Hellen Livia Drumond Marra

**Efeitos da estimulação magnética transcraniana sobre a cognição no
comprometimento cognitivo leve:
estudo duplo-cego, randomizado controlado**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio Marcolin

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo
2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Marra, Hellen Livia Drumond

Efeitos da estimulação magnética transcraniana sobre a cognição no comprometimento cognitivo leve : estudo duplo-cego, randomizado controlado / Hellen Livia Drumond Barra. -- São Paulo, 2012.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Marco Antonio Marcolin.

Descritores: 1.Comprometimento cognitivo leve 2.Idosos 3.Memória
4.Estimulação magnética transcraniana 5.Estudo randomizado controlado
duplo-cego 6.Stroop test

USP/FM/DBD-304/12

Dedicatória

Ao Julio: minha viagem sem volta.

Aos meus pais, Maria Helena e Rubens.

À minha irmã, Daniela.

Agradecimentos

Ao Dr. Marco Antonio Marcolin, por todos os ensinamentos científicos e éticos, pelos conselhos seguros e por insistir em me manter no foco. Minha inspiração e crédito na pesquisa inovadora e de qualidade no Brasil.

Ao Dr. Orestes Vicente Forlenza, por compartilhar seu imenso conhecimento nos transtornos cognitivos do idoso e seu valioso apoio científico.

Aos integrantes da banca avaliadora desta dissertação, pela discussão crítica e construtiva, e pelas sugestões que aprimoraram este exemplar.

À equipe de Neuropsicologia da EMT, coordenada por Martin Luiz Myczkowski, pela cuidadosa aplicação dos testes.

À toda equipe médica da EMT, pelo companheirismo e apoio constante no atendimento dos pacientes deste projeto.

Ao Dr. Erich Fonoff, pelas discussões e encaminhamento de pacientes neurológicos excluídos no processo de triagem.

Ao professor Osório Chagas Meirelles, pelas valiosas aulas e explicações sobre os mecanismos da estimulação magnética.

À Sandra Aparecida de Lima Falcon, secretária do Serviço de Estimulação Magnética do IPq HC/USP, por sua inestimável eficiência e suporte na captação e acompanhamento dos pacientes.

Ao estatístico Bernardo dos Santos, pelas disponibilidades e paciência nas horas de análises estatísticas.

À neuropsicóloga Cláudia Maia Memória, pelo grande participação na elaboração da bateria neuropsicológica e consensos diagnósticos.

Ao enfermeiro Anderson Teixeira Carvalho, do Setor de Ressonância Magnética do IPq HC/USP pelo grande apoio no agendamento dos pacientes.

Ao Dr. Raul Marino, por sua sensibilidade e generoso apoio em minha formação neuropsicológica no Instituto Neurológico de São Paulo (INESP).

À neuropsicóloga Camila Santos, pelo apoio amigo no INESP e discussões sobre a bateria neuropsicológica.

Às secretárias Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, pelo auxílio nos atos burocráticos universitários relativos a este trabalho.

À CAPES, pela bolsa de estudos durante o mestrado.

À amiga e pesquisadora Mev Dominguez Valentin, por sua valiosa colaboração na didática das aulas e no método de estudo.

À Polianna Mara Rodrigues de Souza, pelo apoio e companheirismo durante o processo da qualificação e defesa.

Ao professor Júlio Cesar Rodrigues Pereira e colegas da disciplina de Metodologia da Pesquisa: Princípios Lógicos e Epistemológicos, cuja convivência e discussões ampliaram meu pensamento científico-roseano enquanto observação e criatividade.

E a todos os pacientes que, voluntariamente, participaram e deram vida a este projeto.

Epígrafe

“A viagem não acaba nunca. Só os viajantes acabam. E mesmo estes podem prolongar-se em memória, em lembrança, em narrativa. Quando o visitante sentou na areia da praia e disse: ‘Não há mais o que ver’, saiba que não era assim. O fim de uma viagem é apenas o começo de outra. É preciso ver o que não foi visto, ver outra vez o que se viu já, ver na primavera o que se vira no verão, ver de dia o que se viu de noite, com o sol onde primeiramente a chuva caía, ver a seara verde, o fruto maduro, a pedra que mudou de lugar, a sombra que aqui não estava. É preciso voltar aos passos que foram dados, para repetir e para traçar caminhos novos ao lado deles. É preciso recomeçar a viagem. Sempre.”

José Saramago

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de símbolos	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Lista de gráficos	

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Envelhecimento populacional	1
1.2. Envelhecimento cerebral	2
1.2.1. Da normalidade aos estados cognitivos de transição	2
1.2.2. Da heterogeneidade conceitual dos estados cognitivos	4
1.2.3. Histórico dos sistemas de classificação dos estados cognitivos	4
1.3. Comprometimento cognitivo não-demência (cognitive impairment, no dementia - CIND)	9
1.4. Comprometimento cognitivo leve	10
1.4.1 Comprometimento cognitivo leve devido à doença de Alzheimer (CCL devido à DA):	15
1.4.2. CCL e tratamento	19
1.4.2.1. Tratamento não farmacológico	20
1.4.2.2. Tratamento farmacológico	23
1.5. Das síndromes demenciais	27
2. ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA	28
2.1. História da EMT	28
2.2. Introdução à estimulação magnética transcraniana (EMT)	43
2.3. Mecanismo de ação da EMT	45
2.4. Segurança da EMT	49
2.5. EMT e cognição	51
3. OBJETIVOS	59
3.1. Objetivo primário	59
3.2. Objetivos secundários	59
4. HIPÓTESE DE PESQUISA	60
5. MATERIAIS E MÉTODOS	61
5.1. Desenho	61
5.2. Contexto	62

5.3. Amostra	62
5.4. Critérios de inclusão	63
5.5. Critérios de exclusão	63
5.6. Procedimentos	65
5.7. Método experimental.....	67
5.8. Avaliação cognitiva.....	68
5.9. Avaliação de comportamento, humor e funcionalidade	73
5.10. Avaliação clínica cerebrovascular	75
5.10. Análise estatística.....	77
5.11. Avaliação da integridade do estudo cego	78
6. RESULTADOS	79
6.1. Descrição da amostra.....	79
6.2. Ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo:.....	83
6.3. Exames laboratoriais:.....	83
6.4. Análise estatística dos testes cognitivos	84
6.5. Análise estatística das escalas de funcionalidade	100
6.6. Análise estatística das segurança e tolerabilidade da EMTr	102
7. DISCUSSÃO	103
8. CONCLUSÕES	109
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	110
ANEXOS	111
ANEXO A: Termo de consentimento livre e esclarecido	111
ANEXO B: Procedimentos de aplicação dos testes da bateria neuropsicológica	115
ANEXO C: Screening de segurança em adultos da Estimulação Magnética Transcraniana	117
ANEXO D: Questionário para avaliação de efeitos colaterais em aplicações de EMT/EMTr.....	118
ANEXO E: Tabela de controle de aplicação da EMTr – “projeto idoso/CCL”	119
ANEXO F: Escore isquêmico de Hachinski	120
ANEXO G: Escala de depressão geriátrica – 15 ítems (Yesavage, 1988)	121
ANEXO H: Escalas de depressão e ansiedade de Hamilton (gabarito)	122
ANEXO I: MoCA Test (Montreal Cognitive Assessment) (Nasreddine, 2003).....	123
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	127

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	<i>adrenocorticotrophic hormone</i>
ADRDA	<i>Alzheimer's Disease and Related Disorders</i>
AINE	Anti-inflamatórios não-esteroidais
AIVD	atividades instrumentais de vida diária
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
APOE e4	alelo e4 do gene da apolipoproteína E
AVC	acidente vascular cerebral
AVCi/h	acidente vascular cerebral isquêmico/hemorragico
BM	biomarcadores
BZD	benzodiazepínico
CCL	comprometimento cognitivo leve
colab.	colaborador (es)
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CIND	cognitive impairment no-dementia
DA	doença de Alzheimer
DFT	demência fronto-temporal
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition</i>
DSM-IV-R	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, Fourth Edition</i>
DV	demência vascular
ed.	edição
EMT	estimulação magnética transcraniana
EMTr	estimulação magnética transcraniana repetitiva
GDS-15	<i>Geriatric Depression Scale</i> – 15 itens
h	hora
HAMA-14	<i>Hamilton Anxiety Scale</i> – 14 itens
HAMD-17	<i>Hamilton Depression Scale</i> – 17 itens
HPN	hidrocefalia de pressão normal

Hz	Hertz
ICh	inibidor da colinesterase
LCR	líquido cefalorraquidiano
MCI	<i>mild cognitive impairment</i>
MEEM	mini-exame do estado mental
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
NINCDS	<i>National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke</i>
NMDA	n-metil-aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	<i>positron emission tomography</i>
SCID-I	<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders</i>
SHAP	sistema adrenocortical hipotálamo-pituitária
SPECT	<i>single-photon emission computed tomography</i>
TAB	transtorno afetivo bipolar
TCE	traumatismo crânio-encefálico
RAVLT	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>
RBMT	<i>Rivermead Behavioural Memory Test</i>
RNM	ressonância nuclear magnética
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

$>$	maior que
$<$	menor que
$\geq$	maior ou igual a
$\leq$	menor ou igual a
$=$	igual a
$+$	mais que

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Componentes dos sistemas de classificação do comprometimento cognitivo sem constituir demência em idosos.

Tabela 2 - Estágios da Clinical Dementia Rating¹ (CDR) e da Global Deterioration Scale² (GDS).

Tabela 3: Critérios diagnósticos gerais para CCL e CIND.

Tabela 4. Biomarcadores em análise para conversão CCL/DA.

Tabela 5. Revisão dos estudos sobre EMTr de alta frequência e cognição.

Tabela 6. Revisão - Comparação entre EMTr sham (placebo) versus verum (real) nos estudos de alta frequência: principais desfechos cognitivos em estudos controlados.

Tabela 7. Revisão - efeitos cognitivos da EMTr de alta frequência.

Tabela 8. Parâmetros da EMTr.

Tabela 9: Tabela de fluxo.

Tabela 10 . Causas de exclusão durante a triagem.

Tabela 11. Dados demográficos e clínicos.

Tabela 12: Comparação no baseline dos escores dos testes entre os grupos sham e ativo.

Tabela 13. Tabela de medidas repetidas da bateria neuropsicológica: médias dos escores brutos das variáveis de desfecho em T0, T1 E T2

Tabela 14. Variação em porcentagem dos escores do RBMT ao longo dos tempos de medida.

Tabela 15 . Variação em porcentagem dos escores do Stroop retângulos ao longo dos tempos de medida.

Tabela 16. Variação em porcentagem dos escores do teste dígitos ordem direta ao longo dos tempos de medida.

Tabela 17. Variação em porcentagem dos escores do teste Trilhas B ao longo dos tempos de medida.

Tabela 18. Variação em porcentagem dos escores da memória lógica tardia ao longo dos tempos de medida.

Tabela 19. Variação em porcentagem dos escores do ao longo dos tempos de medida. teste de fluência verbal categoria animal.

Tabela 20. Tabela de medidas repetidas das escalas de Bayer e IQCODE: médias dos escores brutos das variáveis de desfecho em T0 e T2.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tempo de evolução do envelhecimento cerebral, comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer.

Figura 2. CIND como classificação mais ampla do comprometimento cognitivo, contendo o CCL em seu leque de possibilidades clínicas.

Figura 3. Algorrítmio para diagnóstico e subclassificação do CCL .

Figura 4. Desfechos dos subtipos de CCL de acordo com a etiologia presumida.

Figura 5. Experimento de Luigi Galvani.

Figura 6. Alessandro Volta.

Figura 7. Hans Christian Ørsted.

Figura 8. Michael Faraday.

Figura 9. Desenho do diário de Faraday e foto da primeira bobina de indução magnética utilizada no experimento de 1831.

Figura 10. Página do diário de Faraday.

Figura 11. Arsene d'Arsonval.

Figura 12. Patente do dispositivo de estimulação magnética cerebral apresentada Polacsek e Beer em 1902.

Figura 13. Camilo Golgi.

Figura 14: Santiago Ramón y Cajal.

Figura 15. Hipocampo impregnado pela coloração de Golgi.

Figura 16. Thomson e dispositivo de indução de “magnetofosfenos”.

Figura 17. Bobina magnética utilizada por Magnusson e Stevens.

Figura 18. Wilder Penfield.

Figura 19. Técnica de exposição do córtex de Penfield.

Figura 20. Homúnculo somatossensório e motor de Penfield.

Figura 21. Barker em primeira demonstração de EMT em humanos, em 1985.

Figura 22. Jalinous, Merton, Barker e o primeiro aparelho de EMT para uso clínico em humanos, desenvolvido em Sheffield, Inglaterra.

Figura 23. Marcolin no Laboratório de EMT do IPq/USP.

Figura 24. Mecanismos de ativação axonal pela EMT.

Figura 25. Princípios da EMT.

Figura 26. Diagrama de fluxo dos participantes alocados.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Interação das médias dos escores do RBMT dos grupos de EMTr ativa e sham, ao longo dos instantes de medição T0, T1 e T2.

Gráfico 2. Interação das médias dos escores do teste Stroop (retângulos) ao longo dos instantes de medição T0, T1 e T2.

Gráfico 3. Interação das médias dos escores do teste dígitos ordem direta ao longo dos instantes de medição T0, T1 e T2.

Gráfico 4. Interação das médias dos escores do teste de fluência verbal categoria animal ao longo dos instantes de medição T0, T1 e T2.

Gráfico 5. Interação das médias dos escores do teste das Trilhas B ao longo dos instantes de medição T0, T1 e T2.

Gráfico 6. Interação das médias dos escores do teste de memória lógica tardia ao longo dos instantes de medição T0, T1 e T2.

Gráfico 7. Interação das médias dos escores da escala de Bayer para as atividades de vida diária ao longo dos instantes de medição T0 e T1.

Gráfico 8. Interação das médias dos escores do IQCODE ao longo dos instantes de medição T0 e T1.

ANEXOS

ANEXO A: Termo de consentimento livre e esclarecido.

ANEXO B: Procedimentos de aplicação dos testes da bateria neuropsicológica.

ANEXO C: Screening de segurança em adultos da Estimulação Magnética Transcraniana.

ANEXO D: Questionário para avaliação de efeitos colaterais em aplicações de EMT/EMTr.

ANEXO E: Tabela de controle de aplicação da EMTr – “projeto idoso/CCL”.

RESUMO

Marra HLD. *Efeitos da estimulação magnética transcraniana sobre a cognição no comprometimento cognitivo leve. Estudo duplo-cego, randomizado controlado*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

INTRODUÇÃO: O envelhecimento está associado, muitas vezes, a um declínio cognitivo frequentemente negligenciado, especialmente quando em formas brandas e/ou iniciais, com importante repercussão na vida das pessoas. Tais declínios podem regredir para a normalidade, estabilizar ou mesmo evoluir para quadro demenciais. O comprometimento cognitivo leve (CCL) é uma síndrome clínica associada a um risco aumentado de demência, podendo ter várias etiologias e patologias. Até o momento, não existe ainda uma abordagem terapêutica, deixando uma lacuna no arsenal terapêutico tanto do especialista quanto do clínico geral. A estimulação magnética transcraniana é uma técnica não invasiva e promissora. Tem potencial para melhorar a memória e a cognição de idosos ativando redes neurais. **OBJETIVOS:** Este trabalho visa verificar os efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) de alta frequência primeiramente sobre a memória e, secundariamente, sobre a cognição global de idosos com CCL. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo duplo cego, randomizado sham-controlado. Foram estimulados 32 idosos com idades entre 60-74 anos, totalmente independentes para as atividades instrumentais de vida diária (AIVDs), com queixas subjetivas de memória e evidência de algum prejuízo na avaliação neuropsicológica, caracterizando CCL. Os participantes foram divididos em dois grupos: (I) EMTr ativa (n=15) e (II) EMTr sham (n=17). O grupo ativo recebeu 10 sessões de EMTr a 10Hz (110% do limiar motor e 2.000 pulsos por sessão) sobre o córtex pré-frontal dorso lateral esquerdo. Foi utilizada uma bobina inativa (sham) para o grupo placebo. As baterias neuropsicológicas foram realizadas nos três tempos: antes (T0), logo após (T1) e um mês após (T2) a EMTr. **RESULTADOS:** Dos 109 pacientes triados, 36 foram elegíveis para o estudo. Houve 4 desistências, e 32 finalizaram o estudo. Os dados demográficos foram homogêneos. Os escores dos testes foram ajustados para a idade e escolaridade. O ponto de corte do Escore Isquêmico de Hachinski foi ≤ 4 . A medida de desfecho primário foi o teste ecológico Rivermead Behavioural Memory (RBMT) devido a sua alta capacidade de prever problemas de memória diárias. As variáveis contínuas foram avaliadas pelo teste *t* de Student. Análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) foi utilizada para comparar as medidas de variáveis quantitativas ao longo dos instantes de medição. Houve interação (efeito de grupo) a favor do grupo ativo nas variáveis Rivermead Behavioural Memory Test ($p=0,042$) e teste de Stroop (retângulos) ($p=0,044$) em T0-T1; dígitos ordem direta ($p=0,041$) e trilhas B em T1-T2 ($p=0,032$). Houve interação no teste de memória lógica tardia em T0-T1 e T0-T2 ($p=0,044$ e $0,005$, respectivamente) a favor do grupo sham; porém, o desfecho foi igual em T2 em ambos os grupos. Não houve

interação no IQCODE e na escala de Bayer de funcionalidade. Os resultados mostram melhora significativa, a um nível de 5% de significância, na memória do dia a dia, da atenção e de função executiva dos idosos que se submeteram à EMTr de alta frequência, sugerindo seu potencial terapêutico no CCL. **Trial registration: clinicaltrials.gov Identifier: NCT01292382.**

descritores: Comprometimento cognitivo leve; Idosos; Memória; Estimulação magnética transcraniana; Estudo randomizado controlado duplo-cego; Rivermead Behavioural Memory Test; Stroop test

ABSTRACT

Marra HLD. Effects of transcranial magnetic stimulation on cognition in mild cognitive impairment. Double-blind, randomized controlled trial. [thesis]. Sao Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo; 2012.

BACKGROUND: Aging maybe associated with a cognitive decline often overlooked, especially in milder forms, with significant impact on people's lives. Such declines may regress to normal, or even stabilize, or progress to dementia. Mild cognitive impairment (MCI) is a clinical syndrome associated with an increased risk of dementia and may have different etiologies and pathologies. To date, there is still not a therapeutic approach, leaving a gap in the therapeutic armamentarium of both expert as the general practitioner. Transcranial magnetic stimulation is a promising and noninvasive technique with potential to improve memory and cognition in elderly by activating neural networks. **OBJECTIVES:** This study aims to assess the effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) primarily on memory and secondarily on global cognition in elderly people with MCI. **METHODS:** Double blind, randomized sham-controlled trial. Were stimulated 32 elderly aged 60-74 years, totally independent for instrumental activities of daily living (IADL) with subjective memory complaints and evidence of some impairment in neuropsychological assessment, characterizing MCI. Subjects were divided into two groups: (I) active rTMS (n=15) and (II) rTMS sham (n=17). The active group received 10 sessions of 10 Hz rTMS (110% of motor threshold and 2000 pulses per session) over left dorsolateral prefrontal cortex. We used a inactive coil (sham) for the placebo group. The neuropsychological assessment were conducted in three stages: before (T0), immediately after (T1) and one month after (T2) rTMS. **RESULTS:** Of 109 patients screened, 36 were eligible for the study. There were 4 dropouts, and 32 completed the study. Demographic data were homogeneous. The test scores were adjusted for age and education. All subjects presented a cut-off score ≤ 4 for the Hachinski Ischaemic Score. Continuous variables were evaluated by Student *t* test. Repeated measures of anayeses of variance (ANOVA) were used to compare measures of quantitative variables along time. The primary outcome measure was a positive response on the ecological tool Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) because of its capacity to predict everyday memory problems. There was interaction (group effect) in favor of the active group over the variables RBMT ($p=0.042$) and Stroop test (colored rectangles) ($p=0.044$) at T0-T1; digit span direct order ($p=0.041$) and trail making B, T1-T2 ($p=0.032$). There was interaction in late logic memory test at T0-T1 and T0-T2 ($p=0.044$ and 0.005 , respectively) for the sham group, but the outcome was the same in both groups at T2. There were no significant interaction at IQCODE and Bayer ADL Scale. The results present significant improvement, at a 5% level of significance, in everyday memory, attention and executive function of the elderly who underwent to high-frequency rTMS, suggesting its therapeutic potential in MCI. Trial registration: clinicaltrials.gov Identifier: NCT01292382.

Descriptors: Mild cognitive impairment; Elderly, Memory; Transcranial magnetic stimulation; Randomized double-blind controlled trial; Rivermead Behavioural Memory Test; Stroop test.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Envelhecimento populacional

Define-se idoso como a pessoa que tenha 60 anos ou mais, em países em desenvolvimento, e 65 anos ou mais, em países desenvolvidos (Veras et al., 1991). Nos indicadores demográficos, a idade de 65 anos é mais comumente adotada para identificar a população idosa (OPAS, 2009).

Houve um aumento significativo da população mundial de idosos nas últimas décadas (OPAS, 2009). No Brasil, o processo de transição demográfica teve início na década de 60, quando a queda nas taxas de fecundidade e de mortalidade alterou a sua estrutura etária. A proporção de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos era de 4,0% em 1940 e de 6,0% em 1975. Em 2000, a proporção passou para 7,9%, e estima-se que este número chegue a 15,4% em 2025 (Beltrão et al., 2004). A perspectiva é que em 2025 o Brasil seja o 6º. país no mundo em número de idosos (Ramos et al., 1987).

1.2. Envelhecimento cerebral

1.2.1. Da normalidade aos estados cognitivos de transição

A normalidade não requer ausência total de doença, mas um desempenho semelhante ao de outros indivíduos de mesma idade (Chertkow, 2007). Em um estudo, quando se perguntou a um grupo de idosos “o Sr. tem problemas de memória?”, 67% responderam “sim”. Quando a pergunta foi reformulada para “o Sr. tem mais problemas de memória que outros indivíduos de sua idade?”, apenas 6% responderam afirmativamente (Salthouse et al., 1991).

A maioria dos idosos não apresenta declínio cognitivo (Bennett et al., 2002). Idosos podem ter queixas subjetivas de memória com psicométrica normal por um período de até 15 anos. Nem sempre tais queixas sinalizam uma doença neurodegenerativa (Yassuda et al., 2010). Entretanto, tais sintomas subjetivos também podem estar associados a outras condições, principalmente transtornos afetivos (Glodzik-Sobanska et al., 2007), e doenças neurológicas não-DA, como história de traumatismo craniano e AVC (Reisberg et al., 2008). Também incluem-se outras condições como histórico de cirurgia cardíaca, desnutrição, déficit da atenção, efeitos colaterais de medicamentos (Budson et al., 2005). O uso crônico de benzodiazepínicos está associado ao comprometimento da cognição, principalmente da memória. É descrita reversão para a normalidade após 6

meses da suspensão do uso, porém alguns déficits podem persistir, especialmente na atenção e concentração (Barker et al., 2004).

O comprometimento cognitivo leve (CCL) ou *mild cognitive impairment* (MCI) ou DA muito inicial provável (Petersen 2001, 2004) é uma síndrome clínica de piora cognitiva focal no indivíduo idoso que tem sido associada com risco aumentado para doença de Alzheimer (DA). Pode ter uma variedade de etiologias e/ou patologias diferentes, sugerindo que seus sintomas podem ocorrer por outras causas de base além da DA (Ewers et al., 2010).

Indivíduos com comprometimentos leves da cognição podem progredir para quadros demenciais de forma mais rápida que indivíduos saudáveis (Palmer et al., 2003). Mas também é reconhecido que a maior proporção daqueles indivíduos continua estável ou mesmo reverte para a normalidade (Stephan et al., 2007). Portanto, é de suma importância a identificação desta “zona cinzenta” em idosos e a identificação de mudança da memória em relação ao desempenho prévio. A utilidade do CCL enquanto entidade clínica é de ordem prática. À medida que as intervenções terapêuticas tornarem-se disponíveis, é provável que tais tratamentos possam ser aplicados às pessoas de acordo com a classificação da disfunção cognitiva, numa tentativa de se tratar tais distúrbios de forma mais precoce no processo da doença (Petersen, 2008) e mesmo prevenir ou retardar o potencial processo demencial (Palmer, 2002).

