A ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA E ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER

Beatriz Souza de Albuquerque Cacique New York (1); Gilma Serra Galdino (2)

[1]Graduanda do 4º Período da Universidade Estadual da Paraíba – UEPB E-mail: bia.hp@hotmail.com

[2]Professora Mestre da Universidade Estadual da Paraíba – UEPB E-mail: gilmagaldino@hotmail.com

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) tem como causa a degeneração de neurônios colinérgicos que acarreta na perda progressiva da memória e o raciocínio abstrato, tendo em vista que é o tipo de demência mais comum na sociedade. Este artigo tem como objetivo atualizar a população acadêmica, acerca dos estudos realizados com os pacientes de DA e aplicação de Estimulação Transcraniana por Corrente Continua (ETCC) e Estimulação Magnética Transcraniana (EMT). Tratou-se de uma pesquisa bibliográfica, com estudo de coorte, retrospectivo com caráter descritivo, documental e abordagem qualitativa, identificados a partir 116 artigos, dentre os quais, 43 estiveram dentro dos critérios de inclusão. Os resultados apontam que a Estimulação Transcraniana é um instrumento promissor, devido as melhorias relacionadas às funções cognitivas e comportamento do paciente com DA. Entretanto, é um tema que necessita de mais estudos que confirmem as pesquisas já realizadas, no sentido de compreender até que ponto a Estimulação não-invasiva pode contribuir na saúde do paciente com DA.

Palavras-Chave: Alzheimer, Estimulação Magnética Transcraniana, Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a caused by the degeneration of cholinergic neurons that causes the progressive loss of memory and abstract reasoning, considering that is the most common type of dementia in society. This article aims to upgrade the academic population, about the studies of patients with AD and application of Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) and Transcranial Magnetic Stimulation (TMS). This was a literature search, with cohort study, with retrospective descriptive, documentary and qualitative approach, identified from 116 articles, among which 43 were within the inclusion criteria. The results show that transcranial stimulation is a promising instrument because the improvements related to cognitive function and patient behavior with AD. However, a topic needs further studies to confirm the previous studies, in order to understand the extent to which non-invasive stimulation can contribute to the patient's health with AD.

Keywords: Alzheimer, Transcranial Magnetic Stimulation, Transcranial Direct Current Stimulation.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) foi descoberta em 1906 pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer, que descreveu as lesões cerebrais, placas senis e emaranhados neurofibrilares, em portadores de demência[1]. Sendo o tipo de demência mais comum com 60% a 80% dos casos manifestando-se pela perda de várias funções cognitivas[2]. Cerca de 35,6 milhões de pessoas no mundo possuem a Doença de Alzheimer, e no Brasil, cerca de 1,2 milhão de casos, segundo a ABRAZ[3]. Ao descrever o quadro clínico de Auguste D., Alois Alzheimer observou lapsos de memória, esquecimentos, alucinações, entre outros sintomas[4] que unidos ao achados anatomopatológicos no cérebro, atrofia sem degeneração macroscópica, e grande parte dos tecidos vasculares mostrando mudança arteriosclerótica, placas senis e emaranhados neurofibrilares que se constituem de depósitos extracelulares de proteína β-amilóide e depósitos intracelulares de emaranhados neurofibrilares, lesões estas, que confirmavam o diagnóstico da Doença de Alzheimer[5], relacionavam-se, visualizando, portanto, uma doença nunca vista antes[6].

Em 1981, Heston e pesquisadores relataram pela primeira vez que parentes de indivíduos que tiveram Alzheimer, possuíam na autópsia algum grau significativo de doença demencial compatível com a transmissão genética [7]. Ainda na década de 1980, foi extraído o péptideo beta-amilóide (SSA), principal componente das placas senis, um peptídeo de 40 a 42 aminoácidos, que estabiliza os microtúbulos envolvidos na progressão axoplasmática celular.

Assim, a principal linha de investigação sobre a doença é a hipótese amilóide, que postula que a principal causa da doença é o peptídeo beta-amilóide (SSA), que determina a disfunção celular e sináptica, com deposição de proteína tau, e formação de emaranhados neurofibrilares, inflamação e a morte neuronal[8].

A Doença de Alzheimer (DA) é causada pela degeneração de neurônios colinérgicos do núcleo basal de Meynert, responsáveis pela modulação da atividade dos neurônios do sistema límbico e do neocórtex, assim, há a degeneração das funções corticais, tais como a perda progressiva da memória e o raciocínio abstrato[9]. Atualmente, os recursos que minimizam os

sintomas provocados pela Doença de Alzheimer são o uso de fármacos anticolinesterásicos que são pouco eficazes além de proporcionar diversos efeitos colaterais[10].

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é um tipo de estimulação cerebral não invasiva, que através de correntes elétricas polarizadas aplicadas na superfície do cérebro, produzem alterações nas atividades corticais[11]. Os estudos relacionados a ETCC iniciaram-se a partir da avaliação da corrente de polarização para o tratamento de doenças neuropsiquiátricas, em 1964 pelos estudiosos Redfearn e Lippold[12] motivados por estudos em animais que mostraram mudanças duradouras na excitabilidade[13]. A ETCC é uma técnica que utiliza a corrente elétrica de baixa intensidade, aplicada através dois elétrodos no couro cabeludo, sendo um eletrodo anódico e outro catódico, inseridos em sacos umedecidos com solução salina podendo a estimulação variar entre 0,02 mA/cm² e 0,08 mA/cm². Foi visualizado também, que a estimulação anódica aumenta o potencial de membrana e a catódica, consequentemente o diminui o potencial de membrana, levando a alguns efeitos como o formigamento, prurido e fadiga[14].

A neuromodulação com a utilização da ETCC também foi investigada com o propósito de analisar distúrbios como a depressão, a dor, epilepsia, entre outros distúrbios neuropsiquiátricos mostrando-se eficaz[15]. Boggio et al. (2009) relataram, que pacientes com a Doença de Alzheimer obtiveram efeitos significativos de facilitação de curto prazo em memória de reconhecimento visual, após uso de ETCC[16]. É necessário ressaltar também, que apesar do estímulo ser superficialmente no crânio, o campo elétrico induzido pelos elétrodos anódico e catódico, atinge também, áreas mais profundas cerebrais[17] favorecendo a melhoria de diversas patologias, como por exemplo, a Doença de Alzheimer.

Barker et al. (1985) através das descobertas de Merton e Morton, mostrou que poderia também estimular o Sistema Nervoso Central com a Estimulação Magnética Transcraniana, podendo ser realizada com pouca ou nenhuma dor[18]. A Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) é uma técnica não-invasiva, assim como a ETCC, que tem por finalidade estimular o cérebro e modular sua atividade sendo diferente da ETCC que possui intervenção puramente neuromoduladora[19]. Hoje a EMTr pode ser utilizada na investigação da fisiologia do

cérebro, tais como as relações cérebro-comportamento, mapa sensorial e motor, funções cognitivas, e explorar também, a excitabilidade de diferentes regiões corticais para fins terapêuticos[20]. Assim, pode-se observar através de estudos que EMTr e ETCC tem um grande potencial terapêutico em pacientes com distúrbios neurológicos e psiquiátricos, devido à indução da modulação duradoura da atividade cerebral na região a ser tratada[19] e por possuir utilidade terapêutica para a Doença de Alzheimer em decorrência da plasticidade cortical[20], torna-se um tema que necessita ser avaliado e discutido pelos profissionais de saúde.

METODOLOGIA

Para esta pesquisa foram utilizadas as bases de dados LILACS, Bireme, Scielo e Pubmed, que informassem acerca de estudos voltados para a Estimulação Transcraniana por Corrente Continua (ETCC) e Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) relacionados aos efeitos e atuações na Doença de Alzheimer (DA). Foram pesquisados artigos com os seguintes descritores: “Alzheimer AND Estimulação Transcraniana por Corrente Continua”, “Alzheimer e Estimulação Magnética Transcraniana”, “Alzheimer e EMT”, “Alzheimer e ETCC” e os referentes em inglês para a base de dados Pubmed, sendo encontrados 116 artigos, selecionados apenas aqueles a partir do ano 2000. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, com estudo de coorte, retrospectivo através de um caráter descritivo e documental, com abordagem qualitativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A EMTr e a ETCC estão sendo alvo de estudos com o objetivo de melhorar a função cognitiva em indivíduos com demência, porém suas aplicações ainda estão no início do desenvolvimento em decorrência do recente reconhecimento da EMT pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) e da importância da EMT e da ETCC em atuarem nas diferentes regiões do cérebro sendo estimuladas ou inibidas, a nível cortical, podendo ter repercussões subcorticais, envolvendo vias glutamatérgicas e fator neurotrófico derivado de cérebro (BDNF), e efeitos de modulação cerebral, gerando, a nível neuronal[21]. Na pesquisa foram encontradas 12 pesquisas bibliográficas condizentes com a temática e 31 pesquisas experimentais sendo 5 com a utilização da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) e 26 artigos com a utilização da Estimulação Magnética Transcraniana (EMT).

Tabela 1– Pesquisas bibliográficas relacionadas a EMT e ETCC em DA

Autor/ano	Resultados
Boggio et al., 2011[22]	EMT e ETCC pode melhorar o desempenho nas funções cognitivas, tais como na memória de reconhecimento e linguagem
Freitas et al., 2011[23]	EMT / ETCC parece seguro, podendo ter utilidade terapêutica em DA, além da EMT ser promessa como um biomarcador fisiológico em DA para identificar alvos terapêuticos e monitorar efeitos farmacológicos
Cotelli et al., 2012[24]	Tratamento combinado ETCC ou EMTr durante o treino cognitivo pode melhorar o declínio cognitivo da DA
Nardone et al., 2012[25]	EMT e ETCC são abordagens que visam melhorar a função cognitiva de pacientes com DA
Mahdavi et al., 2014[26]	ETCC foi demonstrado ser eficaz na doença de Alzheimer em vários estudos melhorando a memória
Flöel, 2014[27]	ETCC pode ser uma ferramenta ideal para ser administrado em paralelo à formação cognitiva ou motora neurológica intensiva na doença
Kuo et al., 2014[28]	ETCC e sua eficácia para tratar doenças neuropsiquiátricas apresentando alterações da plasticidade em doenças neuropsiquiátricas

Tabela 2– Pesquisas bibliográficas relacionadas a EMT em DA

Autor/ano	Resultados
Ljubisavljevic et al., 2013[29]	EMT de excitabilidade cortical e plasticidade em distúrbios pode proporcionar uma melhor compreensão do cérebro normal e anormal do envelhecimento, sendo utilizado como um biomarcador fisiológico para discriminar envelhecimento fisiológico de neurodegeneração e seu potencial como um método de intervenção terapêutica.
Cantone et al., 2014[30]	A EMT está sendo explorada para selecionar e avaliar os respondedores a drogas específicas e, pode tornar-se uma ferramenta de reabilitação, na tentativa de restaurar a plasticidade do cérebro diminuída
Anderkova et al., 2014[31]	Há limitações para o uso da EMTr além de uma má compreensão dos efeitos posteriores e variabilidade de testes para avaliação, assim como discrepâncias nos protocolos de estimulação e desenhos de estudo
Nardone et al. 2014[32]	A EMT pode influenciar na função do cérebro se entregue repetitivamente sendo capaz de modular a excitabilidade cortical e mudanças neuroplasticidade por indução de longa duração.
Hsu et al., 2015[33]	Houveram efeitos mais pronunciados para os estudos que aplicam a estimulação não-invasiva durante a execução de tarefas em comparação com estudos realizaram a estimulação antes de execuções de tarefas, tendo efeitos positivos.

Tabela 3 – Pesquisas experimentais com ETCC na DA

Autor/ano	Amostra	Método	Resultados
Ferrucci et al., 2008[34]	10 pacientes com DA	ETCC anódica, ETCC catódica e ETCC placebo sobre as áreas temporoparietal em 3 sessões em 30 min	A ETCC sobre áreas temporoparietal pode afetar o desempenho da memória especificamente de reconhecimento em pacientes com DA
Boggio et al., 2009[35]	10 pacientes com DA	3 sessões de ETCC anódica no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo ou córtex temporal esquerdo ou sham stimulation com intensidade de 2 mA para 30 min	ETCC pode aumentar um componente da memória de reconhecimento visual
Boggio et al., 2012[36]	15 pacientes com DA.	ETCC anódica no córtex temporal bilateralmente e eletrodo de referência no músculo deltóide direito, com intensidade 2mA durante 30 min, durante 5 dias consecutivos	Melhora da memória de reconhecimento visual persistindo por pelo menos 4 semanas após a terapia

Penolazzi et al., 2014[37]	Pacientes com DA leve	Grupo 1:10 sessões, 2 mA por 20 min; ânodo sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo+ tarefas informatizadas Grupo 2: condição sham+tarefas computadorizadas (TC) - cognição	ETCC + TC teve poucos efeitos no TCs, que induziu uma estabilidade de funcionamento cognitivo global do paciente com duração de aproximadamente três meses
Suemoto et al., 2014[38]	40 pacientes com DA moderada	2 grupos: ETCC ativa ou ETCC-sham sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPFDL)	A ETCC anódica repetida sobre o CPFDL esquerdo não teve efeito sobre a apatia em pacientes idosos com DA moderada

Tabela 4 – Pesquisas experimentais com EMT na DA

Autor/ano	Amostra	Método	Resultados
Alagona et al., 2001[39]	21 pacientes com DA e 18 controles saudáveis	Submetidos a EMT, sendo vistos o limiar motor, amplitudes de potenciais evocados motores (MEPs), tempo de condução motora central (CMCT) e período de silêncio (SP)	Há correlação entre o aumento da excitabilidade cortical motora e gravidade cognitiva
Pennisi et al., 2002[40]	17 pacientes com DA	2 sessões de EMT separado por intervalo de 12 meses	Análise de série de EMT pode representar um método para monitorizar a taxa de variação no córtex e excitabilidade motora em pacientes com DA
Di Lazzaro et al., 2004[41]	28 pacientes com DA e 12 indivíduos saudáveis	Foram avaliadas a excitabilidade do córtex motor com a EMT	Hiper-excitabilidade do córtex motor é causada por uma anomalia de circuitos excitatórios intra-corticais
Cotelli et al., 2006[42]	Pacientes com DA	EMTr em condições reais e controle durante as tarefas de nomeação de imagem, com estimulação no CPFDL	Acelerou a ação de nomenclatura em controlos normais e houve melhora no desempenho dos pacientes
Inghilleri et al., 2006[43]	Grupo de pacientes com DA e controles pareados por idade	EMTr focais entregues em 10 trens de 10 estímulos na freqüência 5 Hz e 120% de intensidade e outra sessão, com freqüência 1 Hz, trens de 10 estímulos, 120%	EMTr altera a plasticidade cortical em circuitos excitatórios dentro do córtex motor em pacientes com DA
Cotelli et al., 2008[44]	24 pacientes com DA	EMTr de alta freqüência foi aplicada ao CPFDL esquerda e direita durante objeto e ação de nomeação em pacientes com DA e estimulação sham como controle	EMTr aplicada ao DLPFC melhora o desempenho de nomeação no estágio leve estágios avançados da DA
Olazarán, et al., 2010[45]	11 pacientes com DA e 12 idosos controles	EMT pulsada e avaliações cognitivas, e também depois de 4 e 21 meses de tratamento com donepezil para os DA	Excitabilidade cortical basal a 300 ms foi associada com melhor desempenho cognitivo em pacientes com DA
Cotelli et al., 2011[46]	10 pacientes com DA	1º grupo submetido a 4 semanas EMT real e o 2º com tratamento placebo de 2 semanas, seguido de 2 semanas com EMT real, aplicados EMT de alta frequência através da DLPFC, durante 25 min, 5 dias / semana	Houveram efeitos benéficos persistentes de EMTr na compreensão da sentença em pacientes com DA, durando em até 8 semanas após o final do tratamento
Khedr et al., 2011[47]	45 pacientes com DA e 37 voluntários saudáveis	EMT para testar a excitabilidade cortical motor	AD está associado a hiperexcitabilidade do córtex motor, o que sustenta a hipótese de que as mudanças na função GABA e glutamato são fatores importantes no comprometimento cognitivo

Casarotto et al., 2011.[48]	Indivíduos idosos que são cognitivamente intactos, ou patológico, tal como pacientes com DA	Eletroencefalografia simultânea (EEG) e EMT para estudar como a excitabilidade das mudanças córtex frontal	EEG a EMT do córtex frontal superior esquerdo é alterada pelo comprometimento cognitivo
Koch et al., 2011[49]	Pacientes com DA e controles saudáveis	EMTr de baixa freqüência (1 Hz) sobre o córtex motor primário	Em pacientes com DA o protocolo não induziu o efeito inibitório esperado
Niskanen et al., 2011[50]	Pacientes com DA e Transtorno Cognitivo Leve além de indivíduos controles saudáveis	Foram analisadas a relação entre estrutura e função do cérebro a espessura cortical através de ressonância e excitabilidade do córtex motor através de EMT	Em indivíduos saudáveis, a excitabilidade córtex motor não está dependente da espessura cortical, ao passo que em doenças neurodegenerativas do desgaste cortical é relativa a excitabilidade cortical mais fraca, especialmente na precuneus e cuneus
Ahamed et al., 2012[51]	45 Pacientes com DA em 3 grupos	EMT foi aplicada bilateralmente sobre o córtex pré-frontal dorsolateral, na função cognitiva e excitabilidade cortical, 2 grupos com EMT real 20 e 1 Hz, respectivamente, e o 3º grupo estimulação sham, com 1 sessão diária, durante 5 dias consecutivos	EMTr de alta freqüência sobre a esquerda e depois a direita DLPFC melhora a função cognitiva em pacientes com grau leve a moderado de AD. Esta melhoria foi mantida durante 3 meses
Koch et al., 2012[52]	Pacientes com DA e grupo controle saudáveis	Aplicação de EMTr sobre o córtex motor primário	Observou-se o comprometimento da potencialização a longo prazo (LTP-like) juntamente com plasticidade cortical LTD-like normal em pacientes com
Hoeppner et al., 2012[53]	19 pacientes com DA e 19 controles saudáveis	TMS de pulso único. Além disso, usamos emparelhado-TMS de pulso para estudar a inibição intra-cortical (ICI) e facilitação intra-cortical (ICF)	A inibição cortical motora em DA nos estágios leve a moderada tem fortes interações com fenômenos inibitórios intra e inter-hemisféricas
Issac et al., 2013[54]	8 pacientes com DA e 2 com pacientes demência fronto-temporal (DFT), com idade média de 62,5 ± 9,7 anos e duração da doença menos de 24 meses	EMT repetida pelo menos 10 vezes em intervalos de 3s, cerca de 150 estímulos/intensidade%	O limiar motor em repouso foi reduzido na DA assim como o Tempo de condução motora central estava no limite superior do normal em ambos os pacientes com DFT e o Período de Silêncio foi reduzido sugerindo aumento da excitabilidade cortical e diminuição da inibição cortical
Tan et al., 2013[55]	Ratos com DA	Déficit grave na potenciação de longa duração (LTP) e memória espacial foram observados em um Ap (1-42) induzida pelo modelo de toxicidade de rato	EMT de baixa frequência aumenta efetivamente as neurotrofinas do hipocampo e conteúdo do receptor de NMDA em Ap (1-42) ratos modelo a toxicidade induzida, que ajuda a melhorar a potenciação de longa duração (LTP) no hipocampo e inverte o Ap (1-42) défices de memória
Wegrzyn et al., 2013[56]	19 pacientes com DA e 19 pacientes controles saudáveis	Foram combinados um tensor de difusão (DTI) e EMT para saber da integridade da substância branca comprometida na DA	Os dados da EMT mostraram aumento da latência de período ipsilateral silenciosa em pacientes com DA e uma diminuição do limiar motor repouso indicando diminuição do motor inibição cortical

Rabey et al., 2013[57]	15 pacientes com DA	1-h diariamente EMTr-COG ou tratamento simulado, 5 sessões/semana, durante 6 semanas, seguido de sessões quinzenais durante 3 meses	1º resultado: Melhora da pontuação cognitiva 2º resultado: Melhora na Impressão Clínica Global da Mudança (CICC) e Inventário Neuropsiquiátrico (NPI).
Bonnì et al., 2013[58]	15 pacientes com DA e 12 indivíduos de controle saudáveis	EMT bifocal sobre o córtex parietal posterior (PPC) direito em diferentes intensidades (90% e 110% do limiar motor, RMT)	Em indivíduos saudáveis, um pulso aplicado sobre o PPC ipsilateral em 90%, mas não a 110%, de intensidade foi capaz de aumentar a excitabilidade do córtex motor primário direito e que a conectividade funcional córtico-cortical parieto-frontal está alterada em pacientes com DA
Terranova et al., 2013[59]	10 pacientes com diagnóstico de DA leve e 14 indivíduos controle pareados por idade	Estimulação associativa emparelhado (RPAS) consistiu em 600 pares de EMT, 5 Hz durante 2 min, juntamente com estimulação elétrica do nervo mediano anterior, EMT sobre o M1 contralateral, com um intervalo inter-estímulos de 25 ms	Plasticidade sensorial-motor é prejudicado no córtex motor de AD em um estágio inicial da doença.
Babiloni et al., 2014[60]	Indivíduos saudáveis com processos cognitivos e ritmos EEG normais para investigar e descobrir medicamentos para a DA	Análise dos efeitos da privação do sono e hipóxia transitória, através da utilização da EMT	EMT reversível interferiu com funções superiores do cérebro durante as gravações de EEG
Balla et al., 2014[61]	6 homens e 7 mulheres, com idade média de 72,9 ± 8,4 anos e DA precoce	Foi medido o período de silêncio induzido pela EMT	Observou-se um aumento da duração do período de silêncio nos pacientes com DA em comparação com os controles
Eliasova et al., 2014[62]	6 homens, 4 mulheres, idade média de 72 ± 8 anos; MMSE 23 ± 3,56	2 sessões de 10 Hz EMTr sobre o hemisfério direito não-dominante com intensidade de 90% de limiar motor, e 2250 impulsos por sessão	EMTr de alta freqüência do giro frontal inferior direito melhora a atenção e velocidade psicomotora em pacientes com comprometimento cognitivo leve amnéstico / demência leve devido à DA
Devi et al. 2014[63]	12 pacientes com DA	4 sessões de EMTr de alta freqüência sobre o córtex pré-frontal dorsolateral bilateral em 2 semanas	Melhora em aspectos da linguagem, sustentada em até um mês após a interrupção do tratamento
Wang et al., 2015[64]	Ratos com DA	EMT foi aplicado a 1, 10 ou 15 Hz dia, durante 4 semanas	Melhora dos déficits de aprendizagem espacial e potenciação a longo prazo do hipocampo e diminui a excitabilidade cortical

CONCLUSÕES

No presente estudo foi observado que as técnicas de Estimulação Transcraniana por Corrente Continua e Estimulação Magnética Transcraniana, são recursos da atualidade que vem mostrando a cada estudo realizado, resultados promissores acerca das melhorias não só das funções cognitivas do paciente com Doença de Alzheimer, mas também comportamentais.

Entretanto, faz-se necessário que haja outros estudos que confirmem as pesquisas já realizadas, no sentido de compreender até que ponto a Estimulação não-invasiva pode contribuir na saúde do paciente com DA.

REFERÊNCIAS

1. LAZARCZYK, M.J. et al. Preclinical Alzheimer disease: identification of cases at risk among cognitively intact older individuals. **BMC Med.** 2012; 10: 127.
2. BOGGIO, P.S. et al. Non-invasive brain stimulation to assess and modulate neuroplasticity in Alzheimer's disease. **Neuropsychol Rehabil.** 2011 Oct;21(5):703-16.
3. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER. Disponível em: <http://www.abraz.org.br/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer> Acesso em: 6 de abril de 2015
4. STELZMA, R.A.; SCHNITZLEIN, H.N.; MURllAGH, F.R. An English l'ranslation of Alzheimer's 1907 Paper "ijbereineeigenartigeErlranliung der Hirnrinde". **ClinicalAnatomy** 8:429-43 1 (1995).
5. TANZI, R.E.; BERTRAM, L. Vinte Anos da Doença de Alzheimer amilóide Hipótese: Uma Perspectiva Genetica.**Cell Press.** Volume 120, Issue 4, 25 de Fevereiro de 2005, Pages 545-555.
6. HIPPIUS, H.; NEUNDÖRFER G. A descoberta da doença de Alzheimer.Diálogos **ClinNeurosci**. Março 2003; 5 (1): 101-108.
7. HESTON, L.L.; MASTRI, A.R.; ANDERSON, V.E. A demência do tipo Alzheimer Genética Clínica, História Natural, e as condições associadas.**Arch Gen Psychiatry.** 1981; 38 (10): 1085-1090.
8. BEHRENS, M.I., FERNANDO VERGARA, E. One hundred years of Alzheimer's disease. Immunotherapy a hope? **Rev. méd. Chile** vol.135. Jan. 2007
9. MACHADO, A. **Neuroanatomia Funcional**. 2ª edição. Ano: 2000. Editora: Atheneu. Pag.: 253, 258 e 283.
10. NARDONE, R. et al. Effect of Transcranial Brain Stimulation for the Treatment of Alzheimer Disease: A Review. **Int J Alzheimers Dis.** 2012; 2012: 687909.
11. PURPURA, D.P; MCMURRY, J.G. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex**. J Neurophysiol.** 1965.
12. REDFEARN, J.W.T.; LIPPOLD, O.C.J.; COSTAIN, R. Preliminary account of the clinical effects of polarizing the brain in certain psychiatric disorders. In: GULEYUPOGLU, B. et al. Classification of methods in transcranial Electrical Stimulation (TES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations. **J Neurosci Methods.** 2013 Oct 15; 219(2): 10.1016/j.jneumeth.2013.07.016.
13. BINDMAN, L.J.; LIPPOLD, O.C.J.; REDFEARN, J.W.T. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects**.** In: BERKANGULEYUPOGLU et al.Classification of methods in transcranial Electrical Stimulation (TES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations.J **Neurosci Methods**. 2013 Oct 15; 219(2): 10.1016/j.jneumeth.2013.07.016.

14. STAGG, C.J.; NITSCHE, M.A. Bases Fisiológicas da estimulação transcraniana por corrente direta. In: ELDER, G.J.; TAYLOR, J.P. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in theneurodegenerative dementias? **Alzheimers Res Ther.** 2014; 6 (9): 74.
15. BIKSON, M. et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: a general system for quantifying transcranial electrotherapy dosage. **Curr Treat Options Neurol .** 2008 setembro; 10 (5): 377-85.
16. BOGGIO, P.S. et al. Córtex temporal corrente contínua estimulação melhora o desempenho em uma tarefa de memória de reconhecimento visual na doença de Alzheimer.J **NeurolNeurosurg Psychiatry** 2009 Apr; 80 (4): 444-7.
17. PRIORI, A. et at. **Polarization of the human motor cortex through the scalp. Neuroreport.** Vol. 9(10) p. 2257-2260, 1998.
18. BARKER, A.T.; JALINOUS R.; FREESTON IL. A estimulação magnética não invasiva do córtex motor humano.In: HALLETT M. Estimulação Magnética Transcraniana: A Primer. **Neuron.**Volume 55, Issue 2, em 19 de julho de 2007, Pages 187-199
19. WAGNER, T.; VALERO-CABRE, A.; PASCUAL-LEONE, A. Noninvasive human brain stimulation. **Annu Rev Biomed Eng.** 2007; 9: 527-65.
20. FREITAS, C.; LLORCA, H.M.; LEONE, A.P. Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: systematic review and perspectives for the future**. ExpGerontol.** 2011 agosto; 46 (8): 611-627.
21. CAVENAGHI, V.B. et al. Estimulação cerebral não-invasiva na prática clínica: Atualização. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa.** São Paulo. 2013; 58: 29-33.
22. BOGGIO, P.S. et al. Non-invasive brain stimulation to assess and modulate neuroplasticity in Alzheimer's disease. **Neuropsychol Rehabil.** 2011 Oct;21(5):703-16.
23. FREITAS, C.; MONDRAGÓN-LLORCA, H.; PASCUAL-LEONE, A. Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: systematic review and perspectives for the future. **Exp Gerontol.** 2011 Aug;46(8):611-27.
24. COTELLI, M. et al. Non-Pharmacological Intervention for Memory Decline**. Front Hum Neurosci** 2012; 6: 46.
25. NARDONE, R. et al. Effect of transcranial brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease: a review. **Int J Alzheimers Dis.** 2012;2012:687909
26. MAHDAVI, S. et al. Modeling studies for designing transcranial direct current stimulation protocol in Alzheimer's disease. **Front Comput Neurosci.** 2014; 8: 72.
27. FLÖEL, A. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. **Neuroimage** 2014 janeiro 15; 85 Pt 3: 934-47.
28. KUO, M.F.; PAULUS, W.; NITSCHE, M.A. Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. **Neuroimage.** 2014 Jan 15;85 Pt 3:948-60.
29. LJUBISAVLJEVIC, M.R.; ISMAIL F.Y.; FILIPOVIC S. Transcranial magnetic stimulation of degenerating brain: a comparison of normal aging, Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's disease. **Curr Alzheimer Res.** 2013 Jul;10(6):578-96.
30. CANTONE, M. et al. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the diagnosis and in the management of dementia. **Clin Neurophysiol.** 2014 Aug;125(8):1509-32.

31. ANDERKOVA, L.; REKTOROVA, I. Cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with neurodegenerative diseases - clinician's perspective**. J Neurol Sci.** 2014 Apr 15;339(1-2):15-25.
32. NARDONE, R. et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS)/repetitive TMS in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease**. Acta Neurol Scand.** 2014 Jun;129(6):351-66.
33. HSU, W.Y. et al. Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. **Neurobiol Aging.** 2015 Aug;36(8):2348-2359.
34. FERRUCCI, R. et al. Transcranial direct currentstimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. **Neurology.** 2008 Aug 12;71(7):493-8.
35. BOGGIO, P.S. et al. Temporal cortex direct currentstimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 2009 Apr;80(4):444-7.
36. BOGGIO, P.S. et al. Prolonged visual memory enhancement after direct currentstimulation in Alzheimer's disease. **Brain Stimul.** 2012 Jul;5(3):223-30.
37. PENOLAZZI, B. et al. Transcranial direct currentstimulation and cognitive training in the rehabilitation of Alzheimer disease: A case study. **Neuropsychol Rehabil** 2014 07 de novembro: 1-19.
38. SUEMOTO, C.K. et al. Effects of a non-focal plasticity protocol on apathy in moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. **Brain Stimul.** 2014 Mar-Apr;7(2):308-13.
39. ALAGONA, G. et al. Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer disease: motor cortex excitability and cognitive severity. **Neurosci Lett.** 2001 Nov 13;314(1-2):57-60.
40. PENNISI, G. et al. Motor cortex excitability in Alzheimer disease: one year follow-up study. **Neurosci Lett**. 2002 06 de setembro; 329 (3): 293-6.
41. DI LAZZARO, V. et al. Motor cortex hyperexcitability to transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 2004 Apr;75(4):555-9.
42. COTELLI, M. et al. Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease. **Arch Neurol.** 2006 Nov;63(11):1602-4.
43. INGHILLERI, M. et al. Altered response to rTMS in patients with Alzheimer's disease. **Clin Neurophysiol.** 2006 Jan;117(1):103-9.
44. COTELLI, M. et al. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. **Eur J Neurol.** 2008 Dec;15(12):1286-92.
45. OLAZARÁN, J. et al. Cortical excitability in very mild Alzheimer's disease: a long-term follow-up study. **J Neurol.** 2010 Dec;257(12):2078-85.
46. COTELLI, M. et al. Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 2011 Jul;82(7):794-7
47. KHEDR, E.M. et al. The relationship between motor cortex excitability and severity of Alzheimer's disease: a transcranial magnetic stimulation study. **Neurophysiol Clin.** 2011 Jul;41(3):107-13.
48. CASAROTTO, S. et al. Transcranial magnetic stimulation-evoked EEG/cortical potentials in physiological and pathological aging. **Neuroreport.** 2011 Aug 24;22(12):592-7.

49. KOCH, G. et al. Altered dopamine modulation of LTD-like plasticity in Alzheimer's disease patients. **Clin Neurophysiol.** 2011 Apr;122(4):703-7.
50. NISKANEN, E. New insights into Alzheimer's disease progression: a combined TMS and structural MRI study. **PLoS One.** 2011;6(10):e26113.
51. AHMED, M.A. et al. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. **J Neurol.** 2012 Jan;259(1):83-92.
52. KOCH, G. et al. Impaired LTP- but not LTD-like cortical plasticity in Alzheimer's disease patients**. J Alzheimer Dis.** 2012; 31 (3): 593-9. doi: 10,3233 / JAD-2012-120532.
53. HOEPPNER, J. et al. Intra- and inter-cortical motor excitability in Alzheimer's disease. **J Neural Transm.** 2012 May;119(5):605-12.
54. ISSAC, T.G.; CHANDRA, S.R.; NAGARAJU, B.C. Transcranial magnetic stimulation in patients with early cortical dementia: A pilot study**. Ann Indian Acad Neurol.** 2013 Oct;16(4):619-22.
55. TAN, T. et al. Low-frequency (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) reverses Aβ(1-42)-mediated memory deficits in rats. **Exp Gerontol.** 2013 Aug;48(8):786-94.
56. WEGRZYN, M. et al. Structural and functional cortical disconnection in Alzheimer's disease: a combined study using diffusion tensor imaging and transcranial magnetic stimulation. **Psychiatry Res.** 2013 Jun 30;212(3):192-200.
57. RABEY, J.M. et al. 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. **J Neural Transm.** 2013 May;120(5):813-9.
58. BONNÌ, S. et al. Altered parietal-motor connections in Alzheimer's disease patients. **J Alzheimers Dis.** 2013;33(2):525-33.
59. TERRANOVA, C. et al. Impairment of sensory-motor plasticity in mild Alzheimer's disease. **Brain Stimul.** 2013 Jan;6(1):62-6.
60. BABILONI, C. et al. A review of the effects of hypoxia, sleep deprivation and transcranial magnetic stimulation on EEG activity in humans: challenges for drug discovery for Alzheimer's disease. **Curr Alzheimer Res**; 11(5): 501-18, 2014.
61. BALLA, C., MAERTENS DE NOORDHOUT, A., PEPIN, J.L. An Investigation of the Late Excitatory Potentials in the Hand following Transcranial Magnetic Stimulation in Early Alzheimer's Disease. **Dement Geriatr Cogn Dis Extra**. 2014 Nov 21;4(3):457-64.
62. ELIASOVA, I. et al. Non-invasive brain stimulation of the right inferior frontal gyrus may improve attention in early Alzheimer's disease: a pilot study. **J Neurol Sci.** 2014 Nov 15;346(1-2):318-22.
63. DEVI, G. et al. Open-label, short-term, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with Alzheimer's disease with functional imaging correlates and literature review. **Am J Alzheimers Dis Other Demen**. 2014 May;29(3):248-55.
64. WANG, F. et al. Improvement of spatial learning by facilitating large-conductance calcium-activated potassium channel with transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease model mice. **Neuropharmacology.** 2015 Jun 5;97:210-219.