

Impacto da estimulação encefálica profunda na cognição de pacientes com Alzheimer

Impact of deep brain stimulation on cognition in Alzheimer's patients

Impacto de la estimulación encefálica profunda en la cognición en pacientes con Alzheimer

Recebido: 11/08/2024 | Revisado: 17/08/2024 | Aceitado: 18/08/2024 | Publicado: 22/08/2024

Lavinia Pessoa de Melo Albuquerque Cavalcanti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9774-5708>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: cavalcantilavinia@gmail.com

Letícia Bezerra de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9703-145X>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: leticiabezdealmeida@gmail.com

Maria Eduarda Notaro Cavalcanti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7887-9666>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: dudanotaro@hotmail.com

Maria Júlia Tenório Oliveira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5170-3142>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: mariajuliatenorio9@gmail.com

Roberta Gomes Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9998-469X>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: robertagomesbarros@hotmail.com

Wagner Gonçalves Horta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-8656>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: wagner.horta@unicap.br

Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem progressiva e crônica, caracterizada pela destruição de neurônios colinérgicos, sendo uma das principais causas de demência no mundo. A estimulação encefálica profunda (EEP) é eficaz no tratamento de sintomas e características de vários distúrbios, incluindo doença de Parkinson, tremor essencial, distonia, epilepsia e transtorno obsessivo-compulsivo, e atualmente está sendo explorada para uso em outros distúrbios, incluindo doença de Alzheimer, obesidade, anorexia nervosa, entre outros. Além de alterar os circuitos locais e em toda a rede, há evidências crescentes de que a EEP também pode ter efeitos neuroprotetores. O presente trabalho está constituído sob a formatação de uma Revisão Sistemática, a qual é utilizada como uma ferramenta para resumir, avaliar e comunicar os resultados e as implicações de uma grande quantidade de pesquisas e informações. Os resultados promissores de alguns estudos destacam a necessidade urgente da realização de ECRs em maior escala com amostras maiores e parâmetros de estimulação mais padronizados para entender se a EEP pode se tornar um tratamento inovador para a DA. Este estudo tem como objetivo descrever a ocorrência de casos em que a EEP, em pacientes com Alzheimer, gerou um impacto na cognição social e na qualidade de vida deste grupo populacional.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Estimulação encefálica profunda; Cognição social.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a progressive and chronic disorder, characterized by the destruction of cholinergic neurons, and is one of the main causes of dementia in the world. Deep brain stimulation (DBS) is effective in treating symptoms and features of various disorders, including Parkinson's disease, essential tremor, dystonia, epilepsy, and obsessive-compulsive disorder, and is currently being explored for use in other disorders, including Alzheimer's disease, obesity, anorexia nervosa, among others. In addition to altering local and network-wide circuitry, there is growing evidence that DBS may also have neuroprotective effects. The present work is constituted under the format of a Systematic Review, which is used as a tool to summarize, evaluate and communicate the results and implications of a large amount of research and information. The promising results of some studies highlight the urgent need for larger-scale RCTs with larger sample sizes and more standardized stimulation parameters to understand whether PES can become an innovative treatment for AD. This study aims to describe the occurrence of cases in which DBS, in patients with Alzheimer's, had an impact on the social cognition and quality of life of this population group.

Keywords: Alzheimer disease; Deep brain stimulation; Social cognition.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno progresivo y crónico, caracterizado por la destrucción de las neuronas colinérgicas, y es una de las principales causas de demencia en el mundo. La estimulación encefálica profunda (EEP) es eficaz en el tratamiento de los síntomas y características de diversos trastornos, como la enfermedad de Parkinson, el temblor esencial, la distonía, la epilepsia y el trastorno obsesivo-compulsivo, y actualmente se está explorando su uso en otros trastornos, como la enfermedad de Alzheimer, la obesidad y la anorexia nerviosa, entre otros. Además de alterar los circuitos locales y de toda la red, cada vez hay más pruebas de que la EEP también puede tener efectos neuroprotectores. El presente trabajo se constituye bajo el formato de Revisión Sistemática, la cual se utiliza como herramienta para resumir, evaluar y comunicar los resultados e implicaciones de una gran cantidad de investigación e información. Los resultados prometedores de algunos estudios ponen de relieve la necesidad urgente de ECA a mayor escala con tamaños de muestra más grandes y parámetros de estimulación más estandarizados para comprender si el SPE puede convertirse en un tratamiento innovador para la EA. Este estudio tiene como objetivo describir la aparición de casos en los que la EEP, en pacientes con Alzheimer, tuvo impacto en la cognición social y la calidad de vida de este grupo poblacional.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer; Estimulación encefálica profunda; Cognición social.

1. Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem progressiva e crônica, caracterizada pela destruição de neurônios colinérgicos, sendo uma das principais causas de demência no mundo (Holtzman et al., 2011). As manifestações típicas da DA amnésica, em oposição à DA não amnésica, são a perda progressiva da memória episódica e da função cognitiva, seguido por deficiência de linguagem e habilidades visuoespaciais acompanhadas também à distúrbios comportamentais, como depressão, apatia e agressividade (Bateman et al., 2012).

A patogênese da DA envolve o acúmulo de placas beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares de tau, que tem sido hipotetizado para estar impulsionando a progressão da doença. Além disso, a hipótese colinérgica postula a perda de neurônios colinérgicos no prosencéfalo basal, resultando em uma redução dos níveis de acetilcolina no cérebro, contribuindo para os déficits cognitivos e de memória observados na DA (Falco et al., 2016).

Evidências sugerem que estruturas localizadas no lobo temporal medial (MTL), como hipocampo, córtices parahipocámpais e amígdala, sofrem atrofia severa com a progressão da DA (Ledig et al., 2018). Essas alterações mostram-se ligadas à gravidade do comprometimento cognitivo e à conversão de comprometimento cognitivo leve para DA (Yi et al., 2016). Além disso, a morte celular neuronal e a atrofia no núcleo basal colinérgico de Meynert (NBM) estão associadas ao comprometimento cognitivo em pacientes com DA (Luo et al., 2021).

A idade é o fator de risco mais relevante no desenvolvimento dessa doença, apresentando uma prevalência de 10% em indivíduos acima de 65 anos, a qual aumenta para 40% naqueles com mais de 80 anos (Neto, 2017).

O diagnóstico anatomopatológico da DA baseia-se no achado de atrofia cortical, em especial do hipocampo e das regiões parietais e frontais (áreas associativas), com acentuada perda neuronal, e presença de placas neuríticas (extracelulares) e emaranhados neurofibrilares (intra-neuronais). Estes últimos são os marcadores histopatológicos da DA, com base nos quais se estabelece o seu diagnóstico definitivo. Formam-se inicialmente no sistema límbico (hipocampo e córtex entorrinal), progredindo para o córtex de associação, núcleos subcorticais e finalmente estruturas do tronco encefálico. Outros achados neuropatológicos incluem a perda neuronal nas camadas piramidais do córtex cerebral e degeneração sináptica que afeta estruturas límbicas e corticais associativas, iniciando-se pelo hipocampo, com relativa preservação das áreas primárias (motora, somatossensitiva e visual) (Frota et al., 2022).

A DA, por sua sintomatologia, compromete a qualidade de vida (QV) e autonomia da pessoa idosa, a qual passa a necessitar de cuidados singularizados e, algumas vezes, intensivos, o que conduz à necessidade de alguém para apoiá-la (Marques et al., 2016). Nesse contexto, o cuidador torna-se fundamental no auxílio às Atividades Básicas de Vida Diária (AVD) e Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD), relacionadas à alimentação, higiene, controle da medicação,

administração financeira, entre outras. Frequentemente, o cuidado à pessoa idosa é realizado no domicílio, por um familiar (Bauab & Emmel, 2014).

Esse conjunto de fatores, levou ao desenvolvimento de inibidores da acetilcolinesterase (por exemplo, donepezil), que oferecem melhora modesta para alguns pacientes; no entanto, eles demonstraram ter uma baixa relação benefício/risco (Moreta et al., 2021). Como as farmacoterapias atuais para DA podem fornecer apenas um manejo sintomático modesto, as terapias intervencionistas, por exemplo, a estimulação encefálica profunda (EEP) merecem maior consideração e investigação como um tratamento adjuvante para DA (Forlenza, 2005).