1.2.2. Da heterogeneidade conceitual dos estados cognitivos

Nos últimos 50 anos surgiram vários sistemas de classificação e conceitos para definir o declínio cognitivo leve do idoso enquanto normalidade ou síndrome pré-demencial (Reisberg et al., 2008). Os conceitos são controversos, pois as classificações são heterogêneas e remetem a diferentes estados cognitivos (Stephan et al., 2007) impedindo, assim, comparação entre eles. Dentre as variáveis consideradas para definição conceitual estão a memória (declínio associado ou não ao de outros domínios cognitivos), os métodos utilizados (testes e escalas) e o nível aceitável de comprometimento funcional.

1.2.3. Histórico dos sistemas de classificação dos estados cognitivos

O reconhecimento de sintomas clínicos de demência compatíveis com DA remontam à antiguidade. A primeira descrição de uma doença mental foi uma deterioração senil descrita por Ptah-hotep por volta de 2200 aC. (Reisberg et al., 2008). Em 1837, o termo demência foi descrito por Prichard no “Tratado sobre a Insanidade”, considerando quatro estágios: 1) comprometimento da memória recente com memórias remotas intactas; 2) perda da razão; 3) incompreensão; 4) perda das ações instintivas.

Na tabela 1 são elencadas breves descrições de classificações propostas a partir da segunda metade do século XX.

Tabela 1. Componentes dos sistemas de classificação do comprometimento cognitivo sem constituir demência em idosos (adaptado de Reisberg et al., 2008).

Ano	Autor	Sistema	Crítérios
1958	Kral	<i>Benign senescent forgetfulness</i>	Parte do envelhecimento normal. Esquecimento para eventos do passado, circunlóquio compensatório.
1982	Gurland	<i>Limited cognitive disturbance</i>	Distingue transtorno cognitivo e demência.
1982	Reisberg	<i>Mild cognitive decline</i>	GDS ¹ estágio 3. Evidência objetiva de déficit de memória com piora no trabalho e situações sociais. Estágio mais inicial do declínio clínico.
1982	Reisberg	<i>Moderate cognitive decline</i>	GDS estágio 4. Três ou mais erros no Mini Exame do Estado Mental.
1985	Ebly	<i>Cognitive impairment, no dementia</i>	Declínio cognitivo em um ou mais domínios. Varias etiologias. É a categoria mais inclusiva.
1986	Crook	<i>Age-associated memory impairment</i>	Declínio gradual da memória (inferior a jovens normais), outras funções cognitivas preservadas. Considera como manifestação cognitiva do envelhecimento normal.
1986	Roth	<i>Minimal dementia</i>	Corresponde à demência questionável. Déficits da memória e erros menores na orientação. Sem comprometimento funcional no trabalho.
1987, 1993	Hugles, Morris	<i>Questionable dementia</i>	Associado ao escore 0,5 no CDR ² . Comprometimento cognitivo 2 DP ³ abaixo da média em um domínio cognitivo.
1989	Blackford	<i>Age-consistent memory impairment</i>	Declínio da memória com desempenho 1 DP abaixo da média para a idade em 75% dos testes de memória
1992	WHO ⁴	<i>Mild cognitive disorder</i>	Declínio na performance cognitiva em memória e aprendizado ou concentração. Necessita de testes cognitivos.
1994	DSM-IV ⁵	<i>Mild neurocognitive disorder</i>	Declínio consequente de uma condição médica clínica.
1994	Levy	<i>Age-associated cognitive decline</i>	Declínio (abaixo da média para idade e escolaridade) de múltiplos domínios cognitivos no envelhecimento normal. Início gradual, nos últimos 6 meses, confirmado por um informante.
1999, 2001	Petersen	<i>Mild cognitive impairment (amnesic/multiple/nonamnesic)</i>	Queixa subjetiva de declínio de memória. Avaliação neuropsicológica objetiva ajustada para a idade. Funcionalidade global intacta. Não é considerado como envelhecimento normal, mas uma entidade diagnóstica, parte de um <i>continuum</i> de estágios cognitivos.
2000	DSM-IV-R ⁶	<i>Age-related cognitive decline</i>	Declínio cognitivo objetivo não especificado (abaixo da média para a idade) na avaliação neuropsicológica.

¹GDS, Global Deterioration Scale; ²CDR, Clinical Dementia Rating Scale; ³DP, desvio-padrão; ⁴WHO, World Health Organization; ⁵DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; ⁶DSM-IV-R, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, Fourth Edition.

A funcionalidade do idoso, isto é, a capacidade de exercer suas atividades do dia-a-dia, tem relação direta com a qualidade de vida. É tanto mais eficaz quanto maiores a independência cognitiva (autonomia) e física. Dentre os métodos para mensuração da funcionalidade do idoso, duas escalas publicadas em 1982 foram utilizadas para na elaboração conceitual de classificação do comprometimento cognitivo: *Clinical Dementia Rating* (CDR) em Oxford (Hughes et al., 1982) e *Global Deterioration Scale* (GDS) na Universidade de New York (Reisberg et al., 1982). Ambas constituem sistemas independentes para estadiamento progressivo do envelhecimento cerebral e de demência associada à DA.

A CDR identifica 5 estágios cognitivos, incluindo um estágio CDR 0 denominado “saudável”, o estágio CDR 0,5, demência questionável e CDR 1, demência leve. O estágio CDR 0,5 é às vezes aplicado nos estudos de CCL. Se avaliados os critérios para CDR estágio 0,5, fica claro que este é amplo, pois engloba definições de CCL (Petersen et al., 1999) sobrepondo também critérios para DA leve (Reisberg et al., 2004; Petersen et al., 1999) e para comprometimento cognitivo não-demência (Ebly et al., 1995).

A GDS identifica 7 estágios da normalidade à demência grave associada à DA. Quatro desses estágios vão do CDR 0 ao CDR 0,5. O GDS estágio 5 corresponde ao CDR estágio 1 (tabela 2).

Tabela 2. Estágios da *Clinical Dementia Rating*¹ (CDR) e da *Global Deterioration Scale*² (GDS).

Demência / Pré-demência...	CDR	GDS
	0 saudável	1 saudável / sem declínio cognitivo
	0,5 demência questionável	2 declínio cognitivo muito leve (subjetivo)
		3 declínio cognitivo leve
		4 declínio cognitivo moderado
	1 demência leve	5 declínio cognitivo moderado grave
	2 demência moderada	6 declínio cognitivo grave
	3 demência avançada	7 declínio cognitivo muito grave

¹ Hughes et al., 1982; ² Reisberg et al., 1982

O estágio GDS 2 corresponde ao comprometimento cognitivo subjetivo (*subjective cognitive impairment*), considerado um estágio pré-MCI, ou como DA incipiente – “quando o paciente sabe, mas o médico não sabe”. Há déficits subjetivos de certas capacidades como lembrar nomes e recordar locais onde deixou objetos, mas o indivíduo tem performance normal nos testes psicométricos e nos testes de estado mental, como o MEEM. (Reisberg et al., 2008).

As diferenças entre o MCI-GDS estágio 3 e o MCI de Petersen são:

1) o MCI-GDS estágio 3 não requer queixas de memória, justificada pela negação das queixas pelo paciente;

2) o MCI-GDS estágio 3 reconhece a ocorrência de déficits funcionais executivos, que o MCI de Petersen não reconhece. Entretanto, estudos longitudinais e outros estudos indicam compatibilidades essenciais na duração e no desfecho de ambas classificações (Reisberg et al., 2008).

O tempo médio de duração do estágio MCI-GDS estágio 3 na DA foi estimado em 7 anos (Reisberg et al., 1986). Estudos longitudinais têm mantido essa estimativa (figura 1). No estudo de Kluger et al. (1999), foi

observado uma taxa de 17,8% ao ano de conversão de MCI para DA. Também foi observado taxas bem menores de conversão para demência nos controles, comparando com o grupo MCI. Uma metanálise mostrou uma taxa de conversão de MCI para demência de 10% ao ano (Bruscoli et al., 2004), variando de 5% a 40% ao ano. Outro estudo aponta um risco maior de 6,7 vezes de progressão para demência (Boyle et al., 2006).

Figura 1. Tempo de evolução do envelhecimento cerebral, comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer (adaptado de Reisberg et al., 2008).

<i>Diagnóstico Clínico</i>	<i>Adulto normal</i>	<i>Declínio cognitivo subjetivo</i>	<i>¹CCL</i>	<i>²DA inicial</i>	<i>DA moderada</i>	<i>DA moderadamente avançada</i>	<i>DA avançada</i>
Estágio CDR³	0	0,5			1	2	3
Estágio GDS⁴ e FAST⁵							
	1	2	3	4	5	6	7
Tempo/anos	±30 a 50 anos	±15 anos	0 7	9	10,5	13	19
⁶MEEM	29	29	29 25	19	14	5	0

¹CCL, comprometimento cognitivo leve; ² DA, doença de Alzheimer; ³ CDR, Clinical Dementia Rating; ⁴ GDS, Global Deterioration Scale;

⁵FAST, Functional Assessment Staging; ⁶ MEEM, Mini-Exame do Estado Mental

1.3. Comprometimento cognitivo não-demência (cognitive impairment, no dementia - CIND)

O CIND pode ser definido como um status caracterizado por um desempenho cognitivo inferior ao esperado para determinada idade e escolaridade, não preenchendo critérios para demência (Ebly et al., 1995) (tabela 3). É uma classificação mais ampla (figura 2).

- a) inclui disfunção cognitiva de qualquer domínio (Petersen et al., 2004)
- b) permite uma maior flexibilidade clínica quanto aos pontos de corte na avaliação psicométrica (Chertkow et al., 2007; CSHA, 2000)
- c) não há padronização dos testes a serem utilizados (Chertkow et al., 2007)
- d) não especifica presença de história de declínio cognitivo relativo ao status prévio
- e) inclui qualquer idade de início ou do diagnóstico
- f) inclui causas não especificadas
- g) inclui doenças neurológicas, metabólicas transitórias, TCE

Os critérios foram recentemente refinados por Fisk e Rockwood em 2003, correspondendo de forma mais aproximada ao MCI.

O *Canadian Study of Health and Aging* (CSHA, 2000) documentou uma prevalência de 16,8% de CIND entre os idosos. As diferenças conceituais entre MCI e CIND afetam a prevalência, mas não o desfecho – maior risco de demência e de institucionalização (Fisk et al., 2003).

Figura 2. CIND como classificação mais ampla do comprometimento cognitivo, contendo o CCL em seu leque de possibilidades clínicas.

1.4. Comprometimento cognitivo leve

Definição mais largamente utilizada, sendo referida como “MCI de Petersen” (*Petersen’s MCI*) para diferenciar do MCI-GDS estágio 3 de Reisberg (Reisberg et al., 2008).

Petersen reconhece o CCL como uma entidade diagnóstica e condição patológica, ou seja, não é uma manifestação do envelhecimento normal, mas parte de um *continuum* de estágios cognitivos. O grau de comprometimento cognitivo não é normal para a idade.

Os critérios para CCL (Petersen et al., 1999, 2001) são:

1. queixa subjetiva de memória confirmada por um informante de convívio próximo;
2. comprometimento objetivo da memória (alteração no desempenho de testes cognitivos);
3. ausência de impacto, ou impacto mínimo, no funcionamento intelectual global e na habilidade de realizar as atividades básicas e instrumentais de vida diária;
4. não preenchimento dos critérios para demência.

Algumas ponderações quanto ao diagnóstico de CCL:

- a) A classificação do CCL enquanto *continuum* cognitivo é instável, se se considerar uma linha de tempo. Assim, uma vez identificado, a evolução do idoso com CCL deve ser acompanhada periodicamente.
- b) Apesar do diagnóstico de CCL depender, além da história clínica, de testes neuropsicológicos, não existe uma bateria neuropsicológica ou notas de corte específicas.

Mesmo com os muitos pontos ainda controversos quanto ao prognóstico e evolução do CCL, as evidências indicam que idosos com CCL têm maior risco de conversão para demência (Collie & Maruff, 2000; Ritchie et al, 2001). Porém, nem todos os indivíduos com CCL evoluem para doença de Alzheimer.

Em 2003, foi convocada na cidade de Estocolmo uma conferência internacional. Definiu-se dois subtipos de CCL: amnésico e não-amnésico, e derivações a partir destes considerando os domínios cognitivos afetados (figura 3). Apesar da classificação por domínios cognitivos, todos os grupos

podem estabilizar, reverter para a normalidade, ou mesmo evoluir para outros tipos de demência (Petersen et al., 2001; Winblad et al., 2004). Os subtipos clínicos foram delineados para alargar o conceito de CCL, baseados na inclusão de outros domínios cognitivos não-memória e de outras potenciais causas de demência não-Alzheimer como envelhecimento normal, demência fronto-temporal (DFT), por corpos de Lewy (DCL) e demência vascular (DV) (Petersen, 2008) (figura 4).

a) CCL amnésico (CCL-a): declínio de apenas uma função, a memória. Pode ser um estágio pré-demencial para DA (Ritchie et al., 2001), numa taxa de conversão entre 6% e 25% ao ano (Petersen, 1999).

b) CCL amnésico de domínios múltiplos (CCL-am): declínio de duas ou mais funções cognitivas sendo uma delas necessariamente a memória. Está associado a fases prodrômicas da DFT, DV, DCL ou mesmo ao transtorno depressivo.

c) CCL não-amnésico domínio único (CCL-nau): declínio de uma única função cognitiva diferente da memória . Parece apresentar maior risco de desenvolver DFT e/ou afasia progressiva primária.

d) CCL não amnésico domínios múltiplos (CCL-nam): declínio de duas ou mais funções cognitivas, sendo a memória preservada. Maior chance de desenvolver DV ou DFT.

Portanto, o CCL é um diagnóstico clínico mais específico que o CIND, estando incluído no universo deste (tabela 3).

Atualmente, tem-se incorporado a pesquisa de biomarcadores relacionados à patofisiologia da DA e/ou de lesão neuronal em indivíduos com CCL-a como proposta para definição prognóstica (Albert et al., 2011).

Figura 3. Algoritmo para diagnóstico e subclassificação do CCL (adaptado de Petersen & Negash, 2008).

Figura 4. Desfechos dos subtipos de CCL de acordo com a etiologia presumida (adaptado de Petersen & Negash, 2008).

SUBTIPOS DE CCL			ETIOLOGIA			
			Degenerativa	Vascular	Psiquiátrica	Condições médicas
Classificação clínica	CCL amnésico	Domínio único	DA	-	Depressão	-
		Domínios múltiplos	DA	DV	Depressão	-
	CCL não amnésico	Domínio único	DFT	-	-	-
		Domínios múltiplos	DCL	DV	-	-

DA= doença da Alzheimer; DFT= demência fronto-temporal; DCL= demência por corpos de Lewy;
DV= demência vascular

Tabela 3: Critérios diagnósticos gerais para CCL e CIND (Adaptado de Chertkow et al., 2008)

Característica	CIND	CCL
Queixa subjetiva de memória (paciente ou familiar)	Não é necessário	Sim
Evidência objetiva de comprometimento da memória ou outro domínio cognitivo	Sim, baseado nos resultados da avaliação neuropsicológica padronizada	Sim, baseado nos resultados de avaliação cognitiva breve ou avaliação neuropsicológica
História de declínio de um nível previamente normal de função	Não é necessário	Sim
Preservação das atividades básicas de vida diária	Não especificado	Sim
Ausência de outras explicações para perda da memória (clínicas, neurológicas ou psiquiátricas)	Não especificado	Sim
Comprometimento cognitivo não preenche critérios para demência	Sim	Sim

1.4.1 Comprometimento cognitivo leve devido à doença de Alzheimer (CCL devido à DA):

O *National Institute on Aging* e pela *Alzheimer's Association* convocou um grupo de trabalho encarregado com a tarefa de desenvolver os critérios diagnósticos para a fase pré-demencial sintomática da DA. Em 2011, foram publicadas as recomendações para o CCL devido à DA (Albert et al., 2011). Pode ser considerado como uma subclassificação das muitas causas de CIND. Esta nova proposta de classificação tem como objetivo identificar os idosos sintomáticos, mas não demenciados, cuja patofisiologia primária seja a DA, considerando-a como *continuum* da disfunção cognitiva progressiva.

Foram desenvolvidos dois conjuntos de critérios:

a) Critérios clínicos básicos que poderiam ser usados por profissionais de saúde, sem acesso a técnicas avançadas de imagem ou análise do líquido cefalorraquidiano (LCR):

- Alteração da cognição em relação ao estado prévio, piora de um ou mais domínios cognitivos, preservação da funcionalidade (ou déficits mínimos nas AIVDs) e ausência de demência. O padrão cognitivo é o de piora da memória episódica (CCL-a).

b) Critérios de pesquisa que poderiam ser usados em pesquisas clínicas, incluindo ensaios clínicos. Incorpora o uso de biomarcadores (BM) baseados em medidas de imagem e de LCR:

- Dosagem no LCR: proteína beta-amilóide ($A\beta_{42}$), proteína tau (p-tau) total e fosforilada. Pacientes com CCL que apresentem níveis baixos de $A\beta_{42}$ e níveis elevados de tau têm alta probabilidade de progressão para DA;
- Medida na tomografia por emissão de pósitron (*positron emission tomography* – PET): evidência de depósito de $A\beta$;
- Medidas funcionais e estruturais indicadoras de lesão neuronal: atrofia, metabolismo e perfusão cerebral (RNM, PET e SPECT - *single-photon emission computed tomography*);
- Dosagem de BM que refletem alterações bioquímicas relacionadas à cascata de eventos envolvendo morte celular, dano sináptico, estresse oxidativo (isoprostanos) e reação inflamatória (citocinas).

Note-se que os BM de depósito de $A\beta$ ($A\beta_{42}$ no LCR e PET para $A\beta$) precedem em evidência às medidas de lesão neuronal a progressão para DA.

A tabela 4 sintetiza os biomarcadores utilizados ainda em pesquisa para compor os critérios diagnóstico do CCL devido à DA.

Tabela 4. Biomarcadores em análise para conversão CCL/DA (adaptado de Albert et al., 2011).

Biomarcadores em estudo para DA	
BM da deposição de Aβ	
<ul style="list-style-type: none"> • Aβ_{42} no LCR • Amilóide no PET 	
BM de lesão neuronal	
<ul style="list-style-type: none"> • p-tau total e fosforilada no LCR • Volume hipocampal ou atrofia medial temporal nas medidas volumétricas ou avaliação visual • Avaliação de atrofia cerebral • Imagem FDG-PET • Imagem SPECT • BM com menor grau de validação: RMf, conectividade funcional de repouso BOLD, RM de perfusão, espectroscopia de prótons por RM, imagem por difusão tensorial, medidas baseadas em voxel e medidas multivariadas 	
Alterações bioquímicas associadas	
<ul style="list-style-type: none"> • BM inflamatórios: citocinas • Estresse oxidativo: isoprostanos • Outros marcadores de dano sináptico e neurodegeneração: morte celular 	

BM= biomarcador(es); A β = proteína beta-amilóide; LCR= líquido cefalo-raquidiano; PET= pósitron emission tomography; FDG= fluorodeoxiglicose; SPECT= single photon emission tomography; RM= ressonância magnética; RMf= ressonância nuclear magnética funcional; BOLD= blood oxygen level-dependent

O conjunto final de critérios para CCL devido à AD tem quatro níveis de certeza, dependendo da presença e natureza dos BM.

Porém, há muitas limitações no que diz respeito ao que se sabe hoje sobre BM para DA (Albert et al., 2011):

- há poucos estudos multivariados, alguns validados em estudos pos-mortem;
- limitado uso de combinações de BM;
- estudos retrospectivos;

- ausência de ponto de corte específico para os BM e de sua acurácia preditiva;
- o momento do decínio ou progressão para demência, pois BM têm utilidade durante curtos ou longos períodos do *continuum*;
- pouco se sabe sobre o desfecho quando os BM têm resultados conflitantes;
- apesar de depósitos substanciais de A β e tau serem necessários para um diagnóstico patológico de DA, alterações em seus marcadores moleculares no LCR também ocorrem em outros distúrbios (angiopatia amiloide, DCL, demência por príons). Deve, portanto, considerar outras doenças potenciais.

1.4.2. CCL e tratamento

Os indivíduos com MCI e CIND estariam em um estágio propício para iniciar terapias preventivas de demência. O acompanhamento e controle de fatores de risco de doença cerebrovascular tem relação positiva com a prevenção de CCL e de demência (Patterson et al., 2007; Massoud et al., 2007; Etgen et al., 2011). Recentemente, inclui-se o tratamento e controle de insuficiência renal crônica (Etgen et al., 2011).

Os fatores de risco modificáveis são:

- a) estilo de vida global (dieta, atividade física, álcool moderado, convívio social)
- b) endócrinos (deficiência de testosterona, disfunção tireoideana subclínica, reposição de estrogênio)
- c) metabólicos (insuficiência renal crônica, deficiência de vitamina B12 e D, hiper-homocisteinemia)
- d) cardiovasculares clássicos (hipertensão arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia)

Alta escolaridade tem associação com menor incidência de demência (Peters et al., 2008; Solfrizzi et al., 2008).

Não existe, até o momento, intervenção específica consolidada para CCL (Petersen & Negash, 2008; Massoud et al., 2007).

1.4.2.1. Tratamento não farmacológico

a) Estímulo/treino cognitivo

Estudos longitudinais de idosos saudáveis indicam uma associação entre estímulo cognitivo e redução do risco de DA e de declínio cognitivo (Mowszowski, 2010).

Em metanálise, Verhaeghen et al. (1992) analisaram 32 estudos sobre treino de memória em idosos saudáveis e verificaram que o treino leva a ganhos cognitivos (velocidade de processamento, concentração, atenção, criação de estratégias) e comportamentais (sociabilidade) quando comparado aos pacientes controle (treino cujo foco não era a memória). Os benefícios são maiores quando o treino é realizado em grupo e a idade não influencia negativamente. O acompanhamento após seis meses e um ano mostrou manutenção dos ganhos cognitivos, nas habilidades treinadas.

Em metanálise de 1997, Floyd e Scogin analisaram o treino de memória em idosos saudáveis e seu efeito sobre a memória subjetiva. O treino melhorou a memória subjetiva em proporção maior à melhora objetiva.

Há poucos e recentes estudos sobre treino de memória em idosos com CCL. Há melhora da memória dos grupos de treino em relação ao controle, sendo que os idosos saudáveis, mais jovens e com maior escolaridade têm ganho superior aos idosos com CCL. Não houve melhora nos grupos controle (Panza et al., 1996; Belleville et al., 2006).

Um estudo aberto com 8 pacientes (em tratamento com anticolinesterásico) avaliou os efeitos do treino cognitivo em idosos com DA

leve em associação com a EMTr. Houve melhora cognitiva e funcional, porém não significativas (Bentwich et al., 2011).

b) Atividade física

Estudos longitudinais com idosos saudáveis indicam que a atividade física ao longo da vida pode ser um fator protetor contra o declínio cognitivo (Massoud et al., 2007). A atividade física promove vários efeitos clínicos que levam a postular seu efeito neuroprotetor, como redução de doenças cardiovasculares, melhora da perfusão cerebral, indução de angiogênese cortical etc. (Etgen et al., 2011). Coortes recentes mostram evidência de associação entre exercícios regulares e redução do risco de CCL. Uma metanálise de 15 coortes de pessoas sem demência revelou que exercícios moderados a intensos reduzem a ocorrência de CCL em 35% (Sofi et al., 2010). Vários ensaios intervencionistas recentes confirmam estes dados, porém, como amostra ainda pequena e tempo de observação curto (Lautenschlager et al., 2008).

c) Dieta

A dieta do Mediterrâneo (alta proporção de peixes, frutas frescas, vegetais, cereais e gordura insaturada; pouca proporção de carne, derivados lácteos e gordura saturada; consumo de vinho tinto durante as refeições) tem potencial efeito protetor contra declínio cognitivo via metabólica por mecanismos anti-oxidantes e anti-inflamatórios. Também previne doenças crônicas e cardiovasculares (Etgen et al., 2011). Há apenas duas coortes

prospectivas de idosos >65 anos em Bordeaux na França (Three-City Study) e em Columbia nos Estados Unidos inicialmente com função cognitiva normal que sugerem um efeito protetor dose-dependente após acompanhamento por 5 e 4,5 anos, respectivamente (Féart et al., 2009 e 2010; Scarmeas et al., 2009). Estes estudos constataram que uma alta adesão à dieta do Mediterrâneo está associada com lentificação do declínio cognitivo e tendência para risco reduzido para o desenvolvimento do CCL e de sua conversão para DA (Féart et al., 2010).

d) Consumo de álcool

Os dados disponíveis não permitem conclusões definitivas quanto ao consumo moderado de álcool (Etgen et al., 2011).

e) Tabagismo

Apesar da nicotina ser um estimulante colinérgico, o tabagismo ativo aumenta o risco de CCL e deve ser desestimulado (Etgen et al., 2011).

1.4.2.2. Tratamento farmacológico

Intervenções de baixa toxicidade e suplementos não têm impacto na progressão do MCI (Massoud et al., 2007):

a) Vitamina B12

Os estudos controlados, longitudinais e transversais não evidenciaram associação positiva entre a reposição de vitamina B12 e prevenção/reversão de CCL (Etgen et al., 2011).

b) Homocisteinemia

Os níveis de homocisteína aumentam com a idade e com a insuficiência renal e é determinado pelos níveis de vitaminas B6, B12 e ácido fólico. Há correlação entre os níveis de homocisteína e declínio cognitivo, porém os estudos longitudinais têm resultados inconsistentes quanto à reposição de vitaminas do complexo B e melhora cognitiva (Etgen et al., 2011).

Um recente ensaio clínico (*VITACOG trial*) mostrou associação entre a reposição de vitaminas B6, B12 e ácido fólico por dois anos em idosos com CCL e hiperhomocisteinemia. Foram observados redução dos níveis de homocisteína em 30% e lentificação do declínio cognitivo e de atrofia cerebral. Porém, o período de acompanhamento e o tamanho amostral ainda são insuficientes (de Jager et al., 2011).

c) Vitamina D

Não há associação entre deficiência de vitamina D e função cognitiva (Etgen et al., 2011).

d) Vitamina E

Dados epidemiológicos sugerem uma associação negativa entre ingestão de vitamina E e desenvolvimento de CCL e de DA. O único ensaio clínico em vitamina E e CCI foi negativo. Uma metanálise sobre a segurança do uso da vitamina E (400UI/dia) com 19 ensaios clínicos sugeriu um aumento de mortalidade por todas as causas (Massoud et al., 2007).

e) Ômega 3

Uma revisão Cochrane de 2006 encontrou evidências insuficientes do benefício do ômega 3 na cognição (Etgen et al., 2011).

f) Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs)

Vários ensaios clínicos mostraram associação negativa entre o uso de AINEs e o desenvolvimento de DA. No único estudo controlado envolvendo CCL e AINEs, não houve benefício do uso (Thal et al., 2005).

g) Reposição hormonal (estrogênio, testoterona)

Não há recomendação de reposição hormonal para prevenção primária de demência ou de CCL (Etgen et al., 2011).

Os estudos sobre o uso da testosterona e cognição têm resultados contraditórios e inconsistentes. Os estudo sobre a reposição ou suplementação de estrogênio evidenciam aumento do risco de demência e de CCL (Etgen et al., 2011).

h) Ginkgo biloba

Devido ao seu presumível efeito anti-oxidante, anti-agregante plaquetário e neuroprotetor, foi postulado seu benefício no CCL. Uma metanálise da base de dados Cochrane concluiu que os resultados são inconsistentes para seu uso no CCL (Massoud et al., 2007).

i) Inibidores da colinesterase (ICh)

Todos os três IChs foram avaliados em ensaios clínicos controlados para uso no CCL. Em todos eles, não houve benefício significativo na conversão para DA (Massoud et al., 2007). Em um dos estudos (Petersen et al., 2005), que associava donepezil e vitamina E, foi observada uma redução na progressão do CCL para DA nos indivíduos portadores do alelo e4 da apolipoproteína E (*APOE* e4). O alelo *APOE* e4 é preditor de progressão para DA e está associado ao aumento do risco de se desenvolver DA de início tardio e déficit de memória precoce). Porém, foi observado que o efeito do donepezil foi similar entre carreadores ou não da *APOE* e4. Não há evidências para indicação do uso de ICh no CCL.

I) Lítio:

O uso de lítio em indivíduos com transtornos afetivos (TAB e depressão maior) está associado à redução do risco de demência para o mesmo risco da população geral (Kessing et al., 2008). Há na literatura, até o momento, três estudos em humanos (Kessing et al., 2008; Nunes et al., 2007; Dunn et al., 2005) que investigaram a associação entre lítio e redução do risco de demência. Nunes et al. (2007) realizaram um estudo caso controle entre idosos com TAB em uso crônico de lítio e sem uso de lítio. Foi observado que os idosos com TAB tratados com lítio tiveram a prevalência de DA reduzida para um nível semelhante ao da população idosa sem TAB. Há um único estudo controlado (Forlenza et al., 2011) em que se evidencia o benefício do uso crônico de lítio em baixas doses (níveis plasmáticos entre 0,25-0,5mmol/L) em idosos com CCL-a. Houve redução de *p*-tau no LCR após um ano, sugerindo o lítio como fator modificador de doença.

1.5. Das síndromes demenciais

A American Psychiatric Association (APA) e Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (APA, 1994), definem a síndrome demencial como um declínio de memória associado ao déficit de pelo menos uma outra função cognitiva (linguagem, gnose, praxia ou função executiva) associada com declínio funcional no desempenho social ou profissional do indivíduo. Dentre as demências, a DA é a causa mais comum, seguida das DV, DCL e DFT.

Os critérios clínicos para diagnóstico de DA mais utilizados são os do NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders) (McKhann et al., 1984), em que o diagnóstico de demência depende de uma avaliação clínica com exames de triagem de testes neuropsicológicos. Deve haver comprometimento progressivo em duas ou mais funções neuropsicológicas, que comprometam as atividades de vida diária.

Atualmente, para um diagnóstico clínico mais preciso, utiliza-se de uma combinação de medidas, características clínicas, avaliação neuropsicológica, biomarcadores (LCR, neuroimagem estrutural e funcional) (Petersen et al., 2004; Dubois et al., 2010).

O tratamento farmacológico específico da DA inclui os inibidores da colinesterase (ICHs) e o antagonista do receptor glutamatérgico NMDA (N-metil-D-aspartato).

2. ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA

2.1. História da EMT

Segue breve relato histórico da pesquisa do magnetismo, baseado em Walsh et al. (2003), Wasserman et al. (2008) e Felgueiras (2006).

1600:

Em "De Magnete" (Sobre o Magnetismo), William Gilbert descreveu o fenômeno do magnetismo.

1786:

O médico e fisiologista italiano Luigi Galvani estimulou, por meio de geradores de eletricidade estática, músculos e nervos de sapos e rãs, provocando respostas de contração muscular. O físico Alessandro Volta repetiu os experimentos de Galvani utilizando a pilha voltaica e a corrente elétrica contínua.

Figura 5. Experimento de Luigi Galvani (1737-1798)

Figura 6. Alessandro Volta (1745-1827), criador da pilha voltaica.

1821:

O físico dinamarquês Hans Christian Ørsted descobriu que as correntes elétricas podiam criar campos magnéticos ao observar que a agulha de uma bússola desviava do norte magnético quando uma corrente elétrica circulava por um condutor em sua proximidade.

Figura 7. Hans Christian Ørsted (1777-1851)

1831:

O químico, físico e filósofo inglês Michael Faraday descobriu o princípio da indução eletromagnética. Ele se interessou pelo fenômeno do eletromagnetismo após ler o artigo de Ørsted de 1820.

A lei de Faraday descreve geração de energia elétrica a partir de campos magnéticos variando no tempo. Até à descoberta de Faraday, a estimulação elétrica era feita com eletrodos. Depois A partir de então, surgiram as experiências com estimulação por indução magnética.

Figura 8. Michael Faraday (1291-1867)

Figura 9. Desenho do diário de Faraday e foto da primeira bobina de indução magnética utilizada no experimento de 1831. Este dispositivo, feito a partir de duas bobinas de fio de cobre isolado com algodão e enrolado em torno de um anel de ferro doce, não foi fácil de construir. Verificou-se, replicando a maneira que ele teria feito, que leva cerca de 10 dias de trabalho para fazer (cortesia da Royal Institution – Faraday Museum).

Figura 10. Página do diário de Faraday de 29 de agosto de 1831 com os registros da construção do aparelho com o qual ele descobriu a indução eletromagnética.

1896:

Jacques-Arsène d'Arsonval, físico, inventor e médico francês, relatou a ocorrência de fosfenos, vertigem e síncope ao se posicionar a cabeça de uma pessoa dentro de uma bobina geradora de um campo magnético alternado numa intensidade de 110 volts, 30 ampères e frequência de 42 Hz.

Figura 11. Arsene d'Arsonval (à direita) e assistentes em demonstração dos efeitos da corrente alternada, em 1911 - seis anos após a demonstração dos "magnetofosfenos" (imagem original dos arquivos da Academia de Ciências, Paris).

1902:

Talvez pelo fato do artigo publicado por d'Arsonval ter sido publicado em Francês, seu trabalho não fora lido por muitos de seus contemporâneos. O vienense Berthold Beer, que supostamente não tinha conhecimento de suas descobertas anteriores, realizou uma pesquisa sobre os efeitos fisiológicos da estimulação magnética. Ele soube que o engenheiro elétrico suíço E.K. Müller relatara ter visto um lampejo quando aplicava o eletroímã no olho. Usando mesmo eletroímã, reproduziu estas sensações do campo visual, colocando a cabeça de voluntários no interior da bobina alimentada com corrente alternada de 15 a 20 ampères. Assim, no início do século 20, Beer e Adrian Polacsek desenvolveram uma patente para uma bobina eletromagnética (capacete) para aplicação de energia sobre o crânio para o tratamento de depressão e neurose através das “tempestades elétricas” induzidas.

Figura 12. Patente do dispositivo de estimulação magnética cerebral apresentada Polacsek e Beer em 1902.

1906:

O médico, pesquisador e histopatologista italiano Camillo Golgi publicou em 1873 a coloração de Golgi por meio da impregnação do tecido cerebral com nitrato de prata (*reazione nera*) permitindo, pela primeira vez, a visualização do corpo celular de um neurônio e sua arborização. Postulou a “teoria reticular”, considerando o sistema nervoso como um sistema sincicial. Contemporaneamente, o médico e pesquisador espanhol Santiago Ramón y Cajal, utilizando a coloração de Golgi, postulou que o neurônio seria a unidade individual do sistema nervoso, comunicando entre si através de ligações especializadas (sinapses). Ambos dividiram o prêmio Nobel de Medicina de 1906.

Figura 13. Camilo Golgi (1843-1926)

Figura 14. Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)

Figura 15. Hipocampo impregnado pela coloração de Golgi (a partir de uma preparação original do laboratório de Golgi, bem conservado no Instituto de Patologia da Universidade de Pavia)

1910:

O físico inglês Silvanus Phillips Thomson, interessou-se pelo estudo dos fenômenos visuais relatadas por trabalhadores em casas de força quando estavam próximos das bobina eletromagnéticas usadas para atenuar as correntes geradas pelos fornos elétricos. Construiu uma bobina de 32 voltas, 23 cm de diâmetro e 20 cm de comprimento e aplicou uma corrente de 180 ampères, na qual se inseria a cabeça, no escuro ou com os olhos fechados. Percebia-se, em toda a região da visão, uma iluminação cintilante fraca, incolor ou de uma tonalidade ligeiramente azulada. Ele denominou o fenômeno com o termo “magnetofosfenos”. Alguns voluntários notaram a sensação de um gosto estranho na língua. Ele também não teve acesso aos estudos de D’Arsonval.

Figura 16. Thompson retratado com o dispositivo que utilizou para induzir magnetofosfenos em si mesmo (imagem original dos arquivos do Colégio Imperial, Londres)

1911:

Magnusson e Stevens construíram duas bobinas com cortes transversais elípticos. Uma corrente alternada de 20-30Hz passava pelas bobinas no entorno da cabeça, de forma indolor. As pessoas submetidas a esse processo descreviam visões de luzes brilhantes piscantes.

Figura 17. Bobina magnética utilizada por Magnusson e Stevens. Secções adicionais de bobinas podem ser energizadas para aumentar o campo magnético.

Ainda em 1911...

Knight Dunlap não estava convencido de que o experimento de Thompson era válido. Por pensar que tal fenômeno era de natureza psicológica, decidiu realizar um experimento com um protocolo mais completo. Com o objetivo de eliminar o ruído da aparelhagem (que considerou induzir artefatos nas observações de Thompson), construiu outra bobina, de 27 cm de diâmetro e 20 cm de altura com 27 voltas que suspendia do tecto em volta da cabeça do voluntário, afastando assim a bobina do aparelho de alimentação eléctrica. Também forneceu tampões para os ouvidos do participante e mantinha sempre o mesmo ruído durante as experiências, desviando a corrente para uma resistência quando não alimentava a bobina. comparando a descarga da bobina com uma descarga controle, aplicada sobre uma resistência.

Todos os voluntários submetidos à estimulação real relataram uma sensação de luminosidade sob uma frequência de 25Hz. Nenhum dos indivíduos submetidos à estimulação falsa apresentou esta sensação.

1930-1950:

Período em que foram realizadas as primeiras estimulações eléctricas cerebrais em pacientes conscientes sob anestesia pelo neurocirurgião canadense Wilder G. Penfield e colaboradores (Herbert H. Jasper e Theodore Brown Rasmussen). Penfield estimulava o córtex cerebral do paciente durante neurocirurgias para remover focos epiléticos e ressecções de tumores superficiais e profundos, e solicitava que ele descrevesse o que

1959:

Klein demonstra a estimulação de um músculo de rã utilizando um campo magnético.

1965:

A primeira estimulação magnética dos nervos humanos é conduzida por Bickford e Fremming.

1981:

Anthony Barker e colegas na Universidade de Sheffield, estudavam a possibilidade de se conseguir estimulação seletiva de fibras nervosas baseados na curva temporal do estímulo magnético. Perceberam que existiam poucos desenvolvimentos na tecnologia necessária para se criarem tais campos.

Um esforço conjunto entre os departamentos de Física Médica e Engenharia Clínica na Universidade de Sheffield, levou à primeira estimulação de nervos periféricos usando um único pulso de corrente.

1985:

Anthony Barker construiu o primeiro dispositivo eficaz e indolor de estimulação magnética transcraniana não-invasiva². Ele pesquisava com o então estudante de graduação, Reza Jalinous, o uso da estimulação magnética periférica por ser menos dolorosa que a elétrica.

² Barker AT, Jalinous R & Freeston I. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*. 1985;1106-1107.

Em 12 de fevereiro de 1985, grupo de Sheffield, no laboratório de Patrick Merton no *National Hospital*, em Londres, tentou pela primeira vez estimular o cérebro humano com um pulso de campo magnético mais potente. Merton e Moton³ haviam demonstrado que se podia despolarizar neurônios no córtex transcranialmente aplicando corrente diretamente no escalpe. Um técnica dolorosa, já que eram necessárias correntes elevadas para atravessarem o crânio por ser um isolante elétrico – porém, permeável ao campo magnético. Os investigadores posicionaram a bobina sobre o crânio de Merton na região suprajacente ao córtex motor e registraram potenciais de ação sobre o músculo abdutor do dedo mínimo contralateral. Essa demonstração causou considerável interesse científico, e os primeiros estimuladores desenhados para uso clínico de rotina foram construídos na Universidade de Sheffield para cinco grupos, do Reino Unido e dos USA, que desejavam avaliar a técnica.

Figura 21. Barker em primeira demonstração de EMT em humanos, em 1985.

³ Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*. 1980 May 22;285(5762):227.

Figura 22. Jalinous, Merton, Barker e o primeiro aparelho de EMT para uso clínico em humanos, desenvolvido em Sheffield, Inglaterra.

1993:

Início dos primeiros estudos sobre o uso de EMT para depressão.

1995:

Primeira publicação da eficácia da EMT na depressão⁴.

1999:

Primeira publicação brasileira sobre EMT⁵.

2001:

O psiquiatra Marco Antonio Marcolin introduz a EMT como procedimento para pesquisa no Brasil, criando o Grupo de Estimulação Cerebral do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. A primeira máquina de EMT foi adquirida por meio de doação de pacientes à instituição pública. Quatro anos após é publicado artigo sobre

⁴ George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*. 1995 Oct 2;6(14):1853-6.

⁵ Marcolin MA & Costa EC. Estimulação magnética transcraniana - uma propedêutica neurológica e uma terapêutica psiquiátrica. *Psiquiatria Biológica* (Belo Horizonte), v. 7, n.2, p. 69-75, 1999.

o efeito da EMT na aceleração e aumento da resposta terapêutica da amitriptilina em pacientes deprimidos graves⁶.

Figura 23. Marcolin no Laboratório de EMT do IPq/USP (2011)

2006:

A pesquisa em EMT está em curso há mais de 20 anos em todo o mundo. Dentre os países estão Brasil, Canadá, Estados Unidos, Reino Unido, Alemanha, Israel e Japão. Mais recentemente, a EMT tem sido usada para investigar aspectos sensoriais e cognitivos de processamento cortical. Esta tecnologia emergente representa a inovação mais significativa em neuro-psiquiatria nos últimos 50 anos.

2011:

A EMT é reconhecida pelo Conselho Federal de Medicina como válida e utilizável na prática médica no Brasil, com indicação:

⁶ Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, Mansur CGS, Myczkowski ML, Moreno RA, Marcolin MA. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo controlled study. *Biol Psychiatry*. 2005;57:162-166.

- a) nas depressões uni e bipolares (resistentes ao tratamento medicamentoso ou pessoas que não toleram efeitos colaterais de antidepressivos como: disfunção sexual, ganho de peso, alterações gastrointestinais),
- b) nas alucinações auditivas (esquizofrenia)
- c) planejamento de neurocirurgia

A EMT superficial para outras indicações, bem como a EMT profunda, continuam sendo procedimentos experimentais.

2012

Após 11 anos de sua instalação, o grupo de estimulação cerebral do HC/FMUSP atua em várias linhas de pesquisa clínica e experimental em EMT: AVC, dor, autismo, transtorno cognitivo, dependência de cocaína, transtorno obsessivo-compulsivo, depressão pós parto e na gravidez, depressão no idoso, zumbido, doença de Parkinson; pesquisa básica em neuroproteção neuronal; elaboração de novas tecnologias, elementos finitos, métodos matemáticos.

2.2. Introdução à estimulação magnética transcraniana (EMT)

O córtex humano pode ser estimulado por uma técnica não invasiva e praticamente indolor em seres humanos usando-se um campo magnético pulsante. Essa técnica, chamada de estimulação magnética transcraniana (EMT), é baseada na geração de um campo magnético variável. Uma bobina pequena que recebe uma corrente elétrica alternada extremamente potente é colocada sobre o crânio humano na região do córtex (Marcolin et al., 1999). A mudança constante da orientação da corrente elétrica dentro da bobina é capaz de gerar um campo magnético que atravessa alguns materiais isolantes como a pele e os ossos, gerando uma corrente elétrica dentro do crânio, onde é capaz de ser focalizada e restrita a pequenas áreas dependendo da geometria e forma da bobina (Hallet et al., 2000). Quando esta corrente atinge o córtex motor, ela pode produzir uma resposta muscular no membro contra-lateral. Quando a EMT é aplicada sobre outras regiões do córtex cerebral, os resultados irão depender da função da área escolhida. Logo, efeitos cognitivos e emocionais são possíveis.

A EMT foi introduzida na pesquisa clínica e básica por Barker et al. em 1985, mostrando que, ao se colocar a bobina sobre a região do escalpe, próxima ao córtex motor, um movimento da perna e braço oposto era produzido (Barker et al., 1985).

A técnica da EMT tem sido aperfeiçoada e, atualmente, é considerada confiável e de baixo risco para pesquisa em seres humanos (Rossini et al., 1994). A EMT é usada como uma ferramenta segura para a modulação

não invasiva de regiões corticais. Em consequência, a técnica é sugerida para o tratamento de diversas doenças neurológicas e psiquiátricas, reabilitação após acidente vascular cerebral e para a aceleração do aprendizado (Pascual-Leone et al., 1999).

A EMT pode ser aplicada de duas formas: pulso único e repetitiva. A EMT de pulso único foi a primeira a ser desenvolvida. Em cada aplicação uma corrente única é levada ao córtex. A EMT de pulsos repetitivos (EMTr) tem algumas vantagens em relação à de pulso único (Marcolin & Padberg, 2007). Diversos estudos demonstram a influência da frequência de pulsos utilizada sobre o efeito obtido no tecido nervoso. A EMTr de baixa frequência (menor ou igual a 1 Hz) tem potencial inibitório, diminuindo a atividade do sistema neuronal em questão. O oposto ocorre com altas frequências (maior que 1 Hz) (George et al., 1999).

2.3. Mecanismo de ação da EMT

À aplicação da EMTr, o campo magnético induz uma carga elétrica através da membrana neuronal, criando um potencial transmembrana levando a sua despolarização. Esta despolarização inicia um potencial de ação que se propaga ao longo do axônio. Este campo magnético deve ser inclinado, transversal ou perpendicular ao axônio (por isso o posicionamento da bobina inclinada) para que ocorra uma variação do campo magnético na membrana, e sua despolarização (figuras 24 e 25).

Assim, a EMTr pode ativar conexões de entrada e de saída de qualquer área do córtex. Os efeitos induzidos não são limitados à área cortical alvo do estímulo, mas também atingem áreas distantes interconectadas.

Figura 24. Mecanismos de ativação axonal pela EMT (Ruohonen & Ilmoniemi, 1999; citado por Walsh, com permissão).

A polarização da membrana axônio é esboçada para diferentes padrões do campo elétrico aplicados externamente (setas). D=despolarização; H=campo magnético

(a) Campo elétrico “E” (induzido) uniforme ao longo do axônio=nenhuma mudança do estado de repouso.

(b) Ativação gradual.

(c) Axônio inclinado sob campo “E” uniforme, com ativação gradual.

(d) Ativação transversal, campo “E” localmente através do axônio.

(e) Axônio de terminação no uniforme E.

Figura 25. Princípios da EMT (Ruohonen & Ilmoniemi, 2002; citado por Sack & Linden, 2003, com permissão).

Uma corrente elétrica na bobina gera um campo magnético "B", que induz um campo elétrico "E". As linhas "B" seguem através da bobina; as linhas "E" formam um campo circular. O desenho superior direito ilustra esquematicamente uma visão lateral do giro pré-central no hemisfério direito. Dois axônios piramidais são mostrados, em conjunto com uma orientação típica (circular) do campo elétrico "E" intracraniano. O campo elétrico altera o potencial transmembrana, levando a despolarização da membrana local e disparo do neurônio. Axônios piramidais são provavelmente estimulados próximo às curvas (como ilustrado), mas também existem outros mecanismos (ver próxima figura); outros neurônios podem ser estimulados. As respostas macroscópicas podem ser detectadas com ferramentas de imagens funcionais (EEG= eletroencefalograma, PET= positron emission tomography, RM= ressonância magnética, NIRS= near-infrared spectroscopy e SPECT= single-photon emission computed tomography), com EMG (eletromiografia) de superfície, como mudanças comportamentais ou cognitivas (ablação temporária de função ou melhora evolutiva).

A EMT causa alterações nos circuitos neuronais, manifestando clinicamente como alterações comportamentais e na redução da atividade do sistema hipotalâmico-pituitário-adrenocortical. Porém, ainda são necessários estudos em biologia celular e molecular em modelos animais. Foram observadas alterações específicas no padrão de liberação de monoaminas, aminoácidos e vasopressina após aplicação de EMT a 20Hz, semelhantes às observadas no uso de antidepressivos. Esse padrão sugere mudanças na liberação dos neurotransmissores e neuromodulação, nas vias sinalizadoras e na transcrição genética (Keck, 2007; Lisanby et al., 2000).

Sistema dopaminérgico: o sistema transmissor dopaminérgico está direta e seletivamente modulado pela EMT em regiões frontais. Há dados de estudos em modelos animais que evidenciam que EMTr no córtex frontal causa efeito modulatório nos sistemas dopaminérgicos mesolímbico e mesoestriatal. O córtex pré-frontal possui densas projeções eferentes para a área tegmentar ventral (ATV) e substância negra (SN), isto é, regiões de origem das vias dopaminérgicas mesolímbicas e mesoestriatais, e para o *nucleus accumbens septi* (Keck, 2007). O hipocampo e o striatum recebem densas projeções dopaminérgicas da ATV e SN, respectivamente, e são regiões candidatas para possíveis alterações induzidas pela EMT na comunicação interneuronal.

Sistema serotoninérgico: foi observado um aumento seletivo dos receptores de serotonina (5-HT_{1A}) no córtex frontal, giro cingulado e núcleo olfatório anterior em resposta a um único train de EMTr a 20Hz (Keck, 2007).

Plasticidade e neuroproteção: a EMTr induz a um aumento (up-regulation) da atividade dos receptores NMDA e redução (down-regulation) da inibição relacionada ao GABA (*gamma-aminobutyric acid*) (Ziemann et al, 1998; citado por Lisanby et al., 2000). O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) é uma neurotrofina envolvida na sobrevivência e diferenciação de regiões corticais específica, além de regulação da conectividade neuronal e plasticidade sináptica. É expresso em altos níveis do hipocampo adulto e está relacionado à eficiência sináptica relacionada ao aprendizado e memória (Keck, 2007). A aplicação crônica de EMTr aumenta nos níveis de RNA mensageiro e de proteína na região CA3 da camada piramidal do hipocampo e na camada granular do giro denteado de ratos (Müller et al., 2000; citado por Keck, 2007).

Sistema adrenocortical hipotálamo-pituitária (SAHP): EMTr em região frontal atenua a atividade do SAHP, induzindo a alterações nos níveis plasmáticos de corticotropina (*adrenocorticotrophic hormone* - ACTH) e corticosterona; até o momento, não está claro se a regulação pela EMTr é devida a alterações na função dos receptores mineralo e glicocorticoides ou na expressão gênica da arginina-angiotensina e hormônio liberador de corticotropina (*corticotropin releasing hormone* - CRH) (Keck 2007).

Neurogenese: um estudo avaliou os efeitos do tratamento com EMTr a 20Hz sobre os hormônios de estresse plasmáticos e sobre a neurogênese no giro denteado hipocampal do rato adulto com estresse psicossocial crônico. A EMTr normalizou os níveis plasmáticos de ACTH e corticosterona.

Porém, não houve efeito consistente na supressão da neurogênese hipocampal induzida por esses hormônios (Czeh et al., 2002; citado por Keck, 2007).

2.4. Segurança da EMT

Vários autores concluíram que a EMT sobre o CPFDLE no tratamento da depressão é uma técnica segura.

Não há relato de episódios de crises epiléticas nos estudos publicados com EMT em depressão (Triggs et al., 1999; Padberg et al., 1999; Avery et al., 1999; George et al., 1997; Pascual-Leone et al., 1996). Não há também relato de caso da EMT causando ou agravando a epilepsia. Até 1996, episódios esporádicos de crises epiléticas induzidas pela EMT foram descritos com diferentes tipos de estimulação pulso único, repetitiva ou repetitiva com um intervalo curto entre os estímulos. Entretanto, após os critérios de segurança de Wassermann et al. (1998), não foram relatadas novas crises epiléticas (Ebmeir et al., 1998), apesar do número crescente de estudos sobre a EMT.

Loo et al. (1999), Padberg et al. (1999) e Avery et al. (1999) também verificaram que esta técnica não causa prejuízos à função cognitiva.

Na estimulação repetitiva, a bobina pode produzir um som na descarga como um “click”, logo uma mudança temporária no limiar acústico

pode acontecer e, por essa razão, o uso de protetores auditivos é recomendado (Ebmeir et al., 1998).

Não há evidência de aumento de incidência de câncer em indivíduos expostos por longos períodos a campos magnéticos de alta intensidade, como técnicos de ressonância nuclear magnética, e de baixa intensidade, como pessoas que vivem perto de linhas de força (Bates et al., 1991). Entretanto, não há dados sobre uma estimulação focal e de alta intensidade a longo prazo.

Gates et al. (1992) não encontraram, no nível celular, evidências histopatológicas de lesão no exame microscópico do tecido cerebral de dois pacientes que receberam 2000 estímulos para determinar o hemisfério dominante de linguagem, duas e quatro semanas antes da lobectomia temporal para tratamento de epilepsia.

Em junho de 1996 a segurança da EMT foi revisada e discutida na conferência do National Institute of Health (NIH) em Bethesda, EUA. Posteriormente, a posição adotada foi publicada em um artigo de consenso por Wassermann et al. (1998). Este consenso representa as recomendações oficiais do NIH.

Há contra-indicações relativas. Pacientes que tenham cliques metálicos no cérebro ou aparelhos que podem ser modificados com o uso de campos magnéticos (marca-passo cardíaco e estimulador cerebral profundo, por exemplo) não devem ser submetidos a EMT.

2.5. EMT e cognição

A EMT é uma técnica não invasiva promissora para melhorar a memória e cognição em pacientes com uma vasta gama de transtornos, ativando redes neurais que atuam sobre a memória ou outras redes que interferem na performance cognitiva (Guse et al., 2009; Serruya & Kahana, 2008; Boggio et al., 2005).

Nos últimos 20 anos, a EMT tem sido aplicada no estudo dos processos de aprendizagem e memória, tanto nos paradigmas *on-* como *off-line*. No entanto, a limitada profundidade de penetração cortical (2-3 cm) é inerente à técnica. Importantes áreas cerebrais mais profundas ligadas aos processos mnêmicos, como hipocampo, amígdala e corpos mamilares, permanecem impraticáveis até o momento. No entanto, os processos da memória também podem ser atribuídas a outras estruturas corticais e subcorticais, ao alcance do campo induzido pela EMT. Por exemplo, enquanto o hipocampo desempenha um papel fundamental na formação da memória e da recuperação, as redes frontoparietais estão envolvidas na memória de trabalho, na codificação e na recuperação de itens novos (Sparing & Mottaghy, 2008). As regiões pré-frontais contribuem para a memória de trabalho visual e também nos processos afetivos e de tomada de decisão (Eisenegger et al., 2008).

A “teoria da mente” (TM), ou seja, a capacidade de inferir estados mentais de outras pessoas, é uma função chave da cognição social. Foi sugerido em estudos de RM funcional que as diferentes regiões do córtex

pré-frontal sejam relevantes, sendo o sistema do (CPFDL) o mediador de empatia cognitiva e o córtex orbitofrontal de empatia afetiva. Possíveis mecanismos da aceleração do processamento cognitivo pela EMT são discutidos (Kalbe et al., 2009).

Inicialmente, em pesquisa cognitiva, a EMTr foi usada para causar uma lesão virtual”, isto é, interromper transitoriamente uma função cerebral superior e demonstrar que determinada área cortical é a responsável pelo desempenho de determinada tarefa, em voluntários saudáveis e pacientes (George et al., 2009; Luber et al., 2007; Jahanshahi & Rothwell, 2000; Pascual-Leone et al., 1999).

O desempenho mental e funcionamento cognitivo têm sido associados a processos inibitórios corticais e à sincronicidade neural, que em grande parte dependem de interneurônios GABAérgicos. A EMTr de alta frequência aumenta a inibição cortical mediada pelo GABA, sendo este efeito neurofisiológico a proposta para fundamentar a facilitação dos processos cognitivos (Dermirtas-Tatlidede et al., 2012).

Paradigma da EMTr “on-line / off-line” e estudos em cognição (Robertson et al., 2003):

- a) **EMTr “on-line”**: quando se aplica a EMTr de alta frequência durante o desempenho de uma tarefa, isto é, estímulo e tarefa ocorrem concomitantemente. Quanto mais alta a frequência, maior os efeitos comportamentais, naquele instante, e também maiores os efeitos atencionais inespecíficos, dificultando a interpretação.

- b) **EMTr “off-line”**: quando se aplica a EMTr antes do desempenho de uma tarefa, e se avalia os efeitos tardios da modulação cortical. Suas bases neurobiológicas são ainda incertas.

Vários ensaios clínicos randomizados controlados foram realizados para verificar a eficácia da EMTr de alta frequência sobre o CPFDLE em indivíduos com depressão e sua repercussão no desempenho cognitivo. Desses 13 estudos, 8 não evidenciaram diferença significativa entre os grupos quanto à cognição. Os demais mostraram melhora em memória e fluência verbal, função executiva e velocidade psicomotora. Em todos os estudos abertos foi verificada melhora da função cognitiva (Demirtas-Tatlidede et al., 2012; Hoy et al, 2011).

Entretanto, os trabalhos sobre EMTr variam substancialmente quanto aos parâmetros utilizados (frequência, intensidade, duração dos trains e do período de estimulação), à bateria neuropsicológica e à população estudada. A extensão das alterações cognitivas ainda não são claras (Guse et al., 2010).

Em excelente revisão sistemática de Guse et al. (2010), foram abordados os efeitos tardios da EMTr em CPFDLE sobre a cognição na literatura de 1999-2009. Das 30 publicações identificadas, 6 eram estudos abertos e 24 estudos controlados. Dos estudos controlados, os diagnósticos de base eram depressão (uni ou bipolar), esquizofrenia, doença de Parkinson, queixas de memória, idosos e voluntários normais. Quanto a população, 27 estudos eram clínicos (envolvendo pacientes com diagnóstico

de base) e 3 eram estudos não-clínicos (voluntários saudáveis). A tabela 5 enumera os artigos publicados e utilizados na metanálise citada sobre EMTr e cognição.

Foi observada melhora cognitiva seletiva principalmente na EMTr com frequências e intensidades mais altas (de 10Hz a 20Hz, de 80% a 110% do limiar motor) e com 10 a 15 sessões sucessivas (tabelas 6 e 7).

Tabela 5. Revisão dos estudos sobre EMTr de alta frequência e cognição (adaptado de Guse et al., 2009)

Autores	Amostra ativo/sham	Diagn	Local de aplicação	Número de sessões	Frequência	Intens (%LM)	Efeito cognitivo
Padberg et al. (1999)	(1) 6/6 (2) 6	D	CPFDLE	5	(1) 10 Hz (2) 0,3 Hz	90%	(1) melhora da memória verbal (2) sem efeito
Triggs et al. (1999)	10	D	CPFDLE	10	20 Hz	80%	Melhora de FExec (FV)
Little et al. (2000)	10	D	CPFDLE	10	1 Hz/20 Hz	80%	Melhora de recordação de palavras após 1 semana (1Hz e 20Hz) Tendência de melhora visuoespacial após 2 semanas (20Hz)
Rollnik et al. (2000)	12	EF	CPFDLE	10 ativo + 10 sham	20 Hz	80%	Sem melhora (avaliado velocidade psicomotora)
Loo et al. (2001)	9/9	D	CPFDLE	10 a 20	10 Hz	110%	Sem melhora
Speer et al. (2001)	18	D, DB	CPFE	10	1 Hz/20 Hz	100%	Tendência de melhora de FV (20Hz)
Moser et al. (2002)	9/10	D	CPFDLE	5	20Hz	80%	Melhora em FExec (flexibilidade mental)
Shajahan et al. (2002)	15	D	CPFDLE	10	5, 10 ou 20 Hz	80%	Sem efeito
Höppner et al. (2003)	20/10	D	(1) CPFDLE (2) CPFDLD	10	(1) 20 Hz (2) 1 Hz	(1) 90% (2) 110%	Melhora seletiva em concentração
Huber et al. (2003)	12	EF	CPFDL dominante	n.a.	"alta frequência"	n.a.	Melhora da velocidade psicolmotora em mulheres
Loo et al. (2003)	9/10	D	CPF bilateral	15	15 Hz	90%	Tendência de melhora em FExec, aprendizado verbal e memória associativa; piora em armazenamento FExec/planejamento: piora no ativo, melhora no sham
Martis et al. (2003)	15	D, DB	CPFE	15-20	10 Hz	110%	Melhora em memória de trabalho e FExec, memória objetiva e velocidade motora fina
O'Connor et al. (2003)	14	D	CPFDLE	10	10 Hz	90%	Melhora em memória de trabalho
Fabre et al. (2004)	11	D	CPFE	10	10 Hz	100%	Melhora em FExec, FV Tendência de melhora em memória visuoespacial
Hausman et al. (2004)	26/13	D	(1)CPFDLE (2) CPFDL bilateral (3) sham	10	(1) 20 Hz (2) 20 Hz + 1 Hz D	(1) 100% (2) 120%	Melhora em atenção (Stroop cores), velocidade motora, flexibilidade mental (trilhas) Tendência de melhora em FExec/FV
Huang et al. (2004)	24	S	CPFDLE	1 ativo + 1 sham	5 Hz	100%	Sem efeito
Jorge et al. (2004)	10/10	D pós AVC	CPFE	10	10 Hz	100%	Tendência de melhora em cognição global

Autores	Amostra ativo/sham	Diagn	Local de aplicação	Número de sessões	Frequência	Intens (%LM)	Efeito cognitivo
Mosimann et al. (2004)	12/12	D	CPFDLE	10	20 Hz	100%	Sem efeito
Boggio et al. (2005)	13/12	D+DP	CPFDLE	10	15 Hz	110%	Tendência de melhora em FExec
Rektorova et al. (2005)	7	Disf Exec	CPFDLE ou CP	1 ativo + 1 sham	10 Hz	100%	Melhora seletiva em atenção (Stroop interferência) após CPFDLE Melhora FExec (dígitos) em ambos os locais
Sachdev et al. (2005)	4	EF	CPFDLE	20	15 Hz	90%	Sem efeito
Schulze-Rauschenbach et al. (2005)	16, 14/15	D, S	CPFDLE	10	10 Hz	100%	Melhora em memória verbal e memória subjetiva
Avery et al. (2006)	35/33	D	CPFDLE	15	10 Hz	110%	Melhora em funções cognitivas em ambos os grupos (não significativas)
Kuroda et al. (2006)	9	D	CPFDLE	10	10 Hz	100%	Melhora em aprendizagem associativa (verbal), memória
Rosa et al. (2006)	20/15	D	CPFDLE	20	10 Hz	100%	Sem melhora significativa Tendência de melhora no RBMT
Solé-Padullés et al. (2006)	20/19	QM	CPFE	1	5 Hz	80%	Melhora na memória associativa
Vanderhasselt et al. (2006)	28	S	CPFDLE	1 ativo + 1 sham	10 Hz	110%	Melhora na velocidade de processamento (atenção seletiva)
Wagner et al. (2006)	17	S	CPFDLE	1 ativo + 1 sham	20 Hz	100%	Piora no tempo de reação visual
Mogg et al. (2008)	29/30	D	CPFDLE	10	10 Hz	110%	Sem efeito
Vanderhasselt et al. (2009)	15	D	CPFDLE	10	10 Hz	110%	Após 2 semanas: melhora nos testes de tempo de iniciação visual e auditiva

Diagn=diagnóstico; LM=limiar motor; Intens=intensidade

Local de estímulo: CPFDLE=córtex pré frontal dorsolateral esquerdo; CPFDLD= córtex pré frontal dorsolateral direito; CPFE=córtex pré-frontal esquerdo, córtex parietal

Diagnósticos: D=depressão; DB=depressão bipolar; EF=esquizofrenia; S=saudável; AVC=acidente vascular cerebral; DP=doença de Parkinson; DisfExec=disfunção executiva; QM=queixa de memória

Avaliação cognitiva: FExec=função executiva; FV=fluência verbal; RBMT=Rivermead Behavioural Memory Test

Tabela 6. Revisão - Comparação entre EMTr sham (placebo) versus verum (real) nos estudos de alta frequência: principais desfechos cognitivos em estudos controlados (adaptado de Guse et. al, 2010)

Efeito cognitivo por grupo	Número de estudos sham-controlados
Sem melhora significativa verum=sham	8
Melhora seletiva verum>sham	7
Melhora seletiva sham>verum	1
Melhora global (efeito placebo/reteste?) verum=sham	2

Observações:

Total de estudos sham-controlados = 19. Deles, 7 eram do tipo crossover. Dois foram excluídos pelo pequeno tamanho amostral ou única sessão crossover.

Para a condição sham, 13 estudos utilizaram bobina ativa angulada a 45° ou 90° e 4 estudos utilizaram bobina inativa.

Tabela 7. Revisão - efeitos cognitivos da EMTr de alta frequência (adaptado de Guse et. al, 2010)

DOMÍNIO COGNITIVO	EFEITO SOBRE A COGNIÇÃO - No. DE ARTIGOS		
	MELHORA	SEM EFEITO	PIORA
ATENÇÃO			
Alerta		3	
Atenção seletiva/controle inibitório	3	9	
Atenção dividida			1*
Atenção sustentada/concentração	2	2	
FUNÇÕES EXECUTIVAS/ MEMÓRIA DE TRABALHO			
Memória de trabalho (curto-prazo/manipulação/monitoramento)	2	10	
Flexibilidade mental	2	10	
Fluência verbal/recuperação	3	14	
Resolução de problemas/planejamento/raciocínio		2	1
APRENDIZADO+MEMÓRIA (INTERMEDIÁRIA/LONGO-PRAZO)			
Aprendizado verbal+memória	3	12	2
Aprendizado espacial+memória	1	5	
Aprendizado associativo visual+memória	2	3	
Memória autobiográfica	1	2	
VELOCIDADE PSICOMOTORA			
Velocidade de processamento psicomotor	4	13	

* Amostra saudável

Hamilton et al. (2011) destacam o uso potencial da estimulação cerebral não invasiva para melhorar funções neuropsiquiátricas em tarefas cognitivas, humor e cognição social. Porém, chama a atenção para os aspectos éticos envolvidos na indicação indiscriminada da “neuropsiquiatria cosmética”, com finalidade de melhorar as habilidades de pessoas com cognição normal e a promessa de mudar como pensamos e sentimos. Por exemplo, melhorar a eficiência no trabalho, a atenção na escola, a sensação de alegria na vida privada. Comparam o uso da EMT à prescrição de uma medicação para potencialização ou manipulação cognitiva.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo primário

Avaliar os efeitos da EMTr de alta frequência sobre a memória de idosos com CCL.

Foi considerada como medida de desfecho clínico primário a memória avaliada pelo Rivermead Behaviour Memory Test (RBMT), teste em 4 versões e que possui boa correlação clínica com CCL-a.

3.2. Objetivos secundários

a) avaliar os efeitos da EMTr de alta frequência sobre a função cognitiva – memória, atenção, funções executivas e linguagem – de idosos com CCL;

b) avaliar a segurança e a tolerabilidade da EMT em indivíduos idosos com CCL.

4. HIPÓTESE DE PESQUISA

A EMTr de alta frequência melhora a cognição de idosos com CCL.

Foi considerada como melhora da medida de desfecho uma variação maior ou igual a 10% em relação aos escores basais dos testes da bateria neuropsicológica.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Desenho

Ensaio clínico - estudo prospectivo, controlado, randomizado e duplo cego.

Os indivíduos foram alocados aleatoriamente (ao acaso) para os grupos: I) intervenção (bobina ativa) e II) placebo (bobina sham).

Foi utilizado um gerador de números aleatórios através de um programa de randomização online (www.random.org). A autora do estudo foi a única pesquisadora que teve acesso à lista de encaminhamento aleatório. A ordem de entrada no estudo determinou o grupo ao qual o paciente pertencia. Os demais pesquisadores envolvidos na aplicação da EMT foram informados pela autora sobre o grupo a que cada paciente fora encaminhado e devidamente orientados a guardar esta informação em sigilo absoluto.

Os pacientes foram submetidos à EMTr em dias úteis durante 2 semanas consecutivas , totalizando 10 aplicações.

5.2. Contexto

O estudo foi conduzido no Laboratório de Estimulação Magnética e Neuromodulação do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

5.3. Amostra

Os participantes foram recrutados, voluntariamente, através de chamadas por meios de comunicação (rádio, jornal), direcionando os potenciais interessados à triagem no ambulatório da EMT.

Cada participante assinou o termo de consentimento livre e esclarecido e passaram pelas avaliações clínicas, de imagem e laboratoriais.

A triagem no ambulatório da EMT consistiu em entrevista clínica de participantes com queixa de esquecimento leve há pelo menos um ano corroborada por terceiros e que fosse totalmente independentes para as atividades instrumentais de vida diária (AIVDs). Foram aplicados os testes de triagem Montreal Cognitive Assessment (MoCA) – versão experimental brasileira (Nasreddine, 2005) e a escala geriátrica de depressão com 15 itens (GDS-15) (Sheikh e Yesavage, 1986). O escore preconizado para o Clinical Dementia Rating (CDR) (Morris, 1993) era igual a zero.

5.4. Critérios de inclusão

1. Participantes de ambos os sexos com queixas leves de memória há pelo menos um ano;
2. Idade entre 60 e 74 anos;
3. Escolaridade ≥ 4 anos;
4. Preencher os critérios diagnósticos para CCL através da triagem (história clínica) e bateria neuropsicológica basal;
5. Disponibilidade para estar presente às sessões de aplicação da EMT e às avaliações neuropsicológicas.

5.5. Critérios de exclusão

1. Qualquer transtorno psiquiátrico, exceto quadros depressivos leves em remissão há pelo menos 6 meses. Serão excluídos aqueles com escore > 7 na escala de Hamilton;
2. História de neurocirurgia com implante de cliques metálicos, trauma craniano, implante de marca-passo cardíaco, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, cirurgia cardíaca;
3. Doenças clínicas ou neurológicas com impacto sobre a capacidade cognitiva;
4. Doenças neurodegenerativas do sistema nervoso central (p.ex. doença de Parkinson);

5. Dependência de álcool e outras drogas com abstinência há menos de um ano;
6. Uso de medicação psicotrópica (anticolinérgicos, estabilizadores de humor, neurolépticos), exceto antidepressivos;
7. Uso crônico de benzodiazepínicos com abstinência há menos de 6 meses;
8. Uso de suplementos vitamínicos (polivitamínicos, ácido fólico, vitamina B12), ginkgo biloba;
9. Doença orgânica grave não controlada que possa interferir na condução do estudo, como: neoplasias, cardiopatias, patologias digestivas, diabetes mellitus tipo I ou tipo II, dislipidemia não controlada etc;
10. Deficiências sensoriais, intelectuais que os impeçam de desempenhar adequadamente os testes necessários para avaliação das funções cognitivas;
11. Ressonância nuclear magnética de encéfalo com evidência de infartos lacunares ou de grandes vasos, hemorragia cerebral;
12. Escore isquêmico de Hachinski ≥ 7 (ou modificado por Loeb ≥ 5);
13. Qualquer outra condição que, na opinião do investigador responsável, torne problemática a inclusão do paciente em um ensaio desta natureza, assim como pacientes que não aderem ou não cooperam.

5.6. Procedimentos

O fluxo dos procedimentos está sumarizado na tabela 9.

Triagem inicial (T-2):

Entrevista clínica direcionada para queixas de memória e funcionalidade instrumental; aplicação de um questionário estruturado sobre dados sócio-demográficos e histórico de saúde; aplicação de teste de triagem para CCL (MoCA), triagem de transtorno depressivo atual (GDS-15) e triagem funcional (CDR); avaliação de critérios de inclusão e exclusão; esclarecimento do funcionamento da rotina do projeto ao participante. Se preenchido o perfil clínico inicial, são solicitados os exames laboratoriais e ressonância nuclear magnética do encéfalo. Os participantes foram encaminhados ao laboratório do Ambulatório Central do HC/FMUSP (hemograma, TSH, T4 livre, ácido fólico, vitamina B12, albumina, colesterol total e frações, triglicérides, TGO, TGP, GGT, glicemia jejum, Na⁺, K⁺, uréia, creatinina, VDRL, ELISA anti-HIV).

Triagem final (T-1):

Retorno. Avaliação dos exames laboratoriais e de imagem. Avaliação do estado mental através da versão brasileira da Entrevista Clínica Estruturada para o Diagnóstico de Transtornos do Eixo I do DSM IV (SCID). Aplicação das escalas de depressão e ansiedade de Hamilton, de 17 e 14 itens, respectivamente (HAM-D-17 e HAMA-14). Definido o perfil de inclusão, o participante preenche o termo de consentimento livre e esclarecido e o

questionário de segurança para a EMT. Finalmente, encaminhamento para o serviço de neuropsicologia para realização da bateria de testes cognitivos.

