



# O USO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA (EMT) NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Laura Almada<sup>1</sup>  
Maykon Rodrigo Arruda<sup>2</sup>  
Jéssica Bruna Santana Silva<sup>3</sup>  
Michael Jackson Oliveira de Andrade<sup>4</sup>

## RESUMO

A estimulação magnética transcraniana (EMT) utiliza uma corrente elétrica com variação de intensidade que, ao passar por uma bobina, gera um campo eletromagnético de alta intensidade que produz corrente elétrica em meios condutores cerebrais. A EMT está entre uma família crescente de técnicas de estimulação cerebral não invasivas utilizadas em vários distúrbios neuropsiquiátricos e neurológicos, incluindo a doença de Alzheimer (DA). Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi verificar a aplicabilidade e eficácia dos mecanismos neurobiológicos da EMT na DA. **Método:** Realizou-se uma busca sistemática, por publicações realizadas entre janeiro de 2012 e janeiro 2022, seguindo as diretrizes do PRISMA nas bases de dados MEDLINE (PubMed), Web of Science, LILACS e The Cochrane Library, por meio dos seguintes descritores: “transcranial magnetic stimulation” ou “TMS” ou “repetitive Transcranial Magnetic Stimulation” ou “rTMS” ou “non-invasive brain stimulation” e “Neuronal Plasticity” ou “Neuromodulation” em conjunto com “Alzheimer” ou “Alzheimer Disease” ou “Alzheimer Dementia”. **Resultados:** Foram selecionados 7 artigos finais, conforme os critérios de elegibilidade e utilizou-se a Physiotherapy Evidence Database (PEDro), para avaliar, na íntegra, sua qualidade metodológica. Os estudos apontaram maior uso de corrente com frequência de 10Hz, por um período de 1 hora e em estudos follow-up de seis semanas após a intervenção. A efetividade da estimulação foi avaliada pelo uso de testes neurocognitivos como Cognitive Subscale (ADAS-Cog). **Conclusão:** De modo geral, a EMT apresenta eficácia como alternativa terapêutica, pois proporciona melhora nas funções cognitivas e realização das atividades diárias em pacientes com DA. Nossa revisão descreve brevemente alguns efeitos modulatórios no equilíbrio excitatório/inibitório da DA na performance cognitiva.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; EMT; equilíbrio excitatório/inibitório.

## INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

A estimulação magnética transcraniana (EMT) tem se desenvolvido como uma ferramenta terapêutica e de investigação cerebral; é de fácil adesão por não ser invasiva, ser

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Psicologia da Universidade do Estado de Minas Gerais – UEMG, [laura.1653708@discente.uemg.br](mailto:laura.1653708@discente.uemg.br);

<sup>2</sup> Graduando do Curso de Psicologia da Universidade do Estado de Minas Gerais - UEMG, [maykon.1653244@discente.uemg.br](mailto:maykon.1653244@discente.uemg.br);

<sup>3</sup> Doutora pela Universidade Federal da Paraíba - UFPB e professora no curso de Psicologia da Universidade do Estado de Minas Gerais - UEMG, [jessica.silva@uemg.br](mailto:jessica.silva@uemg.br);

<sup>4</sup> Orientador - Doutor pela Universidade Federal da Paraíba - UFPB e professor no curso de Psicologia da Universidade do Estado de Minas Gerais - UEMG, [michael.andrade@uemg.br](mailto:michael.andrade@uemg.br).

indolor e segura (HALLET, 2000). E funciona pela passagem de uma corrente elétrica através de uma bobina, o que gera um campo magnético de sentido perpendicular ao da corrente elétrica na bobina. Esse campo é capaz de atravessar o escalpo e direcionar um campo elétrico nos tecidos cerebrais, resultando na estimulação dos tecidos neuronais (NEVLER & ASH, 2015).

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa devastadora e a mais comum em todo o mundo, progride ao longo de um curso temporal e espacial bem definido, e seu estado é identificado quando os déficits resultantes passam a sobrepujar a capacidade de autonomia do indivíduo (TETER & ASHFORD, 2002). Seu diagnóstico definitivo é possível apenas mediante análise clínica e detecção *post mortem*. Sendo assim, o diagnóstico possível segue, na maioria das vezes, os critérios do NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders) (CHARCHAT *et al.*, 2001; TORRES *et al.*, 2012).

Essa doença é caracterizada pela agregação da proteína  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ) e proteína tau fosforilada, que desempenham papel na perda progressiva da plasticidade sináptica que acarreta em dano na memória e prejuízos no comportamento e nas funções cognitivas, como a aprendizagem, processos mnemônicos, atenção, percepção e raciocínio. A perda de neurônios, sinapses e inervações colinérgicas corticais são suas características adicionais (ELLWANGER *et al.*, 2021; MESULAM, 1999).

Ao desenvolverem uma pesquisa acerca da plasticidade na doença de Alzheimer por meio da estimulação magnética transcraniana (EMT), Koch *et al.* (2011) apresentam as investigações mais recentes, em animais, que sugerem a interferência dos fragmentos do peptídeo Ab nas sinapses, resultando na perturbação no potencial de longo-prazo (LTP) e depressão de longo-prazo (LTD). Além disso, os autores mostram que os processos de perda de sinapse e morte de neurônios estão associados à conformação da proteína tau e deposição de emaranhados neurofibrilares (NFT). Tudo isso tem implicação no prejuízo da plasticidade sináptica e na cognição.

A investigação clínica e pré-clínica nas neurociências vem fornecendo alternativas para tratamento da doença de Alzheimer. São necessários tratamentos eficazes com efeitos colaterais mínimos que previnam e reduzam a gravidade da doença. Desse modo, acredita-se que as técnicas não invasivas, como a neuromodulação por estimulação transcraniana desempenha um efeito potencial para melhorar a cognição em populações clínicas, facilitando a reabilitação neoplástica do sistema nervoso para manipulação de tarefas cognitivas (TAIROT, 2001; ZIBLY, AVERBUCH; DEOGAONKER, 2020).

Segundo Nevler e Ash (2015), a EMT pode ser utilizada para ativar ou inibir estruturas corticais específicas e Pennisi *et al.* (2011) apontam que a EMT provoca melhoras na excitabilidade cortical em pacientes com Alzheimer. Desse modo, a EMT aparece com um potencial terapêutico para reabilitação neuropsicológica de pacientes com DA. Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi verificar a aplicabilidade e eficácia dos mecanismos neurobiológicos da EMT na DA.

Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi verificar a aplicabilidade e eficácia dos mecanismos neurobiológicos da EMT na DA, tendo em vista a relevância de se constatar a eficácia dos métodos não invasivos para o controle dos déficits cognitivos provenientes da demência, auxiliando as medidas farmacológicas e comportamentais.

## **METODOLOGIA**

### *Extração dos dados*

A revisão sistemática aqui apresentada foi realizada seguindo as diretrizes: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines (MOHER, *et al.*, 2009). A busca eletrônica de artigos direcionou-se para publicações do período de janeiro de 2012 a janeiro de 2022, nas bases de dados: *MEDLINE (PubMed)*, *Web of Science*, *LILACS* e *The Cochrane Library*. Foram utilizados os seguintes descritores específicos: “*transcranial magnetic stimulation*” ou “*TMS*” ou “*repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*” ou “*rTMS*” ou “*non-invasive brain stimulation*” e “*Neuronal Plasticity*,” ou “*Neuromodulation*” em conjunto com “*Alzheimer*” ou “*Alzheimer Disease*” ou “*Alzheimer Dementia*”.

### *Crítérios de Elegibilidade e Exclusão*

Foram incluídos os estudos que atenderam os seguintes critérios de elegibilidade: (1) diagnóstico de doença de Alzheimer segundo os critérios da Classificação Internacional de Doenças (CID-11) e/ou Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) e/ou da *National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders* (NINCDS-ADRDA); (2) ensaios clínicos; estudos de intervenção; pesquisas experimentais de comparações com placebo ou controle simulado; delineamentos longitudinais, observacionais prospectivos ou intervencionistas; (3) utilização da estimulação magnética transcraniana (TMS ou rTMS), sozinha ou em combinação com outra terapia; (4) parâmetros primários da doença de Alzheimer, mensurados por medidas subjetivas e objetivas; (5) desfechos clínicos de funções cognitivas; (6) artigos publicados em inglês,

português ou espanhol; (6) artigos full-text; (7) artigos publicados durante o período de 2012 a 2022; (8) informações relevantes, tais como análise estatística ou procedimentos metodológicos.

Já acerca dos critérios de exclusão foram eliminados os artigos que continham: (1) descrição insuficiente do protocolo de estimulação utilizado, como frequência, área-alvo, método de localização, dose e duração; (2) estudos de revisão, meta-análises e revisões bibliográficas e sistemáticas, cartas, editoriais; (3) estudos com métodos qualitativos; (4) estudos em animais.

### *Processo de Análise e Seleção*

L.A. e M.A. – autores – extraíram os dados de forma padronizada. Após o levantamento inicial, os artigos idênticos foram excluídos e selecionados aqueles cujos resumos estavam em concordância com os critérios de elegibilidade. Levando-se em conta o risco de viés, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e dispostos em tabelas individuais para comparação. Na existência de conflitos, um terceiro pesquisador avaliou os artigos. Foram considerados os objetivos, modelo utilizado, dados dos participantes e resultados encontrados para a elaboração de tabela de apresentação de resultados e para discussão. Além disso, as listas de referência dos artigos originais recuperados e artigos relevantes também foram exaustivamente examinados para identificar outros estudos pertinentes.

### *Avaliação da Qualidade*

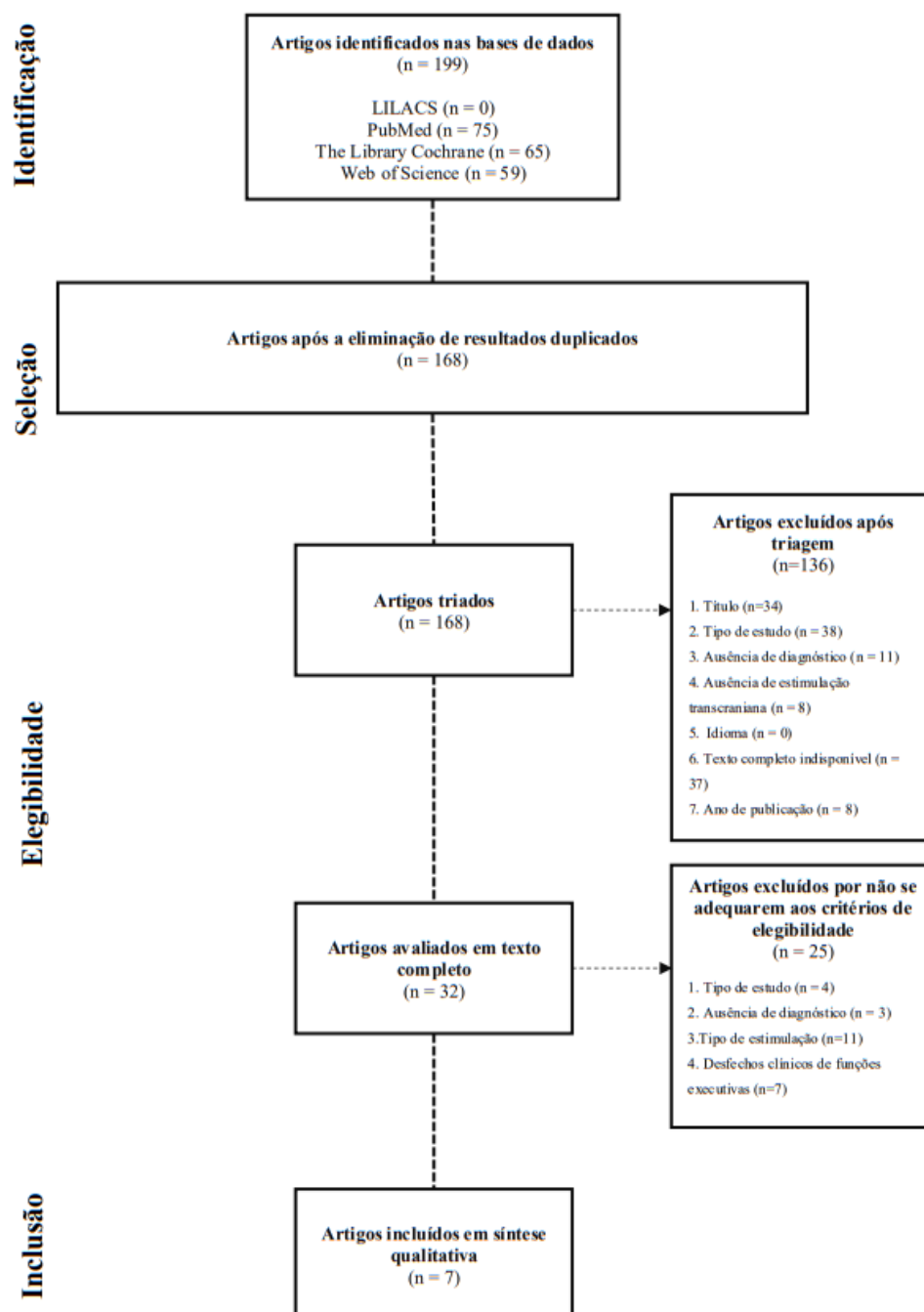
A *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro) foi a escala escolhida para a avaliação da qualidade dos artigos selecionados. Novamente, na ocorrência de discordância entre a análise independente dos dados dos dois autores, uma revisão pelo terceiro autor foi utilizada para resolução. A escala PEDro é um instrumento de avaliação da qualidade metodológica de estudos na área da saúde. Nela, analisam-se características como o emprego correto dos critérios de elegibilidade, a alocação aleatória e oculta dos grupos, o caráter cego dos participantes e avaliadores, dentre outras (MORTON, 2009). Compõem a escala os seguintes critérios: (1) elegibilidade e origem dos participantes do estudo; (2) distribuição aleatória dos participantes do estudo; (3) alocação secreta; (4) similaridade ao ponto de partida do estudo; (5) cegamento de sujeitos; (6) cegamento de terapeutas; (7) cegamento dos avaliadores; (8) análise por intenção de tratamento; (9) análise estatística intergrupos, e (10) medidas de precisão e variabilidade. A pontuação total é gerada através da somatória dos critérios 2 a 10. O critério 1 está relacionado com a validade externa do estudo. Esta escala indica que o ensaio tem uma

melhor qualidade metodológica (9-10 = excelente, 6-8 = bom, 4-5 = regular e < 4 = ruim). A escala PEDro considera dois aspectos relativos à qualidade do estudo clínico, que são a validade interna e a informação estatística fornecida pelo estudo (MAHER *et al.*, 2003).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa nas bases de dados retornou um total de 199 publicações. Delas, foram excluídas 31 por duplicação entre bases; e 168 artigos foram triados. Após análise dos critérios

Figura 1 - Fluxograma



elegibilidade e exclusão, 07 artigos foram incluídos na revisão. Isso está representado pela Figura 1.

O total de participantes incluídos nos estudos foi de 179 variando o sexo entre 57,55% do sexo feminino e 42,45% do sexo masculino. Em relação à randomização e blindagem, cinco estudos delimitam o caráter randômico e o delineamento do tipo duplo-cego, com inclusão de grupos controle e placebo (AHMED *et al.*, 2011; BREM *et al.*, 2020; LEE *et al.*, 2015; RABEY *et al.*, 2013 & ZHAO *et al.*, 2017). Apenas um estudo incluiu o treino cognitivo para realizar a randomização dos grupos (BREM *et al.*, 2020). Haffe *et al.* (2012) realizou um delineamento do tipo estudo de caso. Um estudo não descreveu claramente os procedimentos de neuroestimulação e aderência (VELIOGLU *et al.*, 2021).

O nível de Alzheimer não foi definido em três dos sete estudos (BREM *et al.*, 2020; HAFHE *et al.*, 2012 & RABEY *et al.*, 2013), nos demais, a DA poderia ser de nível leve à grave (AHMED *et al.*, 2012 & VELIOGLU *et al.*, 2021) ou nível leve e moderado (LEE *et al.*, 2015 & ZHAO *et al.*, 2017).

Sobre o protocolo de estimulação, três estudos não detalharam o diâmetro do eletrodo utilizado (HAFHE *et al.*, 2012; LEE *et al.*, 2015; ZHAO *et al.*, 2017) e os demais divergem, sendo 90/70 (AHMED *et al.*, 2012), 30x22 (BREM *et al.*, 2020), 47-86 (RABEY *et al.*, 2013) e 2x70 (VELIOGLU *et al.*, 2021). Quanto à área de estimulação, não houve consenso, mas os autores utilizaram o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) na maioria das pesquisas, seja unilateral lado esquerdo (HAFHE *et al.*, 2012) ou em ambos os lados (AHMED *et al.*, 2012); ou em conjunto com IFG, STG, IPL (BREM *et al.*, 2020), pSAC, Broca e Wernicke (LEE *et al.*, 2015; RABEY *et al.*, 2013). Os demais realizaram a estimulação no córtex lateral parietal esquerdo (VELIOGLU *et al.*, 2021) e parietal P3/P4 e posterior temporal T5/T6 (ZHAO *et al.*, 2017). A escolha por essa área (DLPFC) pode ser devido ao seu reconhecimento no funcionamento das funções executivas e controle dos processos cognitivos (VAHABZADEH & MCDUGLE, 2014).

Apenas dois estudos informaram sobre a amplitude de 50 $\mu$  utilizada na estimulação (AHMED *et al.*, 2012; BREM *et al.*, 2020). As frequências aplicadas foram: de 10 Hz (BREM *et al.*, 2020; HAFHE *et al.*, 2012; LEE *et al.*, 2015; RABEY *et al.*, 2013) e de 20 Hz (VELIOGLU *et al.*, 2021; ZHAO *et al.*, 2017). Ahmed *et al.* (2012) utilizaram a frequência de 20 Hz em um grupo e 1 Hz em outro, ambos de estimulação ativa, para caráter de comparação. Somente dois deles não definiram parâmetros para os pulsos eletromagnéticos (BREM *et al.*, 2020; ZHAO *et al.*, 2017). Os demais definiram 1200 (LEE *et al.*, 2015), 1300 (RABEY *et al.*, 2013), 1640 (VELIOGLU *et al.*, 2021) e 2000 (AHMED *et al.*, 2012; HAFHE *et al.*, 2012).

As durações dos estudos variaram quanto ao tempo, quantidade e ao *follow-up*. Somente Haffe *et al.* (2012) realizou avaliação prévia ao procedimento, quatro meses antes. Os tempos de estimulação variaram em ativa por 10 minutos (AHMED *et al.*, 2011) e 20 minutos (HAFFE *et al.*, 2012; VELIOGLU *et al.*, 2021); *sham* por 33 minutos (AHMED *et al.*, 2012); e ambas por 45 a 60 minutos (RABEY *et al.*, 2013) e 60 minutos (BREM *et al.*, 2020; LEE *et al.*, 2015; ZHAO *et al.*, 2017). A quantidade de sessões se diferenciou em cinco sessões consecutivas (AHMED *et al.*, 2012), dez sessões em duas semanas (HAFFE *et al.*, 2012; VELIOGLU *et al.*, 2021) e trinta sessões em seis semanas (BREM *et al.*, 2020; LEE *et al.*, 2015; RABEY *et al.*, 2013; ZHAO *et al.*, 2017). No *follow-up*, a diferenciação foi ainda mais evidente. Cada estudo avaliou ao menos uma vez a cada dois momentos, após o procedimento, foram eles: uma semana (VELIOGLU *et al.*, 2021), duas semanas (VELIOGLU *et al.*, 2021; ZHAO *et al.*, 2017), quatro semanas (BREM *et al.*, 2020), seis semanas (BREM *et al.*, 2020; LEE *et al.*, 2015; ZHAO *et al.*, 2017), um mês (AHMED *et al.*, 2011; HAFFE *et al.*, 2012), três meses (AHMED *et al.*, 2012) e cinco meses (HAFFE *et al.*, 2012). Apenas Rabey *et al.* (2013) avaliaram de forma bissemanal durante três meses.

Quanto aos resultados, Ahmed *et al.* (2012) relataram que a rTMS de alta frequência pode melhorar o funcionamento das funções cognitivas e a realização de atividades diárias de pacientes com DA leve e moderado. Já Brem *et al.* (2020) apresentaram que rTMS combinada com o treino cognitivo resulta na melhora cognitiva significativa no score do ADAS-Cog. Rabey *et al.* (2013) e Lee *et al.* (2015) também perceberam efeitos nos scores do ADAS-Cog, sendo que a pesquisa de Lee *et al.* (2015) percebeu uma diferença entre os grupos, com efeitos mais expressivos principalmente nos pacientes de nível leve. Zhao *et al.* (2017) também afirmam um maior efeito em pacientes de nível leve, nesse caso, a rTMS melhora as funções cognitivas, memória e o nível de linguagem nos pacientes com DA.

Haffe *et al.* (2012) reportaram possível melhora da capacidade cognitiva, principalmente nos testes de memória episódica e de velocidade de processamento. E Velioglu *et al.* (2021) discutiram sobre os efeitos da aplicação de rTMS na região parietal esquerda, que leva a uma melhoria significativa na cognição baseada em familiaridade, associada com as conexões entre a região parietal esquerda e o hipocampo.

Acerca dos efeitos adversos, Velioglu *et al.*, (2021) não discutiram a sua ocorrência. Três estudos relataram nenhum efeito colateral (AHMED *et al.*, 2012; BREM *et al.*, 2020; RABEY *et al.*, 2013) e dois estudos relataram efeitos. Lee *et al.* (2015) e Zhao *et al.* (2017) apresentaram sintomas de cefaleia e fadiga apenas na primeira sessão, sendo em um e três pacientes respectivamente. É preciso destacar a importância de se detalhar os efeitos adversos,

pois dessa forma é possível aprimorar as ferramentas de estimulação, a fim de torná-las mais toleráveis.

A organização dos parâmetros se mostrou como uma limitação durante a elaboração dessa revisão sistemática, tendo em vista o caráter incipiente das pesquisas acerca da neuromodulação em casos de demência, e mais especificamente na doença de Alzheimer. Os parâmetros de estimulação variaram entre as pesquisas, mas a pouca simetria na sistematização das informações dificultou a coleta de dados.

Dos artigos selecionados, todos relataram melhoras cognitivas. Contudo, apenas Haffe *et al.* (2012) especificaram quais funções alcançaram essa melhora. Os demais, não delimitam os domínios avaliados, optando por englobar diferentes funções sob o termo guarda-chuva de funções cognitivas, o que torna seus resultados muito generalizados, pouco aplicáveis e dificulta a construção de protocolos mais diretos de estimulação e dificulta a mensuração quanto à efetividade da EMT. O que, conseqüentemente, dificulta a comprovação das escolhas dos testes para a mensuração da efetividade das técnicas de estimulação na melhora de funções específicas afetadas pela DA.

Os sete estudos apresentaram no seu desenho de pesquisa os critérios de elegibilidade e diagnósticos bem delimitados. Conforme detalhado na tabela 1, a qualidade metodológica dos artigos é verificada, seguindo o cumprimento normas da escala PEDro. Os escores apresentaram uma média de 8 pontos. Deles, o maior escore de qualidade metodológica (11) foi obtida por dois estudos (RABEY *et al.*, 2013; ZHAO *et al.*, 2017). E o menor escore encontrado foi o de 4 (HAFFE *et al.*, 2012).

Após levantamento de dados cognitivos, pode-se constatar que a maioria dos estudos não descrevem quais tipos de processos estão sendo avaliados, apenas detalham de forma abrangente qual o aspecto da cognição será mensurado.

**Tabela 1.** Avaliação de qualidade usando a escala PEDro

Estudo	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	Total
EMT												
Ahmed, M. A; et al. (2011)	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S	9
Brem, A; et al. (2020)	S	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	9
Haffe, E; et al. (2012)	S	N	N	S	N	N	N	S	S	N	N	4
Lee, J; et al. (2015)	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	10
Rabey, J. M; et al. (2013)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Velloglu, H. A; et al. (2021)	S	N	N	S	N	S	N	S	S	N	S	6
Zhao, J; et al. (2017)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11

S = SIM  
N = NÃO  
? = INTEDERMINADO

## CONSIDERAÇÕES FINAIS



Os estudos corroboram a perspectiva de que a estimulação transcraniana magnética proporciona melhora das funções cognitivas, devido ao seu caráter neuromodulador. Além disso, demonstram como esse instrumento pode ser uma potencial ferramenta terapêutica para a melhoria da qualidade de vida de pacientes com a doença de Alzheimer. Sugere-se que os próximos estudos especifiquem com maior clareza qual função cognitiva está sendo avaliada e seus tipos, para que seja possível a construção de protocolos mais diretivos de estimulação.

## REFERÊNCIAS

AHMED, Mohamed 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.** vol. 259, 2012, p. 83–92.

BREM, Anna-Katharine; *et al.* Corticomotor Plasticity Predicts Clinical Efficacy of Combined Neuromodulation and Cognitive Training in Alzheimer's Disease. **Frontiers in Aging Neuroscience.** vol. 12, article 200, July 2020. doi: 10.3389/fnagi.2020.00200

CHARCHAT, Helenice; *et al.* Investigação de Marcadores Clínicos dos Estágios Iniciais da Doença de Alzheimer com Testes Neuropsicológicos Computadorizados. **Psicologia: Reflexão e Crítica,** vol. 14, nº 2, p. 305-316, 2001.

ELLWANGER, Daniel C; *et al.* Prior activation state shapes the microglia response to antihuman TREM2 in a mouse model of Alzheimer's disease. **PNAS;** Vol. 118, N. 3, 2021, <https://doi.org/10.1073/pnas.2017742118>.

HAFFEN, Emmanuel; *et al.* A case report of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an adjunctive treatment for Alzheimer disease. **Brain Stimulation.** vol. 5, 2012, p. 264–266.

HALLET, Mark. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. **Nature,** vol. 406, July 2000, p. 147–150. doi:10.1038/35018000

KOCH, Giacomo; *et al.* Altered dopamine modulation of LTD-like plasticity in Alzheimer's disease patients. **Clinical Neurophysiology,** v. 122, p. 703–707, 2011.

LEE, Juyoun; *et al.* Treatment of Alzheimer's Disease with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Cognitive Training: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **J Clin Neurol.** vol. 12, n. 1, 2016, p. 57-64. <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.57>

MAHER, Christopher G., *et al.* Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. **Physical Therapy,** 83(8), 2003, p. 713–721. <https://doi.org/10.1093/ptj/83.8.713>



MESULAM, Marsel. Neuroplasticity Failure Review in Alzheimer's Disease: Bridging the Gap between Plaques and Tangles. **Neuron**, V. 24, p. 521–529, November, 1999.

MOHER, D, *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med**, 2009, 6(7):e1000097.

MORTON, Natalie A. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. **The Australian journal of physiotherapy**, 55(2), 2009, p. 129-133. [https://doi.org/10.1016/s0004-9514\(09\)70043-1](https://doi.org/10.1016/s0004-9514(09)70043-1)

NEVLER, Naomi; ASH, Elissa L. TMS as a Tool for Examining Cognitive Processing. **Curr Neurol Neurosci Rep**. vol. 15, 2015. DOI: 10.1007/s11910-015-0575-8

PENNISI, Giovanni; *et al.* Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease: a neurophysiological marker of cortical hyperexcitability. **J Neural Transm**. Vol. 118, 2011, p. 587–598. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0554-9>

RABEY, Jose Martin; DOBRONEVSKY, Evgenia. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: clinical experience. **J Neural Transm**. 2016

TARIOT, Pierre N. Maintaining Cognitive Function in Alzheimer Disease: How Effective are Current Treatments? **Alzheimer Disease and Associated Disorders**. vol. 15, Suppl. I, p. S26-S33.

TETER, Bruce; ASHFORD, Wesson. Neuroplasticity in Alzheimer's Disease. **Journal of Neuroscience Research**. vol 70, 2002, p 402–437.

TORRES, Karen Cecília de Lima; *et al.* Biomarcadores na doença de Alzheimer. Rio de Janeiro: **Geriatrics & Gerontologia**, vol. 6, issue 3, 2012.

VAHABZADEH, Arsahya; MCDUGLE, Christopher J. Obsessive–Compulsive Disorder. In: McManus, Linda M.; Mitchell, Richard N. **Pathobiology of Human Disease**, Academic Press, 2014, p. 2512-2521. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.05213-8>.

VELIOGLU, Halil Aziz; *et al.* Left lateral parietal rTMS improves cognition and modulates resting brain connectivity in patients with Alzheimer's disease: Possible role of BDNF and oxidative stress. **Neurobiology of Learning and Memory**. vol. 180, 2021

ZHAO, Junwu; *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer's disease patients. **Oncotarget**. Vol. 8, no. 20, 2017. pp: 33864-33871

ZIBLY, Zion; AVERBUCH, Shay; DEOGAONKER, Milind. Emerging Technologies and Indications of Neuromodulation and Increasing Role of Non-Invasive Neuromodulation. **Neurol India**. vol 68; Nov-Dec 2020; p S316-S321. doi: 10.4103/0028-3886.302453.