Atualmente, a DA permanece incurável, e a busca por novos agentes terapêuticos tem sido, até o momento, tremendamente insatisfatória (Silva et al., 2019). Isso pode ser em parte devido ao fato de que a patogênese da DA ainda não está clara. Além de sua natureza neurodegenerativa, a DA pode ser vista como um "distúrbio do circuito neural" por causa de seus impactos em várias conexões corticais e subcorticais, particularmente aquelas envolvidas na cognição e memória (Segtnan et al., 2019).

A estimulação encefálica profunda (EEP) é eficaz no tratamento de sintomas e características de vários distúrbios, incluindo doença de Parkinson, tremor essencial, distonia, epilepsia e transtorno obsessivo-compulsivo, e atualmente está sendo explorada para uso em outros distúrbios, incluindo doença de Alzheimer, obesidade, anorexia nervosa, entre outros. Além de alterar os circuitos locais e em toda a rede, há evidências crescentes de que o EEP também pode ter efeitos neuroprotetores (McKinnon et al., 2019).

Este estudo tem como objetivo descrever a ocorrência de casos em que a EEP, em pacientes com Alzheimer, gerou um impacto na cognição e na qualidade de vida deste grupo populacional.

2. Metodologia

O presente trabalho de caráter qualitativo está constituído sob a formatação de uma Revisão Sistemática, a qual é utilizada como uma ferramenta para resumir, avaliar e comunicar os resultados e as implicações de uma grande quantidade de pesquisas e informações (Sampaio & Mancini, 2007). A partir da pergunta norteadora, "Existem impactos na cognição social e na qualidade de vida de pacientes com Alzheimer, após realização da Estimulação Encefálica Profunda?" foi realizado o seguimento da pesquisa.

Revisão sistemática estruturada segundo as recomendações do protocolo "PRISMA" de 2020 (Page *et al* 2020).

Para a realização do trabalho foi escolhido o tema em questão "Impacto da Estimulação Encefálica Profunda na cognição social e na qualidade de vida de pacientes com Alzheimer", foi tido como estratégias de busca: bases de dados eletrônicos; pesquisa em revistas médicas; listas de referências dos artigos relevantes; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão na busca dos artigos; análise criteriosa dos estudos escolhidos; discussão e interpretação dos dados encontrados e apresentação da revisão com o compilado de estudos selecionados.

As palavras de busca utilizadas na pesquisam foram: ("*Deep brain stimulation in Alzheimer's disease*"). Em detrimento dos critérios de inclusão, foram pesquisados artigos completos, a partir do ano de 2014 até 2024, que contemplaram os idiomas inglês, português e espanhol, Revisões Sistemáticas, Meta-Análises e Ensaio Controlado Randomizado nas bases de dados U. S. National Library of Medicine (PubMed). Em relação aos critérios de exclusão, foram excluídos artigos que não eram completos e gratuitos e artigos que não abordavam ou fugiam do tema em questão.

Ademais, foram analisadas ainda, como fontes de busca: Revista Mundial de neurocirurgia (2024), The New England Journal of Medicine (ago. 2019), a Revista Brasileira de neurocirurgia (2023) e a Revista da Sociedade de Neurocirurgia do Estado de São Paulo (2023).

Outrossim, também é relevante destacar que a análise e a apresentação dos resultados se deram através de uma tabulação de dados dos estudos originais, explorando possíveis fontes de heterogeneidade e, por fim, foi interpretado os resultados.

