memória espacial de formas, tarefas de cores e letras para ambas as áreas dlPFC; E atenção espacial para tarefas de formas e letras para ambas as áreas pSAC. |
| Resultados | Todas as medições das avaliações clínicas foram repetidas três vezes: na linha de base e depois imediatamente, e 6 semanas após o término do tratamento EMT-COG.<br>- Sintomas cognitivos: Avaliação da doença de Alzheimer escala-subescala cognitiva (ADAS-cog).<br>- Impressão da mudança: Impressão Global Clínica da Mudança (CGIC).<br>- Função cognitiva: Mini-Exame de Estado Mental (MMSE).<br>- Depressão: Escala de Depressão Geri-atric (GDS). |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Alto risco | Não foi relatado.<br>Os pacientes foram aleatoriamente atribuídos ao grupo de tratamento ou tratamento simulado, numa razão de 2: 1 |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Baixo risco | Sim. Para os pacientes do grupo falso, a mesma bobina foi posicionada para estimular as mesmas áreas cerebrais selecionadas, mas sem aplicar qualquer estimulação magnética, e os pacientes ouviram os mesmos sons que haviam sido registrados quando o<br>a estimulação foi aplicada aos outros pacientes. |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Baixo risco | Sim. Todas as avaliações cognitivas foram realizadas por um neuropsicólogo treinado, cego ao estado de tratamento dos participantes. |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Não faltam dados.<br>1 abandono. O único efeito adverso em qualquer participante durante o período de seguimento ocorreu em um paciente do grupo falso que se queixou de dor de cabeça leve e fadiga na primeira consulta. |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | A diferença estatística foi apresentada para todos os desfechos. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Rabey et al, 2013**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Estudo randomizado, controlado por duplo-cego (paralelo).<br>Método de randomização: Os pacientes foram randomizados para o tratamento ou grupo controle em uma razão de 1:1.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Sim. Todas as avaliações foram realizadas por um neurologista treinado da equipe clínica. Cada paciente foi avaliado pelo mesmo neurologista ao longo do estudo que ficou cego à alocação de<br>cada participante (grupo ativo ou placebo). Cegamento dos participantes: Sim. Os pacientes falsos passaram pelo mesmo procedimento usando uma bobina falsa.<br>Ocultação de alocação: Não relatado.<br>Instituições envolvidas: Departamento de Neurologia, Centro Médico Assaf Harofeh, Zerifin, Israel; A Faculdade de Medicina Sackler, Universidade de Tel Aviv, Tel Aviv, Israel; Clínica de Memória, Centro Médico Assaf Harofeh, Zerifin, Israel.<br>Local de estudo: Assaf Harofeh Medical Center, Israel.<br>Abandonos: Dois participantes do grupo placebo desistiram do estudo, um devido a uma infecção na bexiga e outro devido à fraqueza geral. Um participante do grupo de tratamento desistiu devido a sintomas psiquiátricos que necessitavam de medicação.<br>Ano do estudo: Não relatado. |
| Participantes | Tamanho da amostra: 15 pacientes.<br>Média de idade: Grupo de tratamento: 72,6 ± 8,9 anos; Grupo placebo: 75,4 ± 9,07 anos. Sexo: Grupo de tratamento: 5 homens e 2 mulheres; Grupo placebo: 5 homens e 3 mulheres.<br>Critérios diagnósticos: Diagnosticados por critérios diagnósticos DSM-IV.<br>Critérios de inclusão: Provável AD leve a moderado, um escore de Mini Exame de Estado Mental (MMSE) de 18 24 e um escore de Classificação de Demência Clínica (CDR) de 1 e nenhuma doença metabólica ou cardíaca grave (principais critérios) foram incluídos no presente estudo. Todos os pacientes participantes do estudo foram obrigados a ter um cuidador (como um familiar ou cuidador profissional) que ficasse com o paciente por um mínimo de 10h/semana, a fim de avaliar seu desempenho. Todos os pacientes participantes do estudo foram obrigados a ter habilidades fluentes de hebraico ou russo como sua primeira língua e uma ressonância magnética cerebral indicando atrofia cortical que sustenta o diagnóstico de provável DA.<br>Critérios de exclusão: Excluídos do estudo (principais critérios) foram pacientes com histórico de condições médicas instáveis, falta de cooperação, agitação grave, epilepsia, abuso de álcool/drogas, ou uso consistente de benzodiazepínicos ou outras hipnóticas dentro de 2 semanas antes do início do estudo. Pacientes que tomavam tranquilizantes eram ocasionalmente autorizados a participar do estudo. Além disso, pacientes com distúrbios visuais graves foram excluídos, pois é necessária a capacidade de assistir telas de computador para as sessões de treinamento. Os pacientes que receberam inibidores de colinesterase e/ou terapia de memantina foram autorizados a participar desde que a medicação fosse tomada por pelo menos 2 meses antes do início do estudo.<br>Gravidade e estágio de AD: Mini escore de Exame de Estado Mental (MMSE) 18 24 e uma pontuação de Classificação de Demência Clínica (CDR) de 1. |
| Intervenções | Durante a fase intensiva, os pacientes do grupo de tratamento ativo receberam sessões diárias de tratamento (1 sessão/dia, 5 dias por semana) ao longo de 6 semanas. Durante a fase de manutenção, os participantes receberam sessões quinzenais de tratamento ao longo de 3 meses. Portanto, cada participante recebeu um total de 54 sessões.<br>Cada sessão foi de 45 a 60 minutos de duração, durante o qual três regiões |

| | |
|---|---|
| | cerebrais foram estimuladas separadamente. 20 ou 25 trens de EMT (2s de 10 Hz/trem, 20 pulsos/trem), seguidos por 14 tarefas COG ao longo de 20 40 s foi administrado para cada região cerebral. Dado que havia 20 repetições desse tipo, cada região cerebral foi estimulada com 400 ou 500 pulsos ao longo de 7 15 min. A intensidade do EMT foi ajustada para 90 % do MT<br>intensidade no Broca, R-dlPFC e L-dlPFC e até 110 % da intensidade do MT no Wernicke, R-pSAC e L-pSAC, desde que não houvesse mudanças inconvenientes nos olhos. O tratamento das regiões cerebrais Broca, Wernicke e dlPFC direito ocorreu em uma sessão diária (dias 1, 3 e 5), enquanto as regiões cerebrais dlPFC esquerdo, pSAC direito e pSAC esquerdo foram tratadas nos dias seguintes (dias 2 e 4).<br>Na estimulação placebo os pacientes passaram pelo mesmo procedimento usando uma bobina falsa |
| Resultados | A avaliação do pré-tratamento foi realizada para cada participante dentro de 3 semanas antes do início do tratamento. As avaliações de seguimento foram realizadas 6 semanas após o início do tratamento e 4,5 meses após o início do tratamento.<br>- Melhora do escore cognitivo: Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer, subseção cognitiva (ADAS-cog).<br>- Impressão da Mudança: Impressão Global Clínica da Mudança (CGIC).<br>- Sintoma neuropsiquiátrico: Inventário Neuropsiquiátrico (NPI). |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Alto risco | Não foi relatado.<br>Os pacientes foram randomizados para o tratamento ou um grupo controle em uma razão de 1: 1. |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Alto risco | Não foi relatado. |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Baixo risco | Os pacientes do grupo placebo receberam tratamento falso, com frequência idêntica e comprimento de sessão idêntico. O dispositivo EMT produziu sons idênticos e a bobina foi navegada para regiões cerebrais, mas não produziu estimulação magnética mesmo quando variava o<br>posição da bobina. |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Baixo risco | Sim. Todas as avaliações foram realizadas por um neurologista treinado da equipe clínica. Cada paciente foi avaliado pelo mesmo neurologista ao longo do estudo, cego à alocação de cada participante (grupo ativo ou placebo). |

| | | |
|---|---|---|
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Não faltam dados.<br>Dois participantes do grupo placebo desistiram do estudo, um devido a uma infecção na bexiga e o outro devido à fraqueza geral. Um participante do grupo de tratamento desistiu devido a sintomas psiquiátricos que necessitavam de medicação. Todos os abandonos, em diferentes estágios do estudo, não estavam relacionados com o dispositivo, como diagnosticado pelo principal investigador. |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | A diferença estatística foi apresentada para todos os desfechos. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Rutherford et al, 2015**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: O desenho do estudo incluiu um duplo-cego, controlado por placebo (Estágio<br>1) e um rótulo aberto, acompanhamento (Estágio 2) do tratamento HF-EMT.<br>Método de randomização: Os pacientes foram aleatoriamente atribuídos a dois grupos: um grupo (S-R) recebendo tratamento falso e, em seguida, tratamento real, e o segundo grupo (R-S) recebendo tratamento real e, em seguida, tratamento falso.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Os avaliadores cognitivos treinados que realizam as avaliações ADAS-cog não tinham conhecimento da atribuição do paciente para os grupos intervenção ou placebo de acordo com os blocos de ordem de tratamento.<br>Cegamento dos participantes: Sim. Quanto ao tratamento falso, foi inserido um bloco de madeira de 2 cm de espessura entre a bobina e o paciente; isso atenuou a força do campo elétrico induzido no tecido cerebral bem abaixo do limiar necessário para estimular neurônios sem afetar a experiência sonora ou tátil do tratamento. Nenhum dos pacientes notou qualquer mudança entre o tratamento real e o falso.<br>Ocultação de alocação: Não relatado.<br>Instituições envolvidas: Universidade de Manitoba BREB<br>Local do estudo:<br>Abandonos: Uma mulher descontinuada porque seu método de transporte para sessões de tratamento não estava mais disponível para ela.<br>Ano do estudo: 2015 |

“ ” “ ”

| | |
|---|---|
| Participantes | Tamanho da amostra: 10 pacientes voluntários com AD<br>Média de idade: Faixa etária 57 87 anos participaram deste estudo.<br>Sexo: Mulheres: 7; Homens: 4<br>Critérios diagnósticos: Diagnóstico de provável AD de seu neuropsiquiatra ou neurologista.<br>Critérios de inclusão: 1) um diagnóstico de provável AD de seu neuropsiquiatra ou neurologista; 2) uma pontuação inicial de Avaliação Cognitiva de Montreal (MOCA) entre 5 e 26 (de 30); 3) sem histórico de convulsões e sem metal em seu corpo (razões de segurança relacionadas ao uso de EMT); 4) entre 40 e 90 anos de idade; 5) tomar uma dose estável de quaisquer medicamentos utilizados para tratar AD por pelo menos 3 meses antes do estudo e não ter planos de mudar de medicação durante a duração do estudo; e 6) sendo inglês, e ser capaz de organizar seu próprio transporte para o local de tratamento acompanhado com a ajuda de seus cuidadores.<br>Critérios de exclusão: Os voluntários foram considerados inelegíveis para o estudo se tivessem diagnóstico de qualquer outro tipo de demência, diagnóstico de qualquer outra condição neurológica, qualquer lesão grave ou cirurgia na cabeça, ou depressão moderada a grave.<br>Gravidade e estágio de AD: Seis pacientes em estágio inicial e quatro em estágio avançado. |
| Intervenções | A primeira etapa consistiu em um estudo crossover duplo-cego com tratamentos reais e falsos. Cada bloco de tratamento consistiu em 13 sessões ao longo de 4 semanas.<br>Tratamento real: A magnitude dos pulsos EMT foi definida entre 90% e 100% da intensidade do limiar do motor de repouso (RMT). Cinquenta explosões foram aplicadas em cada lado do cérebro, para um total de 2000 pulsos para cada um dos os lados direito e esquerdo por sessão. Os pacientes foram mantidos cognitivamente ativos por nomeação objeto/ação durante o tratamento.<br>Tratamento falso: Um bloco de madeira de 2 cm de espessura foi inserido entre a bobina e o paciente; isso atenuou a força do campo elétrico induzido no tecido cerebral bem abaixo do limiar necessário para estimular neurônios sem afetar a experiência sonora ou tátil do tratamento.<br>A segunda etapa foi um estudo de rótulo aberto, no qual os mesmos tratamentos foram realizados em blocos de 2 semanas (10 sessões) aproximadamente a cada 3 meses como acompanhamento de seis dos voluntários, que completaram a primeira etapa do Estudo. |
| Resultados | Medidas de resultado primário:<br>- Avaliação Cognitiva de Montreal (MOCA)<br>- Subescala de avaliação da doença de Alzheimer Escala-cognitiva.<br>Medidas de desfecho secundário:<br>- Lista de verificação de memória e comportamento revisada<br>- avaliações cognitivas personalizadas da equipe |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Risco incerto | Não relatado. Os autores afirmam que os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, mas não relatam como a |

| | | |
|---|---|---|
| | | sequência aleatória foi gerada. |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado. |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Baixo risco | Sim. Quanto ao tratamento falso, foi inserido um bloco de madeira de 2 cm de espessura entre a bobina e o paciente; isso atenuou a força do campo elétrico induzido no tecido cerebral bem abaixo do limiar necessário para estimular neurônios sem afetando a experiência sonora ou tátil do tratamento. |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Baixo risco | Sim. Os avaliadores cognitivos treinados que realizavam as avaliações ADAS-cog não tinham conhecimento da atribuição do paciente para um grupo de tratamento real ou falso. |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Nenhum dado está faltando<br>Não houve atrito ou exclusão na análise. |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | A diferença estatística foi apresentada para todos os desfechos. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Suemoto et al, 2014**

,

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Centro único, duplo-cego, controlado por placebo, ensaio clínico em grupo paralelo.<br>Método de randomização: Após avaliação clínica e cognitiva inicial, os participantes foram aleatoriamente designados para receber ETCC ou estimulação falsa de acordo com uma lista gerada por computador de números aleatórios. A sequência de randomização foi preparada para 40 pacientes com alocação 1:1 utilizando tamanhos de bloco de 8 por um investigador sem envolvimento clínico no ensaio.<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Sim. Todos os pacientes, cuidadores e avaliadores ficaram cegos ao tipo de estimulação entregue.<br>Cegamento dos participantes: Sim. Todos os pacientes, cuidadores e avaliadores ficaram cegos ao tipo de estimulação entregue.<br>Ocultação de alocação: A sequência de alocação foi ocultada dos pesquisadores que matricularam e avaliaram os pacientes em envelopes numerados, opacos e lacrados. Os envelopes correspondentes só foram abertos após o participante inscrito concluir a avaliação inicial e imediatamente antes da intervenção.<br>Instituições envolvidas: Disciplina de Geriatria, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil; Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil; Departamento de Patologia, LIM/22, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil; Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil; Departamento de Medicina Física e Reabilitação, Spaulding Reabilitation Hospital e Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA.<br>Local do estudo: Centro de Referência para Transtornos Cognitivos (CEREDIC), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.<br>Abandonos: 20 recusaram participar, 16 dificuldades com transporte para o centro, 3 instabilidade clínica, 2 mudança de endereço, 2 analfabetos, 2 cuidador incapazes de cooperar, 1 recente mudança na dose neuroléptica, 1 histórico de epilepsia.<br>Ano do estudo: Janeiro a abril de 2012. |
| Participantes | Tamanho da amostra: 40 pacientes.<br>Média de idade: 80,5 ± 7,5 anos.<br>Sexo: 28 mulheres, 12 homens.<br>Critérios de diagnóstico: De acordo com os critérios do NINCDS-ADRDA.<br>Critérios de inclusão: Pacientes com apatia definida por um escore de 14 pontos ou mais na Escala de Apatia e com critérios clínicos padronizados para a doença moderada provável ou possível de Alzheimer. Os participantes tiveram que pontuar entre 10 e 20 no mini-exame do estado mental (MMSE), estar em doses estáveis de inibidores de acetilcolinesterase por pelo menos 2 meses antes da matrícula e com idade igual ou maior de 50 anos. O uso de medicamentos antidepressivos e neurolépticos foi permitido se suas doses estivessem estáveis por pelo menos um mês antes da matrícula.<br>Por fim, os principais cuidadores devem conseguir vir ao centro em todas as avaliações clínicas.<br>Critérios de exclusão: Os pacientes foram excluídos se fossem analfabetos, apresentavam condições clínicas instáveis, histórico de epilepsia, objetos cerebrais metálicos, transtornos mentais anteriores e depressão descontrolada definida por um escore superior a 18 na Escala de Cornell para Depressão em Demência. |

| | |
|---|---|
| | Gravidade e estágio da DA: Doença de Alzheimer moderada ou possível. |
| Intervenções | O anódica ETCC foi aplicado ao córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. O eletrodo catódico foi posicionado logo acima da órbita direita. ETCC foi aplicado com um estimulador de corrente direta constante conectado a dois retangulares, 35 cm2<br>Eletrodos de esponja sintética encharcados de soro fisiológico. ETCC foi , aplicado para 20min em uma intensidade de 2mA, com 10 s subindo e descendo. O mesmo procedimento foi utilizado para estimulação falsa, mas neste caso, a corrente elétrica foi aplicada apenas nos primeiros 20 s. ETCC e estimulações falsas foram aplicadas a cada dois dias para 6 sessões durante um período de 2 semanas. |
| Resultados | Os pacientes foram avaliados na linha de base, nos dias 1 e 2, e após 1 semana sem intervenção.<br>- Apatia: Escala de Apatia.<br>- Cognição global: Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer e Subescala Cognitiva (ADAS-Cog).<br>- Sintomas neuropsiquiátricos: Inventário Neuropsiquiátrico (NPI).<br>- Carga do cuidador relacionada aos sintomas da neuropsiquiatria: Inventário Neuropsiquiátrico (NPI).<br>- Sintomas depressivos: Escala de Cornell para Depressão em Demência. |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Baixo risco | Após a avaliação clínica e cognitiva inicial, os participantes foram aleatoriamente designados para receber ETCC ou estimulação simulada de acordo com uma lista gerada por computador de números aleatórios. A sequência de randomização foi preparada para 40 pacientes com 1: 1 alocação usando tamanhos de bloco de 8 por um investigador sem envolvimento clínico no estudo. |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Baixo risco | A sequência de alocação foi ocultada pelos pesquisadores que registraram e avaliaram os pacientes em envelopes numerados, opacos e sequencialmente lacrados. Os envelopes correspondentes foram abertos somente após o participante inscrito completar o avaliação inicial e imediatamente antes da intervenção. |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Baixo risco | Sim. Todos os pacientes e cuidadores ficaram cegos ao tipo de estímulo aplicado. Sim, sim. Todos os pacientes e cuidadores foram cegos para o tipo de estímulo aplicado. |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Baixo risco | Sim. Todos os avaliadores ficaram cegos ao tipo de estímulo aplicado. |

| | | |
|---|---|---|
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Não faltam dados.<br>Não houve atrito ou exclusões na análise |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | diferença estatística foi apresentada para todos os desfechos |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Wu et al, 2015**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo<br>Método de randomização: Os pacientes que atenderam a esses critérios de inclusão foram aleatoriamente atribuídos (utilizando uma tabela padrão de números aleatórios).<br>Cegamento dos avaliadores de desfecho: As classificações foram conduzidas por dois psiquiatras que tinham sido treinados no uso das escalas e que estavam cegos para o estado de tratamento dos pacientes; sua confiabilidade inter-rater com base na avaliação simultânea de seis pacientes foi boa (ICC=0,79-0,86).<br>Cegamento dos participantes: Pacientes que receberam EMT falso com os mesmos parâmetros do primeiro grupo, mas as sessões foram aplicadas com as bobinas de 180 graus, de modo que o campo magnético penetrando o cérebro era tão fraco que foi considerado uma condição falsa<br>Ocultação de alocação: Não relatado.<br>Instituições envolvidas: Wuxi Mental Health Center.<br>Site de estudo: Wuxi, China<br>Excluídos: Um paciente abandonou cada grupo, no grupo de estudo 1 família retirou o consentimento, e no grupo controle 1 paciente teve alta hospitalar<br>Ano do estudo: agosto de 2013 a dezembro de 2014. |
| Participantes | Tamanho da amostra: 52 (26 em cada grupo).<br>Média etária: Grupo de intervenção: 71,4 (4,9) anos / Grupo controle: 71,9 (4,8)<br>Sexo: Grupo de intervenção: 16 mulheres e 10 homens / Grupo de controle: 15 mulheres e 11 homens<br>Critérios diagnósticos: Diagnóstico de provável DA de acordo com os critérios do Instituto Nacional de Transtornos Neurológicos e Comunicativos e Associação de Doenças de Alzheimer e Transtornos Relacionados (NINCDS-ADRDA). Critérios de inclusão: a) atenderam aos critérios para provável AD propostos pelo Instituto Nacional de Doenças Neurológicas e Comunicativas e AVC e Associação de Doenças de Alzheimer e Transtornos Relacionados (NINCDS-ADRAD);<br>b) 60-80 anos de idade; c) mínimo de 5 anos de estudo; d) pontuação total no Mini-Exame de Estado Mental (MMSE)<br>de menos de 24; e) pontuação total em Patologia Comportamental na Escala de Classificação da Doença de Alzheimer (BEHAVE-AD) superior a 8; e) não há histórico de epilepsia, derrame ou traumatismo craniano grave; f) nenhuma doença física grave ou implantes que possam limitar o uso de EMT; e g) não haviam tomado medicamentos antipsicóticos ou outros medicamentos que afetavam a atividade mental no mês anterior.<br>Critérios de exclusão: Incluídos nos critérios de inclusão<br>Gravidade e estágio de DA: Não informados. |

| | |
|---|---|
| Intervenções | Todos os pacientes foram administrados tratamentos reais ou falsos de EMT para um total de 20 sessões, 5 dias por semana para 4 semanas consecutivas.<br>A posição de estimulação foi sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DLPFC). A intensidade de estímulo foi de 80% do limiar motor (MT) e a frequência foi de 20 Hz para todos os pacientes. O número total de pulsos foi de 1200 para uma única sessão de tratamento.<br>No grupo controle, as bobinas foram viradas 180 graus para que o campo magnético penetrar o cérebro era tão fraco que era considerado uma condição falsa; outras configurações eram as mesmas utilizadas no grupo de intervenção. |
| Resultados | Os resultados foram avaliados na linha de base e após 4 semanas de tratamento:<br>- Patologia Comportamental na Escala de Classificação da Doença de Alzheimer (BEHAVE-AD)<br>- Subescala de avaliação da doença de Alzheimer (ADAS-Cog) |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Baixo risco | Sim. Os pacientes que atenderam a esses critérios de inclusão foram aleatoriamente atribuídos (utilizando uma tabela padrão de aleatório números). |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Alto risco | Não foi relatado. |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Baixo risco | Sim. O grupo placebo recebeu EMT placebo com os mesmos parâmetros do primeiro grupo<br>A eficácia da Cegamento pretendida não foi avaliada |
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Baixo risco | Sim. As classificações foram conduzidas por dois psiquiatras de nível médico-atendente que foram treinados no uso das escalas e que ficaram cegos ao estado de tratamento dos pacientes; sua confiabilidade inter-rater com base no simultâneo a avaliação de seis pacientes foi boa (ICC=0,79-0,86). |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Nenhum dado está faltando<br>Os números em cada grupo de intervenção permaneceram equivalentes durante todo o experimento. |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | A diferença estatística foi apresentada para todos os desfechos. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**Zhao et al, 2017**

| | |
|---|---|
| Métodos | Tipo de estudo: Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.<br>Método de randomização: Não relatado (Os pacientes foram aleatoriamente atribuídos ao tratamento ou grupo placebo).<br>Cegamento dos avaliadores de resultados: Sim. Todas as avaliações cognitivas foram realizadas por um neuropsicólogo treinado que ficou cego ao estado de tratamento dos participantes (ou seja, tratados ou tratados) ao longo do estudo.<br>Cegamento dos participantes: Sim. Para os pacientes do grupo falso, a mesma bobina foi posicionada para estimular as mesmas áreas cerebrais selecionadas, mas sem aplicar qualquer estimulação magnética, e os pacientes ouviram os mesmos sons que haviam sido registrados para quando a estimulação foi aplicada aos outros pacientes.<br>Ocultação de alocação: Não relatado.<br>Instituições envolvidas: Departamento de Neurologia, Hospital Qilu da Universidade de Shandong, Jinan, Shandong, China; Departamento de Neurologia, Hospital Municipal de Weihai, Weihai, Shandong, China; Departamento de Medicina Clínica (Neurologia), Weifang Medical University, Weifang, Shandong, China.<br>Local do estudo: Não informado.<br>Abandonos: Não relatados.<br>Ano do estudo: Fevereiro de 2014 a fevereiro de 2015 |
| .Participantes | Tamanho da amostra: 30 pacientes (17 pacientes recebendo tratamento EMT e 13 recebendo tratamento falso).<br>Média de idade: 70,8 ± 5,6 anos.<br>Sexo: 56,7 % mulheres, 43,3 % masculinos.<br>Critérios diagnósticos: Com base nos critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição.<br>Critérios de inclusão: Todos os participantes deste estudo foram obrigados a estar acompanhados por um cuidador ou um familiar que passou mais de 72 horas por semana com o paciente para fornecer informações diárias sobre eles. Todos os pacientes podiam ler e escrever chinês proficientemente, e a ressonância magnética cerebral foi realizada para excluir quaisquer lesões cerebrais orgânicas que pudessem ter afetado a função cognitiva.<br>Os pacientes foram obrigados a manter seus medicamentos sem alterações de pelo menos 2 meses antes do início do estudo e ao longo de sua duração.<br>Critérios de exclusão: Foram excluídos pacientes com histórico de abuso de álcool ou que haviam tomado medicamentos psicoativos no último mês. Também foram excluídos pacientes que não tinham condições de tocar na tela do computador, que não conseguiram cooperar com o técnico por causa da visão ou dificuldade auditiva, ou que tinham contraindicações para EMT também foram excluídos, assim como pacientes que não estavam disponíveis para tratamento geral de EMT.<br>Gravidade e estágio de DA: Sua pontuação MMSE foi de 18-26. A pontuação da escala de classificação de demência clínica foi de 1 ou 2. |

| | |
|---|---|
| Intervenções | Os pacientes do grupo de tratamento receberam sessões diárias de tratamento durante 6 semanas (1 sessão/dia e 5 dias/semana para um total de 30 sessões em 6 semanas). Cada sessão durou 1 hora, incluindo preparação, e três áreas cerebrais foram alvo e estimuladas separadamente. 10 min de EMT (10 s de 20 Hz/trem, 20s intermediário/trem) seguido de duas a quatro tarefas cognitivas foram administradas ao longo de 20-40 s para cada área cerebral. As áreas de tratamento incluíram parietal P3/P4 e temporal posterior T5/T6 de acordo com o sistema 10-20 do eletroencefalograma.<br>Para os pacientes do grupo placebo, a mesma bobina foi posicionada para estimular as mesmas áreas cerebrais selecionadas, mas sem aplicar qualquer estimulação magnética, e os pacientes ouviram os mesmos sons que haviam sido registrados para quando a estimulação foi aplicada aos outros pacientes. Todos os pacientes da DA foram administrados com o mesmo tratamento básico, como inibidores de colinesterase e Donepezil. |
| Resultados | Todas as medições das avaliações clínicas foram repetidas três vezes: na linha de base e depois imediatamente e 6 semanas após o término do tratamento de EMT.<br>**-** Déficit cognitivo: Versão chinesa da subescala de avaliação da doença de Alzheimer Escala-subescala (ADAS-cog).<br>**-** Orientação, recall imediato, atenção, memória de curto prazo e linguagem: A versão chinesa do Mini Mental State Examination (MMSE).<br>**-** Atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem, habilidades visuosespaciais, pensamento abstrato, habilidades de cálculo e orientação: versão chinesa da Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA).<br>**-** Memória verbal, memória de curto prazo dos pacientes, recall imediato, recall atrasado, reconhecimento demorado: versão chinesa da Universidade da Organização Mundial da Saúde da Califórnia-Los Angeles, Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva (OMS-UCLA AVLT). |
| Notas | |

Tabela de risco de viés

| Viés | Julgamento dos autores | Apoio ao julgamento |
|---|---|---|
| Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Baixo risco | Não relatado<br>Os pacientes foram aleatoriamente designados para o grupo de tratamento ou grupo placebo. |
| Ocultação de alocação (viés de seleção) | Alto risco | Não relatado |
| Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho) | Baixo risco | Sim. Para os pacientes do grupo falso, a mesma bobina foi posicionada para estimular as mesmas áreas cerebrais selecionadas, mas sem aplicar qualquer estimulação magnética, e os pacientes ouviram os mesmos sons que haviam sido registrados quando o a estimulação foi aplicada aos outros pacientes. |

| | | |
|---|---|---|
| Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção) | Baixo risco | Sim. Todas as avaliações cognitivas foram realizadas por um neuropsicólogo treinado, cego ao estado de tratamento dos participantes (ou seja, que receberam tratamento ou farsa) ao longo do estudo. |
| Dados de resultado incompletos (viés de atrito) | Baixo risco | Nenhum dado está faltando<br>Não houve atrito ou exclusões na análise |
| Relatórios seletivos (viés de emissão de relatórios) | Baixo risco | A diferença estatística foi apresentada para todos os desfechos. |
| Outro viés | Risco incerto | |

**APÊNDICE C**
**Descrição dos estudos excluídos**

| Estudo | Motivo da exclusão |
|---|---|
| Abd EKSM, Al-Jiffri OH, 2016 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Aguiar et al, 2014 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Alagona et al, 2001 | Tipo de desfecho - não se enquadra |
| Ali et al, 2011 | Tipo de pesquisa - não se enquadra |
| Ancoli-Israel et al, 2008 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Anderson et al, 2008 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Arcoverde et al, 2014 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Atherton et al, 2016 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Avery et al, 2008 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Baker et al, 2010 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Baker et al, 2010 (2) | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Barreto et al, 2018 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Baudic et al, 2013 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Baudry Set al, 2014 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Bella et al, 2016 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Benninger et al, 2009 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Boggio et al, 2005 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Boggio et al, 2011 | Tipo de pesquisa - não se enquadra |
| Bugos et al, 2007 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Callahan et al, 2017 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Canonici et al, 2012 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Cantagallo et al, 2012 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Carey et al, 2008 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Cheng et al, 2015 | Tipo de pesquisa - Não se enquadra |
| Cotelli et al, 2014 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Cott et al, 2002 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Cottelli et al, 2011 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Danucalov et al, 2013 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Danucalov et al, 2017 | Tipo de intervenção - não se enquadra |

| | |
|---|---|
| De Tomasso et al, 2017 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Dominguez e Barbagallo, 2018 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Drumond et al, 2015 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Fiatarone et al, 2014 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Fitzgerald et al, 2018 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Fleiner et al, 2017 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Fox et al, 2007 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Frances, 1995 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Francese, Sorrell e Butler, 1997 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Frederiksen et al, 2018 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Frederiksen et al, 2019 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Friedman e Tappen, 1991 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Giasson, Leroux, Tardif, Bouchard, 1999 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Gilligan et al, 2015 | Tipo de pesquisa - não se enquadra |
| Hackley, 2009 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Han et al, 2017 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Hasan et al, 2016 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Hausmann et al, 2004 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Hesse et al, 2011 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Hirano et al, 2011 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Hoffmann et al, 2016 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Holthoff et al, 2015 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Huber et al, 2003 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Jensen et al, 2017 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Julkunen et al, 2008 | Tipo de desfecho - não se enquadra |
| Kang et al, 2016 | Tipo de pesquisa - não se enquadra |
| Kavanaugh et al, 2018 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Kedzior et al, 2012 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Khan et al, 2019 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Kim et al, 2010 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Kim et al, 2016 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Koenigs et al, 2009 | Tipo de participante - não se enquadra |

| | |
|---|---|
| Komulainen et al, 2010 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Kozel et al, 2018 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Lam et al, 2015 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Lam et al, 2018 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Lamb et al, 2018 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Lautenschlager et al, 2008 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Law et al, 2014 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Lee et al, 2016 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Lee et al, 2017 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Levin e Netz, 2015 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Levkovitz et al, 2007 | Tipo de intervenção e participante - não se enquadra |
| Levkovitz et al, 2011 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Little et al, 2000 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Litvinenko et al, 2012 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Liu-Ambrose et al, 2016 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Luijpen et al, 2004 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Lyketsos et al, 1999 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| López et al, 2015 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Lü et al, 2015 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| MacDonald e Byblow WD, 2015 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Maci et al, 2012 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Manenti et al, 2012 | Tipo de pesquisa – revisão |
| Martis et al, 2003 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Mavros et al, 2017 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| McCurry et al, 2005 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| McCurry et al, 2011 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Meinzer et al, 2013 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Meinzer et al, 2015 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Milner et al, 2015 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Mindaugas et al, 2018 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Mittelman et al, 1996 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Miu, Szeto, Mak, 2008 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Mogg et al, 2008 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Morris et al, 2017 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Mosimann et al, 2004 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Mrakic-Sposta et al, 2018 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Myczkowvski et al, 2018 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Nadeau et al, 2014 | Tipo de participante - não se enquadra |

| | |
|---|---|
| Nardone et al, 2008 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Nardone et al, 2011 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Newlin e Renton, 2010 | Tipo de pesquisa - não se enquadra |
| Ngandu et al, 2015 | Tipo de intervenção e participante - não se enquadra |
| Nguyen et al, 2018 | Tipo de pesquisa - não se enquadra |
| Niu et al, 2019 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Nousia et al, 2018 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Oliveira er al, 2019 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Padala et al, 2012 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Padala et al, 2017 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Padala et al, 2018 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Park et al, 2019 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Pelletier et al, 2015 | Tipo de pesquisa - não se enquadra |
| Pelonazzi et al, 2014 | Tipo de pesquisa - não se enquadra |
| Pepin et al, 1999 | Tipo de desfecho - não se enquadra |
| Perttila et al, 2018 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Perttilla et al, 2016 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Peterson et al, 2016 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Pitkälä et al, 2013 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Pitteri et al, 2013 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Ptomey et al, 2018 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Rabany et al, 2014 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Rice et al, 2008 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Roach et al, 2011 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Roitto et al, 2018 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Rolland et al, 2007 | Tipo de intervenção - não se enquadra |

| | |
|---|---|
| Sandrini et al, 2016 | Tipo de participantes - não se enquadra |
| Santana-Sosa et al, 2008 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Santos et al, 2015 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Satoh et al, 2014 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Satoh et al, 2017 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Scherder e Bouma, 1999 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Scherder et al, 2002 | Tipo de desfecho - não se enquadra |
| Scherder et al, 2003 | Tipo de desfecho - não se enquadra |
| Scherder, Bouma e Steen, 1998 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Scherder, Bouma, Steen, 1998 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Scherder, Van Someren EJ, Swaab DF, 1999. | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Shariatirad et al, 2016 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Shimada et al, 2018 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Smith et al, 2006 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Sobol et al, 2016 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Sokhadze et al, 2009 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Solé-Padullés et al, 2006 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Sondell et al, 2019 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Song et al. 2019 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Sopina et al, 2017 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Souto et al, 2017 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Speer et al, 2001 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Speer et al, 2014 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Srovnalova et al, 2011 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Srovnalova et al, 2012 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Steinberg et al, 2009 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Sugawara et al, 2012 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Suttanon et al, 2013 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Takahashi et al, 2009 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Tappen et al, 2000 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Tappen et al, 2002 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Teixeira-Machado et al, 2017 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Teri et al, 2003 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Tesky et al, 2011 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Todri, Lena, Gil, 2019 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Toots et al, 2016 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Toots et al, 2017 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Trebbastoni et al, 2012 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Tsai et al, 2019 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Turner et al, 2015 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Ullrich et al, 2012 | Tipo de participante - não se enquadra |

| | |
|---|---|
| Van Der Kleij et al, 2018 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Van Someren, Scherder e Swaab, 1998 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Venturelli et al, 2016 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Venturelli, Scarsini, Schena, 2011 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Vidoni et al, 2019 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Voigt-Radloff et al, 2011 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Vreugdenhil et al, 2012 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Williams e Tappen, 2007 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Williams e Tappen, 2008 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Woods, Craven, Whitney, 2005 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Wölwer et al, 2014 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Yang et al, 2015 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Yang et al, 2019 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Yágüez et al, 2011 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Zehr, 2015 | Tipo de pesquisa - não se enquadra |
| Zheng et al, 2012 | Tipo de participante - não se enquadra |
| Öhman et al, 2016 | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Öhman et al, 2016 (2) | Tipo de intervenção - não se enquadra |
| Öhman et al, 2017 | Tipo de intervenção - não se enquadra |

# ANEXO A
# PRISMA Checklist

## PRISMA 2009 Checklist

| Section/topic | # | Checklist item | Reported on page # |
|---|---|---|---|
| **TITLE** | | | |
| Title | 1 | Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both. | |
| **ABSTRACT** | | | |
| Structured summary | 2 | Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number. | |
| **INTRODUCTION** | | | |
| Rationale | 3 | Describe the rationale for the review in the context of what is already known. | |
| Objectives | 4 | Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS). | |
| **METHODS** | | | |
| Protocol and registration | 5 | Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number. | |
| Eligibility criteria | 6 | Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale. | |
| Information sources | 7 | Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched. | |
| Search | 8 | Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated. | |
| Study selection | 9 | State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis). | |
| Data collection process | 10 | Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators. | |
| Data items | 11 | List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made. | |
| Risk of bias in individual studies | 12 | Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis. | |
| Summary measures | 13 | State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means). | |
| Synthesis of results | 14 | Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$) for each meta-analysis. | |



## PRISMA 2009 Checklist

| Section/topic | # | Checklist item | Reported on page # |
|---|---|---|---|
| Risk of bias across studies | 15 | Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies). | |
| Additional analyses | 16 | Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified. | |
| **RESULTS** | | | |
| Study selection | 17 | Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram. | |
| Study characteristics | 18 | For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations. | |
| Risk of bias within studies | 19 | Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12). | |
| Results of individual studies | 20 | For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot. | |
| Synthesis of results | 21 | Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency. | |
| Risk of bias across studies | 22 | Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15). | |
| Additional analysis | 23 | Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]). | |
| **DISCUSSION** | | | |
| Summary of evidence | 24 | Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers). | |
| Limitations | 25 | Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias). | |
| Conclusions | 26 | Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research. | |
| **FUNDING** | | | |
| Funding | 27 | Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review. | |

*From:* Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.