Aplicação da bateria neuropsicológica no baseline - logo antes da sessões de EMTr para avaliação e diagnóstico do status cognitivo basal. Os escores foram ponderados de acordo com a idade, escolaridade e gênero, quando necessário. Foi realizado consenso diagnóstico para definição do CCL entre uma médica geriatra (HLDM)⁷ e uma neuropsicóloga (CMM)⁸. Às informações da bateria neuropsicológica foram agregadas história clínica, comorbidades, anatomia estrutural (RM encéfalo) com escore de Hachinski e exames laboratoriais.

Os diagnósticos foram revistos posteriormente por um psiquiatra com expertise em psicogeriatra (OVF)⁹.

Início da EMTr (T0):

10 sessões de EMTr sobre CPFDLE a 10Hz. Aplicada escala de segurança antes da primeira sessão. Aplicada escala de efeitos colaterais após a primeira e quinta sessão.

Término da EMTr (T1):

Aplicada escala de efeitos colaterais após a décima sessão.

Follow-up cognitivo - aplicação da bateria neuropsicológica.

Follow-up tardio (T2):

⁷ Hellen Livia Drumond Marra

⁸ Cláudia Maia Memória

⁹ Orestes Vicente Forlenza

Em média um mês após avaliação neuropsicológica em T1, é aplicada novamente a bateria neuropsicológica.

5.7. Método experimental

Foi utilizado um estimulador magnético da Magpro (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) com uma bobina em formato de oito. Foi usada uma bobina inativa, também em formato de oito, para a condição sham, que reproduz a aparência externa e o ruído (click auditório) produzido pela bobina ativa (Lisanby et cols, 2001; Loo, 2000).

O limiar motor de cada paciente foi determinado através da contração do músculo adutor curto do polegar, segundo o método descrito por Wassermann (1993).

A EMTr foi aplicada na região do CPFDLE, no ponto localizado a aproximadamente 5 cm anterior em um plano parassagital do ponto de máxima estimulação do músculo adutor curto do polegar com a menor intensidade possível, em três de seis estímulos. Os parâmetros estão descritos na tabela 8.

Tabela 8. Parâmetros da EMTr

Intensidade	110% do limiar motor
Número de séries por sessão	40
Frequência	10 Hz
Duração da série (<i>train</i>)	5 segundos
Intervalo entre as séries	25 segundos
Número total de sessões	10
Total de pulsos por sessão	2.000
Total de pulsos final	20.000
Local de aplicação	CPFDLE

5.8. Avaliação cognitiva

Foram utilizados instrumentos de mensuração cognitiva global envolvidos no processo da memória e dos domínios da atenção, função executiva e linguagem. No anexo A (p) estão descritos os procedimentos de aplicação dos testes da bateria neuropsicológica. Os escores foram ponderados para idade e escolaridade.

Síntese dos testes utilizados (Spreeen & Strauss, 1991; Lezak, 1995):

a) MEEM (Mini-Exame do Estado Mental) (Folstein et al., 1975)

Teste de triagem para demência. Avalia função cognitiva global básica. Escore máximo=30 pontos.

b) RBMT (Rivermead Behavioural Memory Test) - Teste Comportamental de Memória de Rivermead (Wilson et al., 1989; Yassuda, 2010).

Avalia processos mnésticos importantes na vida diária (meta-memória, reconhecimento de objetos e faces etc).

É um teste ecológico baseado em medidas observacionais através de simulação de tarefas do dia a dia e de questões relacionadas à autonomia. Tem boa correlação com medidas de memória observacionais e baseadas em questionários. Boa estabilidade teste-reteste (4 versões). Viés de nível educacional não significativo. Escore máximo=24 pontos. Níveis de função mnemônica por escore: 22-24 pontos=memória normal; 17-21 pontos=levemente comprometida; 10-16 pontos=moderadamente comprometida; 0-9 pontos=profundamente comprometida.

c) Teste de Memória Lógica de Wechsler - teste das duas histórias (Wechsler, 1987)

Avalia armazenamento, recuperação e memória lógica.

d) Subteste dígitos da escala verbal WAIS-III¹⁰ (Wechsler, 1997)

Tarefa que exige a repetição de uma sequência de dígitos. Escore máximo de acertos: ordem direta=16; ordem inversa=14; total=30 pontos. Avalia armazenamento, memórias de curto prazo, operacional e de trabalho e flexibilidade mental. Avalia a amplitude de atenção com aumento gradativo

WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale - Escala de Inteligência Wechsler para Adultos Terceira Edição (Wechsler, 1997).¹⁰

de informação e discriminação auditiva

- I) Ordem direta: atenção, memória imediata, memória verbal
- II) Ordem inversa: memória operacional, concentração e vigilância

e) Subteste sequência de números e letras da escala verbal WAIS-III

(Wechsler, 1997)

Avalia memória operacional e atenção.

f) Teste de fluência verbal (FV) - FAS e categoria animal (Tombaugh, Kozak & Rees, 1999)

Tarefa onde se solicita que em sessenta segundos, o paciente evoque palavras iniciadas com F, A e S e nomes de animais (um minuto para cada item). Escore= número de palavras em 60 segundos. Avalia a produtividade verbal, a capacidade de armazenamento e recuperação do sistema de memória semântica e o as funções executivas (estratégia utilizada para a busca de palavras).

O teste de FV avalia:

- I) Função executiva: planejamento, organização e julgamento
- II) Linguagem: fluência fonêmica e semântica, produtividade verbal
- III) Atenção sustentada
- IV) Memória: capacidade de armazenamento e recuperação do sistema de memória fonêmica e semântica e as funções executivas

O teste FAS avalia:

- I) Função executiva: planejamento, organização, julgamento
- II) Linguagem: fluência fonêmica mais associada às áreas frontais
- III) Atenção sustentada.

O teste de fluência semântica por categoria/animais avalia:

- I) Função executiva: organização, estratégia e perseveração
- II) Linguagem
- III) Atenção sustentada

g) RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test) - Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey para o Idoso (Cosenza et al., 2000)

Consiste na leitura de uma lista de 15 palavras e ao final de cada repetição (5 ao total) solicita-se que as mesmas sejam recordadas. Uma segunda lista é apresentada, somente uma vez, para avaliar a interferência de novas informações. Solicita-se a recordação da primeira lista livre após 30 minutos. Avalia:

- I) Processos de aprendizagem
- II) Memória: auditiva verbal, de curto prazo, imediata e longo prazo
- III) Perseveração, intrusão, susceptibilidade à interferência, retenção após outra atividade, memória de reconhecimento, primazia e recência

h) Teste de Stroop - versão Victoria (Trener et al, 1989)

Tarefa que exige inibição e controle verbal frente a estímulos concorrentes. Escore: tempo gasto (segundos) para executar a tarefa - quanto menos tempo, melhor o desempenho. Avalia:

- I) Função executiva: flexibilidade do pensamento
- II) Atenção seletiva: resistência à interferência
- III) Controle inibitório/impulsividade

i) Trilhas A e B (Reitan, 1958)

Tarefa que exige planejamento e flexibilidade visuo-motora. Escore: tempo gasto (segundos) para executar a tarefa - quanto menos tempo, melhor o desempenho. Avalia:

- I) Função executiva: velocidade de processamento; alternância, capacidade de alternar continuamente conceitos distintos, flexibilidade cognitiva, resistência a interferência, rapidez e tomada de decisão
- II) Atenção: sustentada (trilhas A), alternada (trilhas B) e flexibilidade mental
- III) Acuidade visual
- IV) Coordenação motora

5.9. Avaliação de comportamento, humor e funcionalidade

a) Escala de Depressão Geriátrica – 15 itens (Geriatric Depression Scale 15 items - GDS-15) (Yesavage, 1983)

Instrumento composto de 15 itens para avaliação de sintomas depressivos em idosos. Ponto de corte = 6 (sensibilidade de 81% e especificidade de 71%).

b) Hamilton Depression Scale (HAMD-17) (Hamilton, 1960;1967)

Esta escala quantifica a gravidade da depressão; porém, não é diagnóstica. Engloba itens que avaliam parâmetros somáticos e psíquicos da depressão e ansiedade.

c) Hamilton Anxiety Scale (HAMA-14) (Hamilton, 1959)

Mede os componentes psíquicos e somáticos da ansiedade. Consiste em 14 itens organizados numa escala com cinco pontos (de não presente a muito grave).

d) Questionário do informante - IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly) (Jorm & Korten, 1988)

Questionário para detecção do declínio cognitivo baseado em relato do informante, para rastreio e diagnóstico da síndrome demencial mesmo na fase inicial. Composto, em sua versão original, por 26 itens. As perguntas estão organizadas em uma escala Likert, com cinco opções: (1)=muito

melhor; (2)=um pouco melhor; (3)=não houve mudança; (4)=um pouco pior; (5)=muito pior. São avaliadas as habilidades instrumentais do cotidiano. Seu desempenho atual é comparado ao de 10 anos atrás (nível pré-mórbido de funcionalidade da paciente). Escore máximo=5 pontos. Os escores brutos variam entre 26 e 130. A média aritmética desse escore pelo número de questões respondidas, dando origem a um escore. Escores menores ou iguais a 3 indicam que não está havendo alteração, igual a quatro indica uma considerável alteração, e igual a cinco indica muita alteração. Detecta declínio cognitivo prévio, prevê quadros demenciais e tem correlação com vários testes cognitivos. Tem a vantagem de não ter influência de escolaridade. O ponto de corte obtido no estudo original foi de 3,27/3,30. O IQCODE possui versão validada no Brasil.

e) Escala de Bayer de atividades de vida diária (Hindmarch et al., 1998)

Avalia desempenho atual do paciente em atividades da vida diária. O informante (cuidador ou alguém próximo) responde a 25 questões numa escala que varia entre 1 e 10. Detecta casos leves de demência e, ao ser associada ao MEEM, apresenta sensibilidade de 86,7% para diagnosticar demência.

f) SCID (*Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders*) (First et al., 1994; 2002)

A entrevista clínica estruturada para o DSM-IV Transtornos do Eixo I (SCID-I) é um exame de diagnóstico utilizado para determinar DSM-IV

Transtornos do Eixo I (principais transtornos mentais) e transtornos do Eixo II (transtornos de personalidade).

5.10. Avaliação clínica cerebrovascular

Escore isquêmico de Hachinski (Hachinski, 1975)

É um instrumento clínico de rastreio para diferenciar os tipos de demência (degenerativa/DA, DV ou múltiplos infartos, mista). Tem como ponto de corte um escore ≤ 4 preditivo para DA e ≥ 7 para DV com sensibilidade e especificidade ambas de 89% (Moroney et al., 1997).

Tabela 9. Tabela de fluxo

Etapas / Período	T-2 Triagem inicial	T-1 Triagem final	T0 Início EMTr	T1 Término EMTr	T2 Follow- up
História / dados demográficos	X	-	-	-	-
Critérios de inclusão e exclusão	X	-	-	-	-
MoCA ¹	X	-	-	-	-
CDR ²	X	-	-	-	-
GDS-15 ³	X	-	-	-	-
Consentimento/Randomização	-	X	-	-	-
RM ⁴ encéfalo	-	X	-	-	-
Escore Isquêmico de Hachinsky	-	X	-	-	-
Exames laboratoriais basais	-	X	-	-	-
SCID-I DSM-IV ⁴	-	X	-	-	-
HAMD-17 ⁵ e HAMA-14 ⁶	-	X	-	-	-
IQCODE ⁷ e escala de Bayer	-	X	-	X	-
MEEM ⁸	-	X	-	X	X
Teste desenho do relógio	-	X	-	X	X
RBMT ⁹	-	X	-	X	X
Memória lógica (Wechsler)	-	X	-	X	X
Dígitos (WAIS III ¹⁰)	-	X	-	X	X
Seq. números e letras (WAIS III)	-	X	-	X	X
FV ¹¹ : FAS/categoria animal	-	X	-	X	X
RAVLT ¹²	-	X	-	X	X
Teste de Stroop	-	X	-	X	X
Trilhas A e B	-	X	-	X	X
Escala de segurança para EMT ¹³	-	X	-	-	-
EMTr ¹⁴	-	-	X	X	-
Escalas de efeitos colaterais	-	-	X	X	-

¹MoCA test, Montreal Cognitive Assessment test; ²CDR, Clinical Dementia Rating; ³GDS-15, 15-item Geriatric Dementia Scale; ⁴SCID-DSM-IV, Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; ⁵HAMD-17, 17-item Hamilton Depression Scale; ⁶HAMA-14, 14-item Hamilton Anxiety Scale; ⁷IQCODE, Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; B-ADL, ⁸MMSE, mini-mental state examination; ⁹RBMT, Rivermead Behavioural Memory Test; ¹⁰WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale; ¹¹FV, fluência verbal; ¹²RAVLT, Rey Auditory-Verbal Learning Test; ¹³EMT, estimulação magnética transcraniana; ¹⁴EMTr, estimulação magnética transcraniana repetitiva.

5.10. Análise estatística

O cálculo do tamanho amostral na revisão da literatura e, mais precisamente, no trabalho de Solé-Padullés (2006) devido à semelhança clínica de casuística. Com vistas à validade interna das análises, esperando-se um poder de 90% de detectar diferença a um nível de significância de 5%, resultou em 17 pacientes para cada grupo. Considerando um poder de 80%, o resultado seria de 12 pacientes para cada grupo. Dada a especificidade dos pacientes a serem estudados e sua complexidade diagnóstica, consideramos a maior casuística obtida. O tamanho amostral foi recalculado após dados preliminares deste estudo ($n=19$), que evidenciou $n=20$ como suficiente para um poder de 90% e significância de 5%.

As análises estatísticas foram realizadas pelo o pacote estatístico SPSS v. 14 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, 2005). O teste Kolmogorov-Sminorf foi realizado para avaliar se as variáveis contínuas seguiam distribuição normal. A significância estatística para todas as análises foram estabelecidas para valores de $p < 0,05$ ($\alpha = 5\%$). O teste de Mann-Whitney foi utilizado nos casos em que as variáveis não tinham distribuição normal.

Foi realizada análise estatística descritiva para os dados demográficos. Obtivemos tabelas contingência das variáveis categóricas (sexo, comorbidades, estado civil) e medidas descritivas (média e desvio

padrão) das variáveis contínuas (idade, escolaridade, pontuação das escalas).

Para testar a associação de dados categóricos, utilizamos o teste exato de Fisher. Os dados de variáveis contínuas foram avaliados pelo teste *t* de Student ou análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas ao longo dos instantes de medição, uma vez comparada a distribuição normal dos dados ou resíduos.

5.11. Avaliação da integridade do estudo cego

Para garantir o caráter cego das avaliações, o avaliador cego (equipe de neuropsicólogos) foi instruído a não freqüentar a sala de estimulação durante as aplicações. Além disto, o contato entre os pacientes na sala de espera foi limitado com espaçamento temporal entre os agendamentos.

6. RESULTADOS

6.1. Descrição da amostra

Foram randomizados 36 participantes (figura 2). Os dados demográficos são homogêneos para ambos os grupos (tabela 3).

Todos os participantes preencheram os critérios para CCL, em consenso entre uma geriatra, neuropsicóloga e neuropsiquiatria, de acordo com história clínica, relato de informantes, bateria neuropsicológica e exame de neuroimagem (RNM do encéfalo).

Todos os participantes apresentaram escore no CDR igual a zero.

Duas pacientes do grupo ativo foram excluídas logo após a randomização.

Após última avaliação neuropsicológica, toda a planilha referente aos escores dos testes foi revisada e rediscutida. Nesse processo, duas pacientes foram excluídas por preencherem critérios para controle; vale relatar que mantiveram a bateria neuropsicológica estável após a EMTr. O protocolo foi finalizado com 32 participantes. Dentre estes, 29 tinham diagnóstico de CCL amnésico e 3 de CCL não amnésico (2 no grupo sham e 1 no grupo ativo).

Figura 25. Diagrama de fluxo dos participantes alocados.

*LM, limiar motor.

Tabela 10. Causas de exclusão durante a triagem.

Causa	n	Porcentagem (n=73)
Depressão	25	34,25%
Ansiedade	10	13,70%
Etilismo	5	6,85%
Epilepsia	4	5,48%
Distúrbios do sono	4	5,48%
Alteração na ¹ RNM encéfalo:	15	20,55%
² HPN	2	2,74%
Infartos lacunares/ ³ AVCi	8	10,96%
Meningioma fronto parietal	1	1,37%
Cisto cerebelar	1	1,37%
Neurocisticercose	1	1,37%
Lesão granulomatosa frontal	1	1,37%
⁴ AVCh	1	1,37%
Atrofia frontal	1	1,37%
Doença de Parkinson	3	4,11%
⁵ MoCA>26	7	9,59%
⁶ TCE	2	2,74%
⁷ TAB	7	9,59%
⁸ DA inicial	3	4,11%
Uso crônico de ⁹ BZD	1	1,37%
¹⁰ DFT	1	1,37%
Escolaridade < 4 anos	2	2,74%
Sem disponibilidade de tempo	6	8,22%

¹RNM, ressonância nuclear magnética; ²HPN, hidrocefalia de pressão normal; ³AVCi, acidente vascular cerebral isquêmico; ⁴AVCh, acidente vascular cerebral hemorrágico; ⁵MoCA, Montreal cognitive assessment; ⁶TCE, traumatismo crânio-encefálico; ⁷TAB, transtorno afetivo bipolar; ⁸DA, doença de Alzheimer; ⁹BZD, benzodiazepínico; ¹⁰DFT, demência fronto-temporal

Tabela 11. Dados demográficos e clínicos.

Característica	EMTr Ativa (n=15)	EMTr Sham (n=17)	p
Idade ¹ , anos (<i>média±DP</i>)	65,1±3,4	65,4±4,1	0,875
Sexo ² , n (%)			>0,999
Masculino	6 (37,5)	6 (35,3)	
Feminino	9 (62,5)	11 (64,7)	
Escolaridade ¹ , anos (<i>média±DP</i>)	15,1±4,3	12,4±4,8	0,113
Hemisfério dominante esquerdo ² , n(%)	14 (93,3)	17 (100)	>0,999
Estado civil ² , n(%)			>0,999
Casado (a)	8 (53,3)	7 (41,2)	
Viúvo (a)	3 (20,0)	4 (23,5)	
Solteiro (a)	2 (13,3)	3 (17,6)	
Divorciado (a)	2 (13,3)	3 (17,6)	
Reside só ² , n(%)	1 (6,7)	6 (35,3)	0,09
Reside com família ² , n(%)	14 (93,3)	11 (64,7)	
Atividades laborais ² , n(%)			0,467
Não aposentados	7 (40,0)	5 (29,4)	
Aposentados	9 (60,0)	12 (70,6)	
Atividade física ² , n(%) (≥ 2 vezes por semana, ≥ 1ano)	9 (60,0)	10 (58,8)	>0,999
Comorbidades ² , n (%)			
Hipertensão arterial	9 (55,6)	5 (30,0)	0,158
Diabetes mellitus	2 (11,1)	2 (20,0)	>0,999
Dislipidemia	9 (44,4)	9 (30,0)	>0,735
Tireoidopatia	7 (44,4)	4 (20,0)	0,266
Osteoporose	3 (55,6)	5 (30,0)	0,691
Neoplasia	1 (6,7)	2 (11,8)	>0,999
Escore isquêmico de Hachinski ¹ , (<i>média±DP</i>)			
Original	0,9±0,8	0,4±0,6	0,026
Modificado por Loëb	2,2±1,3	1,6±1,5	0,210
MoCA ¹ , (<i>média±DP</i>)	24,5±1,7	24,1±2,4	0,535
GDS-15 ¹ , (<i>média±DP</i>)	1,7±1,7	1,5±1,2	0,624
HAMD-17 ¹ , (<i>média±DP</i>)	1,7±2,0	1,5±2,1	0,731
HAMA-14 ¹ , (<i>média±DP</i>)	1,7±1,1	1,4±1,6	0,533

¹Teste t de Student; ² Teste exato de Fisher. Não houve diferença estatística significativa nos entre os grupos.

EMTr, estimulação magnética transcraniana repetitiva; DP, desvio-padrão; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; GDS-15, Geriatric Depression Scale-15 itens; CDR, Clinical Dementia Rating; HAMD-17, Escala de Depressão de Hamilton-17 itens; HAMA - 14, Escala de Ansiedade de Hamilton-14 itens

6.2. Ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo:

As RNMs de encéfalo não evidenciaram lesões isquêmicas lacunares, expansivas ou hidrocefalia. As alterações observadas foram relacionadas ao envelhecimento normal (focos de gliose, raros e inespecíficos). As RNMs foram analisadas junto a radiologista e neurologista experientes para exclusão de demência vascular.

Todos os participantes apresentaram o escore isquêmico de Hachinski <7 (original) e < 5 (modificado por Löeb) (tabela 11).

6.3. Exames laboratoriais:

Os exames laboratoriais para triagem clínica não evidenciaram descompensação clínico-laboratorial. Dois pacientes apresentaram valores de vitamina B12 dentro do limite inferior da normalidade. Os pacientes diabéticos estavam metabolicamente controlados.

Amostras de sangue coletadas em T0 e T1 foram estocadas para posterior dosagem de BM séricos no laboratório do LIM-27.

6.4. Análise estatística dos testes cognitivos

Os resultados da comparação das médias dos escores de cada teste no baseline, com exceção do subteste de evocação tardia (RAVLT) e do teste de fluência verbal – categoria animal, foram homogêneos considerando um nível de significância de 5% (tabela 12).

Os resultados da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas dos escores brutos dos testes utilizados na bateria neuropsicológica dos grupos de EMTr ativa e sham ao longo dos tempos de aferição estão sumarizados na tabela 13.

Houve interação (variação significativa inter-grupos) nas variáveis:

1. RBMT
2. Stroop (retângulos)
3. Dígitos ordem direta
4. Trilhas B

Houve interação, mas com escores no baseline discutíveis:

1. Memória lógica tardia
2. Fluência verbal - categoria animal

Tabela 12. Comparação no baseline dos escores dos testes entre os grupos sham e ativo.

	Média±dp		Estatística
	Sham	Ativo	p
RAVLT	45,53(±8,87)	49,33 (±9,65)	0.254
Interferência	5,18(±1,78)	5,33(±2,19)	0.825
Evocação pós interferência	8,29(±2,85)	10,20(±2,78)	0.066
Evocação tardia	8,00(±2,67)	10,20(±3,26)	0.044
Reconhecimento	12,29(±2,20)	13,20(±1,90)	0.225
Memoria lógica imediata	21,18(±7,48)	23,47(±7,03)	0.381
Memoria lógica tardia	17,47(±7,95)	21,87(±6,40)	0.098
RBMT	21,41(±1,77)	20,87(±2,10)	0.432
MEEM	27,59(±1,62)	28,00(±1,13)	0.418
Teste desenho do relógio	4,24(±0,90)	4,53(±1,06)	0.397
Sequência número letras	9,12(±2,67)	10,20(±2,08)	0.215
Stroop retângulos**	17,00(±3,55)	16,53(±2,80)	0.686
Stroop palavras**	20,53(±4,76)	20,60(±4,21)	0.965
Stroop cores**	31,35(±5,10)	31,40(±7,98)	0.984
Dígitos ordem direta	7,65(±1,46)	8,47(±1,92)	0.181
Dígitos ordem inversa	4,88(±1,870)	6,20(±2,11)	0.071
Dígitos escore total	12,53(±2,98)	14,67(±3,31)	0.064
Trilhas A**	49,41(±14,88)	46,40(±15,36)	0.578
Trilhas A Erros	0,41(±0,62)	1,20(±1,37)	0.055
Trilhas B**	112,24(±52,12)	99,13(±29,26)	0.396
Trilhas B Erros	2,24(±2,36)	2,20(±1,66)	0.962
FV= F	14,24(±4,62)	13,67(±3,66)	0.705
FV= A	12,00(±4,15)	12,13(±4,34)	0.930
FV= S	12,41(±3,32)	12,20(±3,76)	0.867
FAS total	38,65(±10,54)	38,00(±10,46)	0.863
FV - categoria animal	15,59(±3,55)	18,47(±4,49)	0.047*
Bayer	1,14 (0,20)	1,27(0,35)	0.206
IQCODE	3,16(0,20)	3,14(0,12)	0.835

Valores-p referentes ao teste *t* de Student exceto em (*), referentes ao teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. RAVLT= Rey Auditory Verbal Learning Test; RBMT= Rivermead Behavioural Memory Test; MEEM= Mini-Exame do Estado Mental; FV= Fluência Verbal; IQCODE= Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly. ** Escore medido em tempo (segundos).

Tabela 13. Tabela de medidas repetidas da bateria neuropsicológica: médias dos escores brutos das variáveis de desfecho em T0, T1 E T2.

Teste	Grupo/ interação ^a	Média±dp			Medida de efeito ANOVA		
		T0	T1	T2	T0-T1 <i>p^b</i>	T1-T2 <i>p^c</i>	T0-T2 <i>p^d</i>
RAVLT [§]	Sham	45,5±8,9	50,0±8,4	53,4±9,2			
	Ativo	49,3±9,7	55,9±11,0	59,7±10,7			
	Ef. tempo				0,000	0,003	0,000
	Interação				0,283	0,862	0,168
Evocação pós-interf. [§]	Sham	8,3±2,9	9,2±2,0	9,8±2,7			
	Ativo	10,2±2,8	11,3±2,8	12,1±2,8			
	Ef. tempo				0,005	0,014	0,000
	Interação				0,852	0,532	0,439
RAVLT Evocação tardia [§]	Sham	8,0±2,7	9,4±2,5	9,8±2,9			
	Ativo	10,2±3,3	11,4±2,6	12,5±2,7			
	Ef. tempo				0,000	0,014	0,000
	Interação				0,811	0,233	0,382
Memória lógica imediate [§]	Sham	21,2±7,5	25,2±6,8	27,7±7,2			
	Ativo	23,5±7,0	23,7±7,6	27,5±5,6			
	Ef. tempo				0,126	0,007	0,000
	Interação				0,178	0,565	0,279
Memória lógica tardia ^{**}	Sham	17,5±8,0	22,5±6,8	26,5±7,1			
	Ativo	21,9±6,4	21,7±6,8	25,5±6,6			
	Ef. tempo				0,062	0,000	0,000
	Interação				0,044*	0,917	0,005*
RBMT ^{**}	Sham	21,4±1,8	21,9±1,5	22,1±1,3			
	Ativo	20,9±2,1	22,6±1,7	22,9±1,4			
	Ef. tempo				0,000	0,459	0,000
	Interação				0,042*	0,880	0,061
MEEM	Sham	27,6±1,6	27,7±1,2	28,1±1,2			
	Ativo	28,0±1,1	27,7±2,0	28,2±0,9			
	Ef. tempo				0,831	0,105	0,144
	Interação				0,583	0,917	0,504
Sequência números e letras	Sham	9,1±2,7	9,5±2,0	9,2±2,9			
	Ativo	10,2±2,1	9,8±1,7	10,9±2,4			
	Ef. tempo				0,941	0,250	0,315
	Interação				0,238	0,076	0,480
Stroop Retângulo ^{**} (tempo em segundos)	Sham	17,0±3,6	16,8±3,1	15,9±3,2			
	Ativo	16,5±3,8	14,1±2,4	14,4±1,3			
	Ef. tempo				0,016	0,515	0,007
	Interação				0,044*	0,228	0,368
Stroop palavras [§] (tempo em segundos)	Sham	20,5±4,8	19,3±3,5	19,2±4,1			
	Ativo	20,6±4,2	18,3±2,7	19,1±4,6			
	Ef. tempo				0,011	0,509	0,033
	Interação				0,434	0,444	0,890
Stroop cores [§] (tempo em segundos)	Sham	31,4±5,1	29,5±5,6	27,9±6,5			
	Ativo	31,4±8	30,0±7,3	27,9±6,8			
	Ef. tempo				0,168	0,081	0,014
	Interação				0,837	0,768	0,964

continuação		Média±dp			Medida de efeito ANOVA ^a		
Teste	Grupo/ interação ^a	T0	T1	T2	T0-T1 <i>p</i> ^b	T1-T2 <i>p</i> ^c	T0-T2 <i>p</i> ^d
Dígitos ordem direta**	Sham	7,7±1,5	7,8±1,6	7,8±1,8			
	Ativo	8,5±1,9	7,8±1,9	8,7±2,4			
	Ef. tempo				0,291	0,071	0,578
	Interação				0,075	0,041*	0,885
Dígitos ordem inversa	Sham	4,9±1,9	5,7±1,9	5,4±2,0			
	Ativo	6,2±2,1	6,1±2,4	6,9±2,1			
	Ef. tempo				0,272	0,455	0,065
	Interação				0,198	0,087	0,828
Teste do desenho do relógio	Sham	4,2±0,9	4,3±0,9	4,4±0,9			
	Ativo	4,5±1,1	4,5±0,9	4,5±0,9			
	Ef. tempo				0,836	0,669	0,406
	Interação				0,836	0,669	0,406
Trilhas A[§] (tempo em segundos)	Sham	49,4±14,9	37,8±8,1	43,7±19,1			
	Ativo	46,4±15,4	39,9±12,9	40,3±16,2			
	Ef. tempo				0,000	0,227	0,015
	Interação				0,175	0,289	0,937
Trilhas B (tempo em segundos)	Sham	112,2±52,1	93,4±32,5	106,9±49,2			
	Ativo	99,1±29,3	107,1±47,9	95,4±31,6			
	Ef. tempo				0,375	0,878	0,398
	Interação				0,033*	0,032*	0,880
F A S[§] Total	Sham	38,7±10,5	38,5±10,2	40,4±16,0			
	Ativo	38,0±10,5	40,5±10,9	43,0±16,2			
	Ef. tempo				0,179	0,108	0,008
	Interação				0,142	0,825	0,181
Categoria Animal	Sham	15,6±3,6	17,2±4,8	18,8±5,3			
	Ativo	18,5±4,5	18,0±5,7	18,8±5,7			
	Ef. tempo				0,365	0,080	0,008
	Interação				0,110	0,574	0,029*

^a Análise de variância para medidas repetidas; ^b medida de efeito de T0 para T1; ^c medida de efeito de T1 para T2; ^d medida de efeito de T0 para T2; * diferença estatisticamente significativa entre as médias, considerando $p < 0,05$; ** presença de interação; [§] presença apenas de efeito de tempo.

1) RBMT:

Houve interação ($p=0,042$) e efeito de tempo ($p=0,000$) de T0 para T1 em favor do grupo ativo.

Gráfico 1. Interação das médias dos escores do RBMT dos grupos de EMTr ativa e sham, ao longo dos instantes de medição T0, T1 e T2.

Hipótese H0	<i>p</i>
ativo=sham (baseline)	0,432 ^a
ativo=sham (T0-T1)*	0,042^b
ativo=sham (T1-T2)	0,880 ^b
ativo=sham (T0-T2)	0,061 ^b

^aTeste *t* de Student (distribuição normal)

^bANOVA para medidas repetidas

* Interação

Tabela 14. Variação em porcentagem dos escores do RBMT ao longo dos tempos de medida.

Stroop retângulos : variação dos escores		
Tempo / Grupo	Sham	Ativo
T0-T1	2,5%	8,3%
T1-T2	0,8%	1,2%
T0-T2	3,3%	9,6%

2) Teste de Stroop (retângulos)

Houve interação ($p=0,044$) e efeito de tempo ($p=0,016$) de T0 para T1 em favor do grupo ativo.

Gráfico 2. Interação das médias dos escores do teste Stroop (retângulos) ao longo dos instantes de medição T0, T1 e T2.

Hipótese H0	<i>p</i>
ativo=sham (baseline)	0,686 ^a
ativo=sham (T0-T1)*	0,044^b
ativo=sham (T1-T2)	0,228 ^b
ativo=sham (T0-T2)	0,368 ^b

^aTeste *t* de Student (distribuição normal)

^bANOVA para medidas repetidas

* Interação

Tabela 15 . Variação em porcentagem dos escores do Stroop retângulos ao longo dos tempos de medida.

Stroop retângulos: variação dos escores		
Tempo / Grupo	Sham	Ativo
T0-T1	1,4%	14,5%
T1-T2	5,3%	1,9%
T0-T2	6,6%	12,9%

3) Dígitos ordem direta

Houve interação a favor do grupo ativo de T1 para T2 ($p=0,041$), sem efeito de tempo ($p=0,071$).

Gráfico 3. Interação das médias dos escores do teste dígitos ordem direta ao longo dos instantes de medição T0, T1 e T2.

Hipótese H0	p
ativo=sham (baseline)	0,181 ^a
ativo=sham (T0-T1)	0,075 ^b
ativo=sham (T1-T2)*	0,041^b
ativo=sham (T0-T2)	0,885 ^b

^aTeste *t* de Student (distribuição normal)

^bANOVA para medidas repetidas

* Interação

Tabela 16. Variação em porcentagem dos escores do teste dígitos ordem direta ao longo dos tempos de medida.

Dígitos ordem direta: variação dos escores		
Tempo / Grupo	Sham	Ativo
T0-T1	2,3%	-7,9%
T1-T2	-0,8%	11,1%
T0-T2	1,5%	2,4%

4) Trilhas B

Houve interação inicial a favor do grupo sham em T0-T1 ($p=0,033$).

No tempo seguinte, interação a favor do grupo ativo em T1-T2 ($p=0,032$).

Não houve efeito de tempo.

Gráfico 4. Interação das médias dos escores do teste das Trilhas B ao longo dos instantes de medição T0, T1 e T2.

Hipótese H0	<i>p</i>
ativo=sham (baseline)	0,396 ^a
ativo=sham (T0-T1)*	0,033^b
ativo=sham (T1-T2)**	0,032^b
ativo=sham (T0-T2)	0,880 ^b

^aTeste *t* de Student (distribuição normal)

^bANOVA para medidas repetidas

* Interação (sham)

** Interação (ativo)

Tabela 17. Variação em porcentagem dos escores do teste Trilhas B ao longo dos tempos de medida.

Trilhas B: variação dos escores		
Tempo / Grupo	Sham	Ativo
T0-T1	16,8%	- 8,1%
T1-T2	- 14,4%	11,0%
T0-T2	- 4,8%	3,8%

5) Memória lógica tardia

Houve interação a favor do grupo sham nos tempos T0-T1 e T0-T2 ($p=-,044$ e $p=0,005$, respectivamente). Não houve piora do grupo ativo em nenhum dos tempos. Houve efeito de tempo em T1-T2 e T0-T2.

Gráfico 5. Interação das médias dos escores do teste de memória lógica tardia ao longo dos instantes de medição T0, T1 e T2.

Hipótese H0	<i>p</i>
ativo=sham (baseline)	0,098 ^a
ativo=sham (T0-T1)*	0,044^b
ativo=sham (T1-T2)	0,917 ^b
ativo=sham (T0-T2)*	0,005^b

^aTeste *t* de Student (distribuição normal)

^bANOVA para medidas repetidas

* Interação

Tabela 18. Variação em porcentagem dos escores do memória lógica tardia ao longo dos tempos de medida.

Trilhas B: variação dos escores		
Tempo / Grupo	Sham	Ativo
T0-T1	29,0%	-0,9%
T1-T2	17,8%	17,5%
T0-T2	51,9%	16,5%

6) Fluência verbal - Categoria animal

Houve interação ($p=0,029$) e efeito de tempo ($p=0,008$) de T0 para T2 a favor do grupo sham. Porém, neste único teste, os valores do escores no baseline não eram homogêneos ($p=0,47$).

Gráfico 6. Interação das médias dos escores do teste de fluência verbal categoria animal ao longo dos instantes de medição T0, T1 e T2.

Hipótese H0	<i>p</i>
ativo=sham (baseline)*	0,047
ativo=sham (T0-T1)	0,110
ativo=sham (T1-T2)	0,574
ativo=sham (T0-T2)**	0,029

^aTeste Wilcoxon-Mann-Whitney (distribuição não normal)

^bANOVA para medidas repetidas

* diferença estatisticamente significativa

** interação

Tabela 19. Variação em porcentagem dos escores do teste de fluência verbal categoria animal ao longo dos tempos de medida.

Fluência verbal - categoria animal		
Variação dos escores		
Tempo / Grupo	Sham	Ativo
T0-T1	10,6%	-2,5%
T1-T2	8,9%	4,4%
T0-T2	20,4%	1,8%

6.5. Análise estatística das escalas de funcionalidade

Não houve interação entre os grupos nos questionários de avaliação IQCODE e escala de Bayer para atividades de vida diária.

Tabela 20. Tabela de medidas repetidas das escalas de Bayer e IQCODE: médias dos escores brutos das variáveis de desfecho em T0 e T2.

Escala	Grupo/ interação ^a	Média±dp		Medida de efeito ANOVA ^a
		T0	T1	T0-T1 <i>p</i>
Bayer	Sham	1,14±0,20	1,14±0,27	
	Ativo	1,27±0,35	1,19±0,25	
	Ef. tempo			0,325
	Interação			0,297
IQCODE	Sham	3,16±0,20	3,11±0,20	
	Ativo	3,14±0,12	3,09±0,12	
	Ef. tempo			0,006*
	Interação			0,745

^a Análise de variância para medidas repetidas; * efeito de tempo

Gráfico 7. Interação das médias dos escores da escala de Bayer para as atividades de vida diária ao longo dos instantes de medição T0 e T1.

Gráfico 8. Interação das médias dos escores do IQCODE ao longo dos instantes de medição T0 e T1.

6.6. Análise estatística das segurança e tolerabilidade da EMTr

A EMTr foi bem tolerada.

Durante e após o tratamento, não houve episódios de crises convulsivas.

Os efeitos adversos, listados na tabela 21, apresentaram redução de sua incidência ao longo das aplicações.

Tabela 21. Efeitos colaterais durante as aplicações.

Momento da avaliação	1ª sessão EMTr		5ª sessão EMTr		10ª sessão EMTr	
Efeito colateral	Ativo	Sham	Ativo	Sham	Ativo	Sham
Dor de cabeça	4 (27%)	0 (0%)	4 (27%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)
Dor cervical	5 (33%)	2 (12%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)
Dor no couro cabeludo	4 (33%)	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)
Queimação no couro cabeludo	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

7. DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que a EMTr a 10Hz sobre o CPFDL esquerdo de idosos com CCL melhorou a cognição seletivamente nos domínios da memória (do dia a dia, imediata e verbal) e da atenção, após 10 sessões de EMTr. A melhora que se sustentou após um mês.

No teste das Trilhas B ocorreu interação em duas medidas de forma inversa: nos tempos T0-T1 e T1-T2 (melhora do grupo ativo/piora do grupo sham). Não houve interação de T0-T2 para diferenciação da dissociação de resultados observada.

O teste de fluência verbal – categoria animal apresentou diferença significativa dos valores dos escores basais (pré EMTr), invalidando a análise de interação.

Houve piora na memória lógica tardia, retenção e evocação porém, este resultado é discutível. Os valores dos escores basais do teste de memória lógica tardia apresentaram uma tendência à significância ($p=0,098$). Em T1 os escores se igualaram (média $\pm$ dp=22,5 $\pm$ 6,8 e 21,7 $\pm$ 6,8, para os grupos sham e ativo, respectivamente), e seguiram, sem interação (ANOVA, $p=0,917$), para o mesmo escore final em T2 (média $\pm$ dp=26,5 $\pm$ 7,1 e 27,5 $\pm$ 5,6), apenas com efeito de tempo. Considerando-se viés da amostra inicial, esta interação pode ser invalidada. Cito o estudo controlado duplo cego realizado por Loo et al. (2003), em que foi aplicada EMTr a 15Hz sobre o CPF bilateralmente 19 pacientes com depressão refratária. Após 15

sessões, foi observada uma tendência de piora do grupo ativo em raciocínio lógico e resolução de problemas.

Os 32 pacientes com CCL eram comparáveis nas variáveis demográficas e clínicas basais (exceto, apenas, o teste de FV categoria animal). A hipótese era verificar os efeitos cognitivos da EMTr, sendo a principal variável de desfecho o teste RBMT por se tratar de um teste ecológico com excelente correlação clínica em memória do dia a dia no CCL e possuir quatro versões. Lamentavelmente, esta última característica do teste não foi explorada, tendo sido optado pela equipe de neuropsicologia a manutenção do efeito reteste para o RBMT como nos demais testes da bateria neuropsicológica.

A EMTr a 10Hz com 110% do LM foi segura e bem tolerada por esse grupo de pacientes. A presença de variável de variância zero possibilitou uma análise de cunho descritivo. Os efeitos colaterais foram leves e transitórios, prevalendo no grupo ativo. Observou-se, no entanto, redução progressiva dos mesmos ao longo das sessões.

É comum a ocorrência de efeito psicológico (efeito placebo) por se tratar de tecnologia moderna, pouco usual. O uso da bobina placebo minimiza esse viés. A validação da condição sham é a chave para determinar se a EMTr tem propriedades terapêuticas (Lisanby, 2001). A condição sham simulou os aspectos auxiliares da EMTr (artefato acústico, estimulação do couro cabeludo, o contato diário com o investigador, as expectativas sobre eficácia e efeitos colaterais), mas não resultou em estimulação cortical.

Os parâmetros de EMTr utilizados neste trabalho estão de acordo com os recomendados em excelente artigo de revisão sistemática de Guse et al. (2009) sobre a indução de efeitos cognitivos de longo prazo (paradigma *off-line*) após mais de uma sessão EMTr de alta frequência. Constatou-se a dificuldade em se definir a extensão dos efeitos cognitivos diante da diversidade de parâmetros utilizados na literatura (frequência, intensidade, número e duração de trains, duração total da EMTr), da heterogeneidade da amostra (idade, diagnósticos de base, escolaridade), da ausência de uma bateria neuropsicológica padronizada e dos diferentes delineamentos de estudo. Concluiu-se que, para melhora cognitiva significativa, EMTr com frequências e intensidades mais altas (de 10Hz a 20Hz, de 80% a 110% do limiar motor) sobre o CPFDLE, e com um maior número de sessões sucessivas (de 10 a 15). Curiosamente, verificou-se que os pacientes com transtornos neuropsiquiátricos de base (26 artigos, entre depressão uni e bipolar, esquizofrenia, déficit leve de memória) têm melhor resposta clínica comparados aos voluntários saudáveis (4 artigos).

Dos 30 estudos analisados nessa revisão, 22 eram em pacientes com depressão. Dentre eles, dois estudos demonstraram que idosos deprimidos têm resposta inferior à EMTr, quando comparado com jovens (Figiel et al., 1998, em estudo aberto, n=50; Padberg et al., 1999, em estudo controlado).

Até o momento, houve apenas um único estudo sobre EMT e idosos com queixas leves de memória (que poderiam ser classificados como CCL), (Solé-Padulles et al., 2006). Os idosos foram submetidos a uma única sessão de EMT, e a memória associativa foi avaliada antes e logo após o

estímulo, associado à ressonância magnética funcional. Foi observada uma melhora transitória da memória associativa logo após a EMT. Porém, há ressalvas metodológicas. Além de ter sido feita apenas uma série de estimulações, há ausência de grupo controle adequadamente montado, uma vez que como condição invectiva (sham) foi utilizada uma bobina ativa angulada, que compromete de forma significativa os resultados (Lisanby et al., 2001; Mills et al., 1992). Além disso, não houve estímulo focal e sim de ampla área cerebral, visto que bobina duplo-cone (*double-cone*) foi utilizada. Não houve nenhum tipo de seguimento desses pacientes.

Em estudo aberto, com metodologia além de não controlada, pouco clara em termos de parâmetros e sequência de tratamento, Manenti et al. (2011) testaram a função do CPFDL esquerdo e direito na memória (armazenamento de novos eventos e recuperação de informação na memória episódica, respectivamente). Foram estimulados 14 voluntários saudáveis de 19 a 35 anos durante a fase de recuperação de uma tarefa associativa rosto-nome (familiares e não familiares). Foi indagado se foram utilizadas estratégias (associadas ao CPFDLD). Os participantes receberam EMTr a 10Hz e 90% do LM durante a fase de recuperação no CPFDLD e E, ativa e sham (3 sequências). O grupo que utilizou estratégias para recordação piorou após estímulo do CPFDLD.

A melhor resposta às frequências e intensidades mais altas pode ser justificada pela maior atrofia pré-frontal relativa, tanto na depressão, quanto nos idosos (mesmo no envelhecimento saudável).

Devido à atrofia cerebral, a distância do crânio ao córtex pré-frontal (CPF) aumenta com a idade em proporção maior que a do córtex motor (Nahas et al., 2004). Há uma forte relação linear entre a distância da bobina até o córtex e a eficácia da EMTr (Stokes et al., 2005). Ambas as regiões são utilizadas como referência na EMTr: o CPF como alvo terapêutico e o córtex motor como referência para a medida do LM para cálculo da intensidade terapêutica (por exemplo, 110% do LM). A intensidade é uma aferição, portanto, que varia de indivíduo para indivíduo. Existe uma fórmula de correção dessas distâncias do nosso serviço de Estimulação Cerebral que está em processo de padronização. O aumento da intensidade aplicada corrigida é diretamente proporcional aos valores das distâncias, que também aumentam quanto maior a atrofia (Daró et al., 2010).

A melhor resposta clínica associada ao maior número de sessões de EMTr pode ser justificada por seus efeitos sobre a plasticidade cerebral. Os substratos neurobiológicos dos efeitos da EMTr ainda são insuficientemente compreendidos. As alterações transitórias na atividade neuronal parecem ser secundárias a alterações no equilíbrio iônico dos axônios ou armazenamento de carga. Os efeitos mais duradouros parecem depender de mecanismo de plasticidade, com modificações sinápticas envolvendo o sistema GABAérgico e receptores NMDA (inibitório e excitatório – *long term depression/potentiation*), simultaneamente. Estes efeitos duram além do *train* de estímulos em si e podem ser afetados pela magnitude e duração da estimulação (Dimirtas et al., 2012).

O número de estudos confiáveis, com foco na melhora das propriedades cognitivas com EMTr em neuropsiquiatria e população idosa é limitado.

Não existe na literatura nenhum estudo randomizado, controlado e duplo-cego sobre os efeitos imediatos e tardios da EMT sobre a cognição de idosos com CCL. Portanto, até o momento, este é o primeiro estudo com metodologia adequada nesta população.

8. CONCLUSÕES

Este foi o primeiro estudo randomizado, controlado e duplo-cego que avaliou os efeitos cognitivos da EMTr de alta frequência sobre o CPFDLE de idosos com CCL. Ficou demonstrada melhora do desempenho desta população nos testes de RBMT (variável de desfecho), Stroop e dígitos (ordem direta), por pelo menos até um mês de follow-up. A partir disto, pode-se inferir que a EMTr de alta frequência melhorou a memória e atenção de idosos com CCL.

Foi demonstrado também que tal intervenção, com os parâmetros utilizados, foi segura e bem tolerada nesta população.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos são promissores mas não se pode afirmar, de forma conclusiva, a eficácia da EMT na restauração de déficits cognitivos como o CCL, porém, pode-se sugerir como uma estratégia de reabilitação isoladamente ou associada (treino cognitivo, medicações). Sugere-se replicação dos dados por meio estudos controlados neuronavegados, utilização de outros tipos de bobina e de parâmetros de estímulo, maior tamanho amostral e de período de follow-up. Pode-se sugerir estudos explorando as subclassificações do CCL, associando às variáveis cognitivas aferições de biomarcadores de mecanismos biológicos, sejam laboratoriais (p-tau, proteína amiloide, provas inflamatórias, oxidativas e de atividade neuronal), estruturais (volumetria/RM, TC), funcionais (SPECT, RMf, RM de perfusão, espectroscopia de prótons por RM, imagem por difusão tensorial, medidas baseadas em voxel) ou eletrofisiológicos (EEG, PEM). Trata-se de intervenção de potencial impacto na epidemiologia do envelhecimento populacional.

ANEXOS

ANEXO A: Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.

NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “Efeitos da estimulação magnética transcraniana sobre a cognição de idosos com comprometimento cognitivo não-demência”

2. PESQUISADOR: MARCO ANTONIO MARCOLIN

CARGO/FUNÇÃO: PSQUIATRA/PESQUISADOR E ORIENTADOR INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL CRM-SP Nº: 38.301

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Psiquiatria/EMT

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 1 (um) ano

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO HCFMUSP

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

As informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo experimental que visa investigar a eficácia de uma nova forma de tratamento para pessoas idosas com queixas leves de memória que, no entanto, não prejudicam na realização das suas atividades do dia a dia. Os pacientes serão estudados através de entrevistas e escalas de avaliações, a partir da aplicação de estimulação magnética transcraniana repetitiva. Trata-se de um estudo “duplo-cego”, isto é, os pesquisadores envolvidos não terão acesso à análise dos resultados até que se finalize a pesquisa.

Os participantes serão sorteados em dois grupos: um que receberá a estimulação magnética transcraniana, e outro que receberá o placebo. Se você for sorteado para o grupo que vai receber a estimulação magnética transcraniana, receberá a aplicação diariamente. Você pode também ser sorteado para receber aplicação de estimulação magnética transcraniana placebo. Neste caso, a estimulação magnética parece real, porém não faz nenhum efeito, e é usada para que se possa estudar o que acontece com os pacientes que não recebem a estimulação magnética transcraniana e melhor compará-los com os que receberam a estimulação real.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros

A pesquisa utilizará um novo aparelho para a aplicação da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr). A EMTr é um método relativamente novo e seguro que está sendo empregado em diversos países, ainda em fase de pesquisa, para o tratamento da depressão, da esquizofrenia e do zumbido, com alguns bons resultados. Este aparelho tem uma espécie de imã que é colocado próximo da cabeça por um período curto de tempo. Você não sentirá nada, a não ser um pouco de formigamento no couro cabeludo. Durante a estimulação, você ficará acordado por todo o tempo, acompanhando tudo o que for feito. O estudo vai verificar se essa estimulação é eficaz para o tratamento da memória.

Para avaliar a sua melhora, você vai responder a algumas perguntas de um questionário que foi elaborado para verificar a melhora da memória. Você responderá a estas perguntas no começo, no meio e no fim do estudo.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados: coleta de sangue por punção periférica de veia do antebraço; exames radiológicos

Além disso, é necessário fazer alguns exames de sangue para garantir a sua total segurança. Será realizada a punção de uma veia no seu antebraço por um técnico especializado no começo, no meio e no fim do estudo. Será realizada uma ressonância nuclear magnética do cérebro antes do início da pesquisa.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3

Como já foi exposto, a estimulação magnética transcraniana repetitiva é um procedimento que já é utilizado há algum tempo para vários transtornos psiquiátricos. A maior parte das pesquisas é para tratamento da depressão. As queixas mais frequentes dos pacientes que já utilizaram este tratamento são dores de cabeça (mais ou menos um em cada dez pacientes sente isto). A dor de cabeça costuma ser leve, e melhora com analgésicos simples (por exemplo, AAS, paracetamol, dipirona) que podem resolver o problema. No passado, ocorreram crises convulsivas (parecidas com ataques epiléticos) com a aplicação da estimulação magnética transcraniana. Contudo, nunca foi descrito um caso de convulsão com a técnica que será empregada neste estudo.

A coleta de sangue é a habitual, como a realizada nos laboratórios para seus exames de rotina. No local da punção pode ocorrer um pequeno hematoma, que desaparecerá em dias.

A realização da ressonância nuclear magnética do cérebro também é a habitual.

5 – Benefícios para o participante:

Trata-se de um estudo experimental testando a hipótese de que a estimulação magnética transcraniana repetitiva melhora a memória de pessoas idosas com queixas de piora da mesma. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício, no caso, a melhora da memória.

Os pacientes do grupo placebo poderão, caso for de seu interesse, receber tratamento ativo, gratuitamente, idêntico ao do grupo ativo.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar

Até o momento, não há abordagem específica de tratamento. Medicamentos são de resultado inconclusivo e não eficaz.

7 – Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Hellen Livia Drumond Marra, que pode ser encontrado no endereço Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785 – 2º andar, Cerqueira César, São Paulo – SP. Telefone (11) 3069-8159. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappelq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição

Você não é obrigado a participar deste estudo e sua recusa não o impedirá de receber o tratamento adequado para seu problema no Hospital das Clínicas da FMUSP. Concordando em participar, você estará colaborando para aumentar nosso conhecimento sobre o tratamento para os problemas leves/iniciais de memória, podendo se retirar deste estudo a qualquer momento que julgar.

9 – Direito de confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com a de outros participantes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores

Você poderá ser atualizado sobre os resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

11 – Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Efeitos da estimulação magnética transcraniana sobre a cognição de idosos com comprometimento cognitivo não-demência”. Eu discuti com a Dra. Hellen Livia Drumond Marra sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento

hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

(Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

ANEXO B: Procedimentos de aplicação dos testes da bateria neuropsicológica

1. Dígitos (subteste da escala verbal WAIS-III)

É um subteste composto por duas séries de dígitos que serão lidas pelo examinador e repetidas pelo paciente. A primeira série começa com 3 dígitos é lida pelo examinador na ordem direta e repetida pelo paciente na mesma ordem, a segunda série começa com 2 dígitos é lida pelo examinador e repetida pelo paciente na ordem inversa. Material: uma folha de resposta impressa do manual do Wais III) e caneta de registro.

2. RBMT (Rivermead Behavioural Memory Test) - Teste Comportamental de Memória de Rivermead (Wilson et cols, 1989; Yassuda, 2010)

Bateria de memória curta de 12 testes em que o paciente é solicitado a lembrar:

- Um nome e o último nome (sobrenome)
- Um artigo curto de jornal
- Uma rota
- Reconhecer objetos e faces
- Onde um objeto pessoal está guardado
- Fazer uma pergunta quando o alarme toca
- Responder questões de orientação no tempo e no espaço

Pontos de corte:

- MCI=20,5 (S=71%, E=81%)
- DA=14,5 (S=88%, E=100%)

3. RAVLT

Material: folha de resposta impressa.

Fala-se uma lista de 15 palavras e pede para o paciente repetir todas que lembrar, não precisa ser na mesma ordem falada pelo avaliador. Esta lista é repetida 5 vezes, depois fala outra lista com 15 palavras diferentes(Lista intrusiva), o paciente fala todas que lembrar, novamente o paciente terá que lembrar todas as palavras que lembra daquela 1ª lista que foi repetida várias vezes. Após 30 minutos pede-se que fale novamente a 1ª lista de palavras.(memória a longo prazo). Depois o avaliador fala uma lista misturada de palavras para o paciente reconhecer quais que estavam na primeira lista.(lista de reconhecimento).

4. Teste das trilhas A e B

Material: folha de registro parte A e B e exemplos, lápis para o paciente, cronometro.

Mostra-se uma folha de exemplo da forma A da qual pede-se ao examinando que deve ligar os números por linhas das quais ele vai traçar, depois do exemplo é apresentado uma outra folha com 25 círculos numerados e distribuídos ao acaso que devem ser unidos por uma linha contínua, como foi feito no exemplo. A forma A avalia atenção, acuidade visual, coordenação motora e rapidez de processamento.

Forma B: mostra-se a folha de exemplo e explica que agora além de números o examinando terá que ligar as letras também ligar na ordem ex: numero 1 a letra A e assim sucessivamente. Depois de realizado o exemplo mostra-se a segunda folha com 13 números e 12 letras. Avalia alternância, capacidade de alternar continuamente conceitos distintos, flexibilidade cognitiva, resistência a interferência, rapidez na tomada de decisão.

5. Stroop Color Word Test (Vitória)

Material: folha de registro impressa, cronômetro, e os cartões.

Este teste tem duas versões. (cartela verde, rosa, azul, marrom) (verde, vermelho, amarelo, azul) um aplica na horizontal e outro na vertical. O teste consiste na apresentação de 3 cartelas em que o examinando deverá dizer o nome das cores o mais rápido que puder, sem segurar o cartão e nem apontar com o dedo. A primeira cartela tem cores e o examinando terá que dizer as cores .

A segunda cartela estão escritas palavras (nunca, cada, tudo e nada) e o examinando tem que dizer a cor do que está escrito e não o que está escrito.

A terceira e ultima cartela está escrito uma cor exemplo: amarelo e está pintado de verde o examinando terá que dizer novamente a cor e não o que está escrito.

6. FAS – Fluência Fonêmica

Material: folha de registro e cronômetro

Pede ao paciente falar palavras que comecem coma letra F, A e S para cada uma se dá um minuto.

Não aceitar nomes próprios (países , lugares ,e pessoas), derivados da mesma palavra(Faca, faqueiro), aumentativos e diminutivos (faquinha e facão)

7. Fluência verbal

Material: folha de registro, cronômetro.

Pede-se ao paciente que fale todos os tipos de animais que conseguir lembrar, no tempo de um minuto.

Avalia a produção e fluência da linguagem por categoria semântica, atenção sustentada, organização, estratégia e perseveração (lobo frontal).

8. Memória lógica (Wechsler, 1984)

Material: folha impressa do teste, duas canetas de cores diferentes.

Avalia memória verbal, através do exercício de retenção e evocação de duas histórias apresentadas oralmente. Na parte 1 avalia a memória verbal imediata, na parte 2. (20' minutos após a 1º. leitura) avalia a memória tardia.

Ler a primeira história e pedir que o paciente diga o que lembra, o avaliador vai registrando as respostas, ler a segunda e fazer o mesmo. Após 20 minutos pedir para lembrar a 1ª e a 2ª

ANEXO C: Screening de segurança em adultos da Estimulação Magnética Transcraniana

Nome: _____
Data: _____

Idade:

Responda, por favor:

[illegible]

ANEXO D: Questionário para avaliação de efeitos colaterais em aplicações de EMT/EMTr

QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE EFEITOS COLATERAIS EM APLICAÇÕES DE EMT/EMTr		PRONTUÁRIO OU PASTA:	
LABORATÓRIO DE ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA HC-FMUSP			
Nome do paciente:		NATUREZA DA APLICAÇÃO (ASSINALAR): ☐ Pré-estimulação ☐ Pós-estimulação ☐ rTMS	
Avaliador(res):			
Data da avaliação:			
Avaliação número:			
SINTOMAS	PRESENÇA/INTENSIDADE DO SINTOMA 1-AUSENTE 2-LEVE 3-MODERADO 4-SEVERO	RELAÇÃO COM A APLICAÇÃO 1-NENHUMA 2-REMOTA 3-POSSIVEL 4-PROVÁVEL 5-DEFINITIVA	OBSERVAÇÕES
DOR-DE-CABEÇA			
DOR NO PESCOÇO			
DOR NO COURO CABELUDO			
QUEIMAÇÃO NO COURO CABELUDO			
DIFICULDADE AUDITIVA			
DIFICULDADE DE CONCENTRAÇÃO			
COMPLICAÇÕES COGNITIVAS			
MUDANÇAS DE HUMOR (ASSINALAR SE ↓ OU ↑)			
CONVULSÃO			
OUTROS (ESPECIFICAR)			

ANEXO E: Tabela de controle de aplicação da EMTr – “projeto idoso/CCL”

Tabela de controle de aplicação da EMT – “projeto idoso/CCL”						
Nome do participante:						
Sessões	Data	Responsável	LM	Int.	Séries	Observações
1						*
2						
3						
4						
5						*
6						
7						
8						
9						
10						*

*Aplicação do questionário de efeitos colaterais. Randomização: () ativo () sham

Protocolo de aplicação da EMT – “projeto idoso/CCL”:	
Intensidade	110% LM
Número de séries por sessão	40
Frequência	10 Hz
Duração da série (train)	5 segundos
Duração do intervalo entre as séries	25 segundos
Número total de sessões	10
Total de pulsos por sessão	2.000
Local de aplicação	CPFDLE

ANEXO F: Escore isquêmico de Hachinski

ESCORE ISQUÊMICO DE HACHINSKI		
	Original	Modificada por Löeb
Início súbito	2	1
Antecedentes de AVC	2	2
Sintomas neurológicos focais	2	2
Sinais neurológicos focais	2	2
Áreas hipodensas na neuroimagem	*	
Únicas	*	2
Múltiplas	*	3
Deterioração cognitiva em degraus	1	
Evolução flutuante	2	*
Confusão mental noturna	1	*
Preservação relativa da personalidade	1	*
Depressão	1	*
Queixas somáticas	1	*
Incontinência emocional	1	*
História de hipertensão	1	*
Evidência de aterosclerose associada	1	*
SCORE		
Sugestivo de Demência Vascular	≥ 7	≥ 5
Sugestivo de Demência de Alzheimer	≤ 4	≤ 2

ANEXO G: Escala de depressão geriátrica – 15 itens (Yesavage, 1988)

O paciente deve responder como ele(a) sentiu-se na última semana (o **SIM** ou **NÃO** em negrito equivale a 1 ponto, sem negrito 0 ponto).

1. Você está satisfeito com a sua vida?	SIM / NÃO
2. Você tem perdido interesse por muitas de suas atividades?	SIM / NÃO
3. Você sente sua vida vazia?	SIM / NÃO
4. Você se aborrece com facilidade?	SIM / NÃO
5. Você está de bem com a vida a maior parte do tempo?	SIM / NÃO
6. Você tem a sensação de algo ruim está para acontecer?	SIM / NÃO
7. Você se sente alegre a maior parte do tempo?	SIM / NÃO
8. Você se considera uma pessoa inútil?	SIM / NÃO
9. Você prefere ficar em casa em vez de sair e fazer coisas diferentes?	SIM / NÃO
10. Você sente que está tendo mais problemas de memória do que normalmente?	SIM / NÃO
11. Você pensa que é maravilhoso estar vivo?	SIM / NÃO
12. Você pensa que não vale a pena viver como você está vivendo?	SIM / NÃO
13. Você se sente cheio de energia?	SIM / NÃO
14. Você sente que a sua situação tem solução?	SIM / NÃO
15. Você pensa que muita gente é melhor do que você?	SIM / NÃO

TOTAL DE PONTOS: _____

ANEXO H: Escalas de depressão e ansiedade de Hamilton (gabarito)**ESCALA DE DEPRESSÃO DE HAMILTON**

01. HUMOR DEPRIMIDO	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
02. SENTIM DE CULPA	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
03. SUICÍDIO	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
04. INSÔNIA INICIAL	☐ 0	☐ 1	☐ 2		
05. INSÔNIA INTERM	☐ 0	☐ 1	☐ 2		
06. INSÔNIA TARDIA	☐ 0	☐ 1	☐ 2		
07. TRABALHO E ATIVIDADES	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
08. RETARDO	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
09. AGITAÇÃO	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
10. ANSIEDADE PSÍQUICA	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
11. ANSIEDADE SOMÁTICA	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
12. SINT GI SOM	☐ 0	☐ 1	☐ 2		
13. SINT SOM GERAIS	☐ 0	☐ 1	☐ 2		
14. SINT GENITAIS	☐ 0	☐ 1	☐ 2		
15. HIPOCONDRIA	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
16. PERDA DE PESO	☐ 0	☐ 1	☐ 2		
17. CRÍTICA	☐ 0	☐ 1	☐ 2		
18. VAR DIURNA	☐ S/V	☐ M	☐ T/N		
	☐ 0	☐ 1	☐ 2		
19. DESPERS E DESREALIZ	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
20. SINT PARANÓIDES	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	
21. SINT OBSESSIV COMPULS	☐ 0	☐ 1	☐ 2		

ESCALA DE ANSIEDADE DE HAMILTON

1. Humor Ansioso	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
2. Tensão	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
3. Medos	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
4. Insonia	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
5. Dificuldades intelectuais	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
6. Humor deprimido	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
7. Somatização motora	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
8. Somatização sensorial	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
9. Sintomas cardiovasculares	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
10. Sintomas respiratórios	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
11. Sintomas gastrointestinais	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
12. Sintomas genitourinarios	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
13. Sintomas neurovegetativos	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
14. Comportamento ansioso na entrevista	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4

ANEXO I: MoCA Test (Montreal Cognitive Assessment) (Nasreddine, 2003)

Avaliação Cognitiva Montreal (MoCA) Aplicação e Instruções para Pontuação

A Avaliação Cognitiva Montreal (MoCA) foi desenvolvida como um instrumento breve de rastreio para deficiência cognitiva leve .O mesmo acessa diferentes domínios cognitivos: Atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem, habilidades viso-construtivas, conceituação, cálculo e orientação. O tempo de aplicação do MoCA é de aproximadamente 10 minutos. O escore total é de 30 pontos; sendo o escore de 26 ou mais considerado normal.

1. Alternância de trilha

Aplicação: O examinador instrui o sujeito : “ Por favor, desenhe uma linha indo de um número para uma letra em ordem ascendente. Comece aqui {aponte para (1)} e desenhe uma linha de 1 para A, daí para 2 e assim por diante. Termine aqui {aponte para (E)}.”

Pontuação: Atribua 1 ponto se o sujeito desenhar satisfatoriamente o seguinte padrão 1- A-2-B-3-C-4-D-5-E, sem desenhar nenhuma linha que ultrapasse o alvo. Qualquer erro que não for imediatamente auto-corrigido, recebe 0 de pontuação.

2. Habilidades Viso-Construtivas (Cubo)

Aplicação: O examinador dá as seguintes instruções, apontando para o cubo: “Copie este desenho o mais precisamente que você puder, no espaço abaixo”

Pontuação: Um ponto é atribuído para a execução correta do desenho.

- O desenho deve ser tridimensional
- Todas as linhas são desenhadas
- Nenhuma linha é adicionada
- As linhas são relativamente paralelas e seu comprimento é semelhante (prismas retangulares são aceitos).

O ponto não é atribuído se algum dos critérios acima não for atingido.

3. Habilidades Viso-Construtivas (Relógio)

Aplicação: Indique o terceiro espaço à direita e dê as seguintes instruções:“Desenhe um relógio.Coloque todos os números e marque a hora 11:10”Pontuação: Um ponto é atribuído para cada um dos três critérios a seguir:

- Contorno (1 ponto): o mostrador do relógio deve ser um círculo somente com uma mínima distorção aceitável (ex:discreta imperfeição ao fechar o círculo);
- Números (1 ponto): todos os números do relógio devem estar na ordem correta e localizados em quadrantes aproximados no mostrador do relógio; números romanos são aceitos; os números podem ser colocados do lado de fora do contorno do círculo.
- Ponteiros (1 ponto): devem haver 2 ponteiros indicando a hora correta; o ponteiro das horas deve ser claramente menor do que o ponteiro dos minutos;os ponteiros devem estar centralizados no mostrador do relógio com sua junção no centro do relógio.

O ponto não é atribuído se algum dos critérios acima não for atingido.

4 . Nomeação

Aplicação: Começando à esquerda, aponte para cada figura e diga :“Me diga o nome desse animal”

Pontuação: Cada ponto é dado para as seguintes respostas: (1) camelo ou dromedário, (2) leão, (3) rinoceronte

5 . Memória

Aplicação: O examinador lê uma lista de palavras no intervalo de uma por segundo dando as seguintes instruções:“Este é um teste de memória. Eu lerei uma lista de palavras que

“você deverá lembrar-se agora e mais tarde. Ouça com atenção. Quando eu terminar, me diga todas as palavras que você puder lembrar. Não importa a ordem que você as diga.” Marque no espaço reservado para cada palavra o desempenho do sujeito na primeira tentativa. Quando o sujeito indicar que terminou (lembrou-se de todas as palavras), ou que não se lembra de mais nenhuma palavra, leia a lista pela segunda vez com as seguintes instruções: “Eu li a mesma lista pela segunda vez. Tente se lembrar e me diga todas as palavras que você puder, incluindo palavras ditas da primeira vez.” Marque no espaço reservado para cada palavra o desempenho do sujeito na segunda tentativa. Ao final da segunda tentativa, informe o sujeito que lhe será pedido para resgatar essas palavras novamente, dizendo: “Eu lhe pedirei para resgatar essas palavras novamente no final do teste.”

Pontuação: Não são dados pontos para as tentativas 1 e 2.

6 . Atenção

Span de dígitos direto

Aplicação: Dê as seguintes instruções: “Eu lhe direi alguns números e quando eu terminar, me repita na ordem exata que eu os disse.” Leia a sequência de 5 números no intervalo de um dígito por segundo.

Span de dígitos indireto

Aplicação: Dê as seguintes instruções: “Agora eu lhe direi mais alguns números porém, quando eu terminar você deverá repeti-los para mim na ordem inversa.” Leia a sequência de 3 números no intervalo de um dígito por segundo.

Pontuação: Atribua um ponto para cada sequência repetida corretamente, (N.B.: A resposta correta para a tentativa inversa é 2-4-7).

Vigilância

Aplicação: O examinador lê a lista de letras no intervalo de uma por segundo, após dar as seguintes instruções: “Eu li uma sequência de letras. Toda a vez que eu disser a letra A, bata a mão uma vez. Se eu disser uma letra diferente, não bata a sua mão.” Pontuação: Dê um ponto se houver de zero a um erro (um erro é uma batida na letra errada ou uma falha na batida da letra A).

Sete Seriado

Aplicação: O examinador dá as seguintes instruções: “Agora eu lhe pedirei para que você subtraia sete a partir de 100, e então siga subtraindo sete da sua resposta até eu lhe disser que pare.” Dê esta instrução 2 vezes se necessário.

Pontuação: Este item é pontuado com 3 pontos. Não atribua ponto (0) para uma subtração incorreta, 1 ponto para uma subtração correta, 2 pontos para duas a três

subtrações corretas e 3 pontos se o participante fizer com sucesso quatro ou cinco subtrações corretas. Conte cada subtração correta de 7, começando de 100. Cada subtração é avaliada independentemente; ou seja, se o participante responde com número incorreto mas continua a subtrair corretamente 7 daquele número, dê um ponto para cada subtração correta. Por exemplo, o participante pode responder “92-85-78-71- 64” quando o 92 é incorreto, mas todos os números subsequentes são subtraídos corretamente. Este é um erro e o item deve receber a pontuação de 3.

7 . Replicação de sentença

Aplicação: O examinador dá as seguintes instruções: “Eu vou ler uma sentença para você. Repita depois de mim, exatamente como eu disser: Eu somente sei que João é quem será ajudado hoje.” Após a resposta, diga: “Agora eu vou ler outra sentença. Repita-a depois de mim, exatamente como eu disser [pausa]: o gato sempre se esconde debaixo do sofá quando o cachorro está na sala.”

Pontuação: Atribua 1 ponto para cada sentença repetida corretamente. A repetição deve ser exata. Esteja atento para erros que são omissões (omitir “somente”, “sempre”) e substituições/adições (“João é quem ajudou hoje”)

8 . Fluência Verbal

Aplicação: O examinador dá a seguinte instrução: “Diga-me quantas palavras você puder pensar que comecem com uma certa letra do alfabeto que eu lhe direi em um minuto. Você pode dizer qualquer tipo de palavra que quiser, exceto nomes próprios (como Beto ou

Bauru), números, ou palavras que começam com os mesmos sons porém com diferente sufixo, por exemplo, amor, amante, amando. Eu direi para parar após 1 minuto. Você está pronto? [pausa] Agora, me diga quantas palavras você pode pensar que começam com a letra F. [tempo de 60 segundos]. Pare”.

Pontuação: Atribua 1 ponto se o sujeito gerar 11 palavras ou mais em 60 segundos. Grave a resposta do sujeito no espaço ou ao lado.

9 . Abstração

Aplicação: O examinador pede ao sujeito que explique o que cada par de palavras tem em comum, começando com o exemplo: “Diga-me em que uma laranja e uma banana são parecidas”. Se o sujeito responde de maneira concreta, então somente diga uma vez adicional: “Me diga de outra forma em que estes 2 itens são parecidos”. Se o sujeito não der a resposta apropriada (fruta), diga, “sim, e elas são ambas frutas” não dê nenhuma outra instrução ou esclarecimento.

Após o ensaio, diga : “Agora me diga em que um trem e uma bicicleta são parecidos”. Após a resposta, aplique a segunda tentativa dizendo : “Agora me diga em que uma régua e um relógio são parecidos”. Não dê nenhuma instrução adicional ou dica. Pontuação: Somente os últimos pares de itens são pontuados . Dê 1 ponto para cada par de itens corretamente respondidos. As seguintes respostas são aceitas; trem- bicicleta=meios de transporte, meios de viajar, você viaja em ambos; régua- relógio=instrumentos de medida, usados para medir. As seguintes respostas não são aceitas: trem-bicicleta=eles têm rodas; régua-relógio=eles têm números.

10 . Evocação Tardia

Aplicação: O examinador dá as seguintes instruções: “Anteriormente eu li algumas palavras para você, as quais eu pedi que você se lembrasse. Me diga quantas dessas palavras você pode lembrar.” Faça uma marca (✓) para cada uma das palavras lembradas corretamente espontaneamente sem nenhuma pista, no espaço alocado. Pontuação: Atribua 1 ponto para cada palavra lembrada livremente sem nenhuma pista.

Opcional

Após a tentativa de evocação livre, dê dicas para o sujeito com a lista de categoria semântica abaixo para qualquer palavra não lembrada. Faça uma marca (✓) no espaço alocado. Se o sujeito lembrar da palavra com a ajuda da categoria ou da pista de múltipla escolha, dê dica para todas as palavras não lembradas dessa maneira. Se o sujeito não lembrar da palavra após a pista da categoria, dê a ele a tentativa de múltipla escolha, usando a seguinte instrução como exemplo, “Qual das seguintes palavras você acha que era, nariz, rosto ou mão?”

Use a seguinte categoria e/ou pista de múltipla escolha para cada palavra, quando apropriado:

ROSTO pista de categoria: parte do corpo VELUDO pista de categoria: tipo de tecido IGREJA pista de categoria: tipo de construção MARGARIDA pista de categoria: tipo de flor VERMELHO pista de categoria: uma cor

múltipla escolha: nariz, rosto, mão múltipla escolha: jeans, algodão, veludo múltipla escolha: igreja, escola, hospital múltipla escolha: rosa, margarida, tulipa múltipla escolha: vermelho, azul, verde

Pontuação: Não são atribuídos pontos para palavras lembradas com pista. A pista é usada somente como proposta para informação clínica e pode dar ao avaliador do teste informação adicional sobre o tipo de distúrbio de memória. Para déficits de memória com falha de resgate, o desempenho pode ser melhorado com a pista. Para déficits de memória com falha de registro, o desempenho não melhora com a pista.

11 . Orientação

Aplicação: O examinador dá as seguintes instruções: “Diga-me a data de hoje”. Se o sujeito não der a resposta correta, então diga imediatamente: “Me diga [o ano, mês, data exata e o dia da semana]”. Então diga: “Agora me diga o nome deste lugar e em que cidade fica”.

Pontuação: Atribua 1 ponto para cada item corretamente respondido. O sujeito deve dizer a data e local exatos (nome do hospital, setor, consultório). Não são atribuídos pontos se o sujeito comete erro de um dia para outro dia e a data.

Resultado Total: some todos os resultados listados à margem direita. Adicione 1 ponto para o indivíduo que possui 12 anos de escolaridade formal ou menos para um máximo possível de 30 pontos. O resultado total final de 26 ou acima é considerado normal.

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)		Nome: _____		Data de nascimento: ____/____/____																					
Versão Experimental Brasileira		Escolaridade: _____		Data de avaliação: ____/____/____																					
		Sexo: _____		Idade: _____																					
VISUOESPACIAL / EXECUTIVA						Copiar o cubo ☐		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos) ☐		Pontos Contorno ☐ Números ☐ Ponteiros ☐ ___/5															
NOMEAÇÃO								☐ ☐ ☐ ___/3																	
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rosto</th> <th>Veludo</th> <th>Igreja</th> <th>Margarida</th> <th>Vermelho</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	1ª tentativa						2ª tentativa						Sem Pontuação	
	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																				
1ª tentativa																									
2ª tentativa																									
ATENÇÃO		Leia a sequência de números (1 número por segundo).		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta ☐ 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta ☐ 7 4 2		___/2																			
		Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.		☐ F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B		___/1																			
		Subtração de 7 começando pelo 100 ☐ 93 ☐ 86 ☐ 79 ☐ 72 ☐ 65 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto		___/3																					
LINGUAGEM		Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. ☐		O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala. ☐		___/2																			
		Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). ☐ _____ (N ≥ 11 palavras)		___/1																					
ABSTRAÇÃO		Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta ☐ trem - bicicleta ☐ relógio - régua		___/2																					
EVOCAÇÃO TARDIA		Deve recordar as palavras SEM PISTAS		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rosto</th> <th>Veludo</th> <th>Igreja</th> <th>Margarida</th> <th>Vermelho</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </tbody> </table>			Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho		☐	☐	☐	☐	☐	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS		___/5					
	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																				
	☐	☐	☐	☐	☐																				
OPCIONAL		Pista de categoria ☐ Pista de múltipla escolha ☐																							
ORIENTAÇÃO		☐ Dia do mês ☐ Mês ☐ Ano ☐ Dia da semana ☐ Lugar ☐ Cidade		___/6																					
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)		TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade ___/30																							

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Goujon C, Lefaucheur JP. Comparison of "standard" and "navigated" procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin*. 2010 Mar;40(1):27-36.
2. Alberici A, Bonato C, Calabria M, Agosti C, Zanetti O, Miniussi C, Padovani A, Rossini PM, Borroni B. The contribution of TMS to frontotemporal dementia variants. *Acta Neurol Scand*. 2008 Oct;118(4):275-80.
3. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270-9. Epub 2011 Apr 21.
4. Almeida OP, Almeida SA. Confiabilidade da versão brasileira da escala de depressão em geriatria (GDS) versão reduzida. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57: 421-6.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). Fourth ed. Washington (DC): American Psychiatric Association 1994;p.143-7.
6. Barker AT, Jalinous R & Freeston I. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*. 1985;1106-1107.
7. Becker RE, Greig NH. Alzheimer's disease drug development in 2008 and beyond: problems and opportunities. *Curr Alzheimer Res*. 2008 Aug;5(4):346-57.
8. Belleville S, Gilbert B, Fontaine F, Gagnon L, Ménard E, Gauthier S. Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults: evidence from a cognitive intervention program. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(5-6):486-99. Epub 2006 Oct 16.
9. Beltrão KI, Camarano AA, Kanso S. Dinâmica populacional brasileira na virada do século XX: texto para discussão no. 1034. Rio de Janeiro: IPEA; 2004.
10. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*. 2002;59(2):198-205.
11. Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Shorer R, Peretz R, Khaigrekht M, Marton RG, Rabey JM. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *J Neural Transm*. 2011 Mar;118(3):463-71. Epub 2011 Jan 19.
12. Berr C, Akbaraly TN, Nourashemi F, Andrieu S. Epidemiology of dementia. *Press Med*. 2007 Oct;36(10 Pt 2):1431-41. Epub 2007 Jun 8.
13. Boggio PS, Fregni F, Rigonatti SP, Marcolin MA, Silva MTA. Transcranial magnetic stimulation in neuropsychology: new horizons for brain research. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(1):44-49.

14. Boyle PA, Wilson RS, Aggarwal NT, Tang Y, Bennett DA. Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology*. 2006;67(3):441-5.
15. Bruscoli M, Loestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr*. 2004; 16(2):128-40.
16. Budson AE, Price BH. Memory dysfunction. *N Engl J Med*. 2005;352:692-9.
17. Czéh B, Welt T, Fischer AK, Erhardt M, Schmitt W, Mueller MB, Toschi N, Fuchs E, Keck ME. Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation: effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*. 2002;52:1057-65.
18. Charchat-Fichman H, Caramelli P, Sameshima K, Nitrini R. Decline of cognitive capacity during aging. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(12):79-82.
19. Chertkow H, Massoud F, Nasreddine Z, Belleville S, Joannette Y, Bocti C, Drolet V, Kirk J, Freedman M, Bergman H. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *CMAJ*. 2008 May 6;178(10):1273-85.
20. Collie A, Maruff P. The neuropsychology of preclinical Alzheimer's Disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience and Behavioral Reviews*. 2000;24:365-74.
21. Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Geroldi C, Zanetti O, Rossini PM, Miniussi C. Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2006 Nov;63(11):1602-4.
22. Crook T, Bartus RT, Ferris SH et al. Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: Report of a National Institute of Mental Health work group. *Dev Neuropsychol*. 1986;2: 261-276.
23. CSHA. The incidence of dementia in Canada: the Canadian Study of Health and Aging Working Group. *Neurology*. 2005;66-73.
24. Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, Albert M. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized Clinical information. *Arch Neurol*. 2000;57(5):675-80. Comment in: *Arch Neurol*. 2000;57(5):643-4.
25. Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Pascual-Leone A. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*. 2012 Jun 28. <http://dxdoi.org/10.1016/j.neuropharma.2012.06.020>
26. de Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012 Jun;27(6):592-600. doi: 10.1002/gps.2758. Epub 2011 Jul 21.
27. Del Ben CM, Zuardi AW, Vilela JAA, Crippa JAS. Entrevista estruturada para o diagnóstico de transtornos do eixo I do DSM-IV (SCID-I/Versão Clínica). Tradução e adaptação. Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo; 1998.
28. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision, 4th Ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.

29. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha GA, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, de Souza LC, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1118-27.
30. Dunn N, Holmes C, Mullee M. Does lithium therapy protect against the onset of dementia? *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2005;19(1):20-22
31. Ebly EM, Hogan DB, Parhad IM. Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol*. 1995;52:612-619.
32. Eisenegger C, Treyer V, Fehr E, Knoch D. Time-course of "off-line" prefrontal rTMS effects — a PET study. *NeuroImage*. 2008;42:379-384.
33. Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB. The preclinical phase of Alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol*. 2000;57(6):808-13.
34. Etgen T, Sander D, Bickel H, Förstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Deutsch Arztebl Int*. 2011 Nov;108(44):743-50. Epub 2011 Nov 4.
35. Ewers M, Walsh C, Trojanowski JQ, Shaw LM, Petersen RC, Jack CR Jr, Feldman HH, Bokde AL, Alexander GE, Scheltens P, Vellas B, Dubois B, Weiner M, Hampel H; North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiol Aging*. 2012 Jul;33(7):1203-1214.e2. Epub 2010 Dec 14.
36. Féart C, Samieri C, Rondeau V, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*. 2009;302:638-48.
37. Féart C, Samieri C, Barberger-Gateau P. Mediterranean diet and cognitive function in older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Jan;13(1):14-8.
38. Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, Mrakic-Sposta S, Vergari M, Marceglia S, Cogiamanian F, Barbieri S, Scarpini E, Priori A. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology* 2008. Aug 12;71(7):493-8. Epub 2008 Jun 4.
39. Felgueiras PER. *A excitabilidade da matéria branca na estimulação magnética transcraniana: um estudo de simulação* (dissertação). Lisboa: Faculdade de Ciências, Instituto de Biofísica e Engenharia Médica, Universidade de Lisboa; 2006.
40. Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A, Glover S. The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10:20-25.
41. Finocchiaro C, Maimone M, Brighina F, Piccoli T, Giglia G, Fierro B. A case study of Primary Progressive Aphasia: improvement on verbs after rTMS treatment. *Neurocase*. 2006 Dec;12(6):317-21.
42. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical Interview for DSM-IV, clinical version. New York: American Psychiatric Press; 1994.

43. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Willian JBW. Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I disorders – Research version – Non-patient Edition (SCID-I/NP). New York: Biometrics Research Department. 2002.
44. Fisk JD, Merry HR, Rockwood K. Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment. *Neurology*. 2003;61:1179–84.
45. Floel A, Cohen LG. Contribution of noninvasive cortical stimulation to the study of memory functions. *Brain Res Rev*. 2007 Feb;53(2):250-9. Epub 2006 Oct 4.
46. Floyd M, Scogin F. Effects of memory training on the subjective memory functioning and mental health of older adults: a meta-analysis. *Psychol Aging* 1997. Mar;12(1):150-61.
47. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. Mini-Mental State: A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-198.
48. Forlenza OV, Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL and Gattaz WF. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *BJP*. 2011;198:351-356.
49. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Bermanpohl F, Antal A, Feredoes E, Marcolin MA, Rigonatti SP, Silva MT, Paulus W, Pascual-Leone A. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*. 2005. Sep;166(1):23-30. Epub 2005 Jul 6.
50. Gallassi R, Bisulli A, Oppi F, Poda R, Di Felice C. Subjective cognitive complaints, neuropsychological performance, affective and behavioural symptoms in non-demented patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008. Jan; 23(1):95-101.
51. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B. Mild cognitive impairment. International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. *Lancet* 2006. Apr 15; 367(9518):1262-70.
52. George MS, Padberg F, Schlaepfer TE, O'Reardon JP, Fitzgerald PB, Franz CP, Nahas ZH, Marcolin MA. Controversy: Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation shows efficacy in treating psychiatric diseases (depression, mania, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, panic, posttraumatic stress disorder). *Brain Stimulation* 2009 2, 14–21.
53. Glodzik-Sobanska L, Reisberg B, De Santi S, Bab JS, Pirraglia E, Rich KE, et al. Subjective memory complaints: presence, severity and future outcome in normal older subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:177– 84.
54. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997; 349: 1793–6.
55. Gurland BJ, Dean LL, Copeland J et al. Criteria for the diagnosis of dementia in the community elderly. *Gerontologist* 1982;22:180–186.
56. Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive

- transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm.* 2010 Jan;117(1):105-22.
57. Hachinsky VV, Iliff ID, Zihkla E, et al. Cerebral Blood Flow in Dementia. *Arch Neurol* 1975; 32: 632-637.
 58. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-5.
 59. Hamilton M. A Rating Scale for Depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
 60. Hamilton R, Messing S, Chatterjee A. Rethinking the thinking cap: ethics of neural enhancement using noninvasive brain stimulation. *Neurology* 2011 Jan 11;76(2):187-93.
 61. Herbsman T, Avery D, Ramsey D, Holtzheimer P, Wadjik C, Hardaway F, Haynor D, George MS, Nahas Z. More lateral and anterior prefrontal coil location is associated with better repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response. *Biol Psychiatry.* 2009 Sep 1;66(5):509-15.
 62. Herwig U, Schönfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP, von Tiesenhäusen C, Thielscher A, Walter H, Spitzer M. The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res.* 2001 Nov 30;108(2):123-31.
 63. Hindmarch I, Lehfeld H, De Jongh P, Erzigkeit H. The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 1998;9(SUPPL. 2):20–26. doi: 10.1159/000051195.
 64. Hoy KE, Segrave RA, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Investigating the relationship between cognitive change and antidepressant response following rTMS: a large scale retrospective study. *Brain Stimul.* 2011 Sep 22. [Epub ahead of print].
 65. Hubbard EJ, Santini V, Blankevoort CG, Volkers KM, Barrup MS, Byerly L, Chaisson C, Jefferson AL, Kaplan E, Green RC, Stern RA. Clock drawing performance in cognitively normal elderly. *Arch Clin Neuropsychol.* 2008 May;23(3):295-327. Epub 2008 Feb 19.
 66. Hughes CP, Berg L, Danziger WL et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566–572.
 67. Jahanshahi M, Rothwell Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field. *J. Exp Brain Res.* 2000 Mar;131(1):1-9. Review.
 68. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* 1987;76:465-479.
 69. Jorm AF, Korten AE. Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. *Br J Psychiatry* 1988; 152:209-13.
 70. Kalbe E, Schlegel M, Sack AT, Nowak DA, Dafotakis M, Bangard C, Brand M, Shamay-Tsoory S, Onur OA, Kessler J. Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex.* 2010 Jun;46(6):769-80. Epub 2009 Jul 29.
 71. Keck ME. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects in vitro and in animal models. In: Marcolin MA, Padberg F, editors. Transcranial Brain Stimulation for Treatment of Psychiatric Disorders. Advances in biological psychiatry. Ebert D, Ebmeier KP, Gattaz WF, Kaschka WP, editors. São Paulo, Munich: Karger; 2007. v.23, p.18-34.

72. Kessing LV, Sønderga L, Julie Lyng Forman JL, Andersen PK. Lithium Treatment and Risk of Dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(11):1331-35.
73. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Sep 3;300(9):1027-37. Erratum in: *JAMA* 2009. Jan 21;301(3):276.
74. Lisanby SH, David Gutman, Lubner B, Schroeder C, Sackeim HA. Sham TMS: Intracerebral Measurement of the Induced Electrical Field and the Induction of Motor-Evoked Potentials. *Biol Psychiatry*. 2001;49:460-463.
75. Lisanby SH, Lubner B, Perera T, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: application in basic neuroscience and neuropsychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2000 Sep;3(3):259-273.
76. Loo CK, Taylor JL, Ganderia SC, McDermont BN, Mitchell PB, Sachdev PS. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? *Biol Psychiatry*. 2000. Feb 15;47(4):325-31.
77. Manenti R, Cotelli M, Miniussi C. Successful physiological aging and episodic memory: a brain stimulation study. *Behav Brain Res*. 2011. Jan 1;216(1):153-8.
78. Marcolin MA (Org.); Padberg F (Org.). *Transcranial Brain Stimulation for Treatment of Psychiatric Disorders*. 1a. ed. Basel: Karger AG, 2007. v.1. 230 pp.
79. Massoud F, Belleville S, Bergman H, Kirk J, Chertcow H, Nasreddine Z, Joanette Y, Freedman M. Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: Part B, therapy. *Alzheimers Dement*. 2007. Oct;3(4):283-91. Epub 2007 Sep 21.
80. McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. and Stadlan, E. M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939-944.
81. Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1992;85:17-21.
82. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Hachinski VC, Mölsä PK, Gustafson L, Brun A, Fischer P, Erkinjuntti T, Rosen W, Paik MC, Tatemichi TK. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology*. 1997 Oct;49(4):1096-105.
83. Morris JC, Edland S, Clark C et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43:2457-2465.
84. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD): Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989;39:1159-1165.

85. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-2414.
86. Mowszowski L, Batchelor J, Naismith SL. Early intervention for cognitive decline: can cognitive training be used as a selective prevention technique? *Int Psychogeriatr*. 2010 Jun;22(4):537-48. Epub 2010. Feb 22.
87. Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Keck ME. Long term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystikinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23:205-215.
88. Nahas Z, Li X, Kozel FA, Mirzki D, Memon M, Miller K, Yamanaka K, Anderson B, Chae JH, Bohning DE, Mintzer J, George MS. Safety and benefits of distance-adjusted prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients 55-75 years of age: a pilot study. *Depress Anxiety*. 2004;19(4):249-56. *Erratum in*: Daro FR, Bellini, BB, Nahas ZH, Bohning DE, George MS, Marcolin MA. *Depress Anxiety*. 2010;27(1):90. Dosage error in article text.
89. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9.
90. Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2007;190:359-360.
91. Organização Pan-Americana da Saúde. *Informe de situação e tendências: demografia e saúde/Rede Interagencial de Informações para Saúde*. Brasília: OPAS; 2009.
92. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, Hampel H, Moller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res*. 1999;88:163-171.
93. Palmer K, Fratiglioni L, Winblad B. What is mild cognitive impairment? Variations in definitions and evolution of nondemented persons with cognitive impairment. *Acta Neurol Scand*. 2003;179:14-20.
94. Palmer K, Wang HX, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry*. 2002. Mar;159(3):436-42.
95. Pang WY, Lotufo Neto L, Soares CMSM. Entrevista clínica estruturada para transtorno do eixo I do DSM – IV. Núcleo de Epidemiologia Psiquiátrica, Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005.
96. Panza F, Solfrizzi V, Mastroianni F, Nardó GA, Cigliola F, Capurso A. Source. A rehabilitation program for mild memory impairments. *Arch Gerontol Geriatr*. 1996;22 Suppl 1:51-5.
97. Pascual-Leone A, Bartres-Faz D, Keenan JP. Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1999. Jul 29;354(1387):1229-38. Review.

98. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993. Apr;89(2):120-30.
99. Peters R. The prevention of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009. May;24(5):452-8. Review.
100. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303-8.
101. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M et al. Practice parameter: Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56:1133–1142.
102. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183-84.
103. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005. Jun 9;352(23):2379-88. Epub 2005 Apr 13.
104. Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr*. 2008;13(1):45-53.
105. Ramos LR, Veras RP, Kalache A. Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. *Rev Saúde Publ*. 1987;21:211-224.
106. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ et al. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139:1136–1139.
107. Reisberg B, Ferris SH, Kluger A, Franssen E, Wegiel J, de Leon MJ. Mild cognitive impairment (MCI): a historical perspective. *Int Psychogeriatr*. 2008. Feb;20(1):18-31. Epub 2007 Nov 22.
108. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*. 2001. Jan 9;56(1):37-42.
109. Reitan RM. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept. Mot Skills*. 1958;8:271-276.
110. Robertson EM, Théoret H, Pascual-Leone A. Studies in cognition: the problems solved and created by transcranial magnetic stimulation. *J Cogn Neurosci*. 2003. Oct 1;15(7):948-60.
111. Ruonen J, Ilmoniemi RJ. Physical principles for transcranial magnetic stimulation. In: Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK (Eds.). *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. Oxford University Press, New York, 2002, pp. 18-29.
112. Rusjan PM, Barr MS, Farzan F, Arenovich T, Maller JJ, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation. *Hum Brain Mapp*. 2010. Nov;31(11):1643-52.

113. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2009;66:216–25.
114. Sparing R, Mottaghy FM. Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS) - From insights into human memory to therapy of its dysfunction. *Methods*. 2008;(44):329–337.
115. Schönfeldt-Lecuona C, Lefaucheur JP, Cardenas-Morales L, Wolf RC, Kammer T, Herwig U. The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression. *Neurophysiol Clin*. 2010 Mar;40(1):37–43. Epub 2009 Jul 16.
116. Serruya MD, Kahana M. Techniques and devices to restore cognition. *Behavioural Brain Research*. 2008;192:149–165.
117. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric depression scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol*. 1986;5:165–73.
118. Smith G, Ivnik RJ, Petersen RC, Malec JF, Kokmen E, Tangalos E. Age-associated memory impairment diagnoses: problems of reliability and concerns for terminology. *Psychol Aging*. 1991;6:551–8.
119. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Macchi C. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2011 Jan;269(1):107–17. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x. Epub 2010 Sep 10.
120. Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Clemente IC, Molinuevo JL, Bargalló N, Sánchez-Aldeguer J, Bosch B, Falcón C, Valls-Solé J. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on brain function and cognition among elders with memory dysfunction. A randomized sham-controlled study. *Cereb Cortex*. 2006. Oct;16(10):1487–93.
121. Solfrizzi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Santamato A, Ranieri M, Fiore P, Capurso A, Panza F. Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes. *Expert Rev Neurother*. 2008. Jan;8(1):133–58.
122. Sparing R, Mottaghy FM. Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS) - From insights into human memory to therapy of its dysfunction. *Methods*. 2008. Apr;44(4):329–37. Review.
123. Stephan BC, Matthews FE, McKeith IG, Bond J, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Early cognitive change in the general population: how do different definitions work? *J Am Geriatr Soc*. 2007. Oct;55(10):1534–40.
124. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM et al. Clock Drawing in Alzheimer's Disease. A Novel Measure of Disease Severity. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37:725–729.
125. Thal LJ, Ferris SH, Kirby L, Block GA, Lines CR, Yuen E, Assaid C, Nessly ML, Norman BA, Baranak CC, Reines S. A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology*. 2005. Jun;30(6):1204–15.
126. The National Institute on Aging and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's

- Disease. Consensus Recommendations for the Postmortem Diagnosis of Alzheimer's Disease: *Neurobiol Aging*. 1997; S1–S2.
127. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol*. 1999 Feb;14(2):167-77.
 128. Trenerry MR, Crosson B, DeBoe J, Leber WR. *The Stroop Neuropsychological Screening Test*. Odessa: Psychological Assessment Resources, 1989.
 129. Veras RP. Brazil is getting older: demographic changes and epidemiological challenges. *Rev Saude Publica*. 1991 Dec;25(6):476-88
 130. Verhaeghen P, Marcoen A, Goossens L. Improving memory performance in the aged through mnemonic training: a meta-analytic study. *Psychol Aging*. 1992. Jun;7(2):242-51.
 131. Walsh V, Pascual-Leone A. *Transcranial magnetic stimulation: a neurochronometrics of mind*. London: "A Bradford Book";2003.
 132. Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby SH, editors. *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford: Oxford University Press;2008.
 133. Wassermann EM, Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Toro C, Cohen LG, Hallett M. Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993. Dec;89(6):424-33.
 134. Wechsler DI. *Examiner's Manual: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. Psychological Corporation, New York, 1981.
 135. Wilson B, Cockburn J, Baddeley A, Hiorns R. The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1989. Dec;11(6):855-70.
 136. World Health Organization. *International Classification of Diseases and Related Health Problems*. Tenth Revision. Geneva, Switzerland: WHO; 1992.
 137. Yassuda MS, Flaks MK, Viola LF, Pereira FS, Memória CM, Nunes PV, Forlenza OV. Psychometric characteristics of the Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) as an early detection instrument for dementia and mild cognitive impairment in Brazil. *Int Psychogeriatr* 2010. Sep;22(6):1003-11. Epub 2010 Jul 2. Erratum in: *Int Psychogeriatr* 2010 Dec;22(8):1362.
 138. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiat Res*. 1983;17(1):37-49.
 139. Ziemann U, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *Journal of Neuroscience*. 1998;18,7000-07.