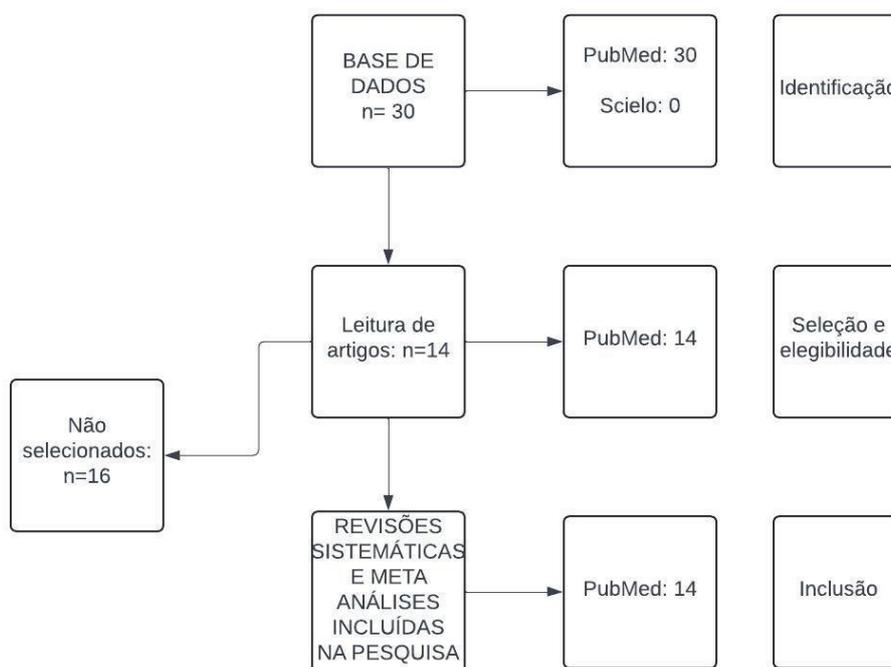
A seleção de artigos foi realizada pelos integrantes do trabalho, sendo que, havendo divergência, a decisão final foi dada pelo orientador, considerando a leitura dos títulos e dos resumos como critérios de elegibilidade para inclusão e exclusão.

3. Resultados

Foram excluídos artigos que apresentavam títulos irrelevantes, informações incompatíveis e textos repetidos, totalizando, assim, 30 pesquisas para leitura na íntegra. Na base de dados SciELO, não foi encontrado nenhum resultado compatível, e, no PubMed, foram incluídos 14 artigos, de acordo com o presente estudo. A seleção da amostra foi descrita na Figura 1.

Além disso, foram incluídas no estudo outras formas de literatura, como revistas. Ao todo, foi possível analisar 3 revistas relacionadas com o tema da pesquisa em questão.

Figura 1 – Fluxograma da Seleção dos Artigos.



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

O Quadro 1, a seguir, apresenta o resultado das filtragens realizadas e, que se constituem no "corpus" da pesquisa, ou seja, o material selecionado para se analisado ou discutido para se desvelar o que se encontra na literatura científica específica sobre o assunto, constituindo-se então em um material que possibilita ao leitor ter mais conhecimento sobre o estado atual dos estudos realizados conforme os critérios de seleção.

Quadro 1 – Informações mais significativas da amostra final e nível de evidência de cada fonte. Recife - PE, 2024.

Autor	Ano da publicação	Impacto do EEP na cognição
Alireza Majdi	2023	A EEP não melhorou a função cognitiva em pacientes com DA.
Wissam Deeb	2019	O desfecho primário do estudo de melhora nas escalas cognitivas foi negativo.
Raffaele Nardone	2015	Foi demonstrado que a EEP do fórnix/hipotálamo e do núcleo basal de Meynert pode melhorar ou pelo menos estabilizar o funcionamento cognitivo na DA.
Francisco A Ponce	2016	Sugere-se uma possível desaceleração do declínio cognitivo em alguns pacientes com DA leve, bem como aumento do metabolismo da glicose nos lobos parietal e temporal após a EEP bilateral do fórnix
Andres M Lozano	2016	A EEP para DA foi segura e associada ao aumento do metabolismo da glicose cerebral. Não houve diferenças nos resultados cognitivos para os participantes como um todo, mas os participantes com idade ≥ 65 anos podem ter obtido benefício enquanto houve possível piora em pacientes com menos de 65 anos com estimulação.
Juan A Barcia	2022	A EEP direcionada no fórnix parece ser um tratamento seguro para pacientes no primeiro estágio da DA e parece contribuir no retardo dos desfechos negativos cognitivos da doença. Os efeitos na cognição parecem ser leves a moderados durante os primeiros meses de estimulação e retornam aos níveis basais após 24 meses, exceto para fluência verbal.
Bryce Picton	2024	A estimulação encefálica profunda tem um potencial teórico de mitigar o declínio cognitivo em pacientes com Alzheimer.
Peilin Huang	2014	O DBS é uma alternativa não medicamentosa promissora para a melhora cognitiva em pacientes com DA.
Raffaele Nardone	2021	Métodos não invasivos de estimulação cerebral, em particular a Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), aumentou o interesse em técnicas neuromodulatórias como potenciais ferramentas terapêuticas para reabilitação cognitiva na DA.
Giulia Remoli	2023	A estimulação encefálica profunda é uma nova tecnologia implementada com objetivo de retardar o declínio cognitivo na DA, porém sua eficácia é incerta.
Cletus Cheyuo	2022	A análise sugere que os pacientes com DA diferem na resposta terapêutica à EEP com base na idade na intervenção. O início da doença, que determina a idade na intervenção, deve ser considerado no desenho de futuros estudos de neuromodulação da DA. Nossa análise de conectividade funcional normativa mostra que a neuromodulação (invasiva e não invasiva) pode melhorar a cognição na DA
Liwu Jiao	2024	Embora ensaios clínicos investigando a eficácia do NBM-DBS possam não demonstrar desfechos tão significativos quanto estudos em modelos animais, o declínio cognitivo tardio associado à DA tem sido observado. Com novos avanços em nossa compreensão de redes neurais e o desenvolvimento de tecnologias de neuromodulação, a neuromodulação baseada no NBM desempenhará um papel transformador no tratamento de doenças neurodegenerativas.
Muhammad Nazmuddin	2021	A EEP no núcleo basal de Meynert foi clinicamente investigada na DA. Contudo, os efeitos clínicos são variáveis. Estudos em animais demonstraram que houve melhora na cognição, aumento da liberação de acetilcolina, melhora do fluxo sanguíneo cerebral, liberação de vários fatores neuroprotetores e aumenta a facilidade da plasticidade dos campos receptivos corticais e subcorticais.
Zahra Jafari	2020	A EEP através de estimulações na banda gama é um método de tratamento potencial na modulação na função da memória em pacientes com DA, contribuindo na melhora da função cognitiva desses indivíduos.

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

4. Discussão

É cada vez mais reconhecido que os processos patológicos envolvidos na doença de Alzheimer (DA) causam disfunção sináptica focal que interrompe regiões cerebrais conectadas para produzir distúrbios generalizados na função de circuitos e redes envolvidos na cognição (Palop & Mucke, 2010).

A ressonância magnética (RM) e a tomografia por emissão de pósitrons têm demonstrado alterações importantes na rede cerebral em doenças neurodegenerativas, incluindo a DA, mas as vias neurofisiológicas subjacentes que conduzem os processos patológicos ainda não são completamente compreendidas. Várias técnicas neurofisiológicas, incluindo eletroencefalografia (EEG), potenciais evocados e relacionados a eventos (EP/ERP), magnetoencefalografia (MEG) e estimulação magnética transcraniana (EMT), podem fornecer informações precisas sobre o envelhecimento cerebral normal e anormal, facilitando a análise não invasiva da conectividade córtico-cortical, bem como a sincronização neuronal do disparo e a coerência das oscilações rítmicas em diferentes frequências. A EMT pode revelar alterações locais de excitabilidade nos circuitos motores corticais e transcorticais, enquanto o EEG e o MEG são capazes de revelar sincronização neural cortical e conectividade com excelente resolução temporal e espacial. Essas novas abordagens podem ajudar na detecção de ruptura de rede em doenças neurodegenerativas (Nardone et al., 2021).

Como o maior grupo de neurônios colinérgicos no prosencéfalo basal, o núcleo basal de Meynert (NBM) é uma fonte crucial de eferentes colinérgicos para o neocórtex e desempenha um papel indispensável no suporte de funções cerebrais vitais, como excitação, atenção, codificação multimodal, processamento visual e plasticidade cortical dependente da experiência (Goard & Dan, 2009).

A disfunção do NBM está implicada em múltiplos transtornos neuropsiquiátricos e neurológicos, incluindo doença de Alzheimer (DA), esquizofrenia, doença de Parkinson (DP), demência do corpo de Lewy (DCL) e síndrome de Down (Williams et al., 2013).

A estimulação cerebral profunda (EEP), a forma predominante de neuromodulação invasiva, envolve o implante cirúrgico estereotáxico de um eletrodo em um alvo subcortical profundo específico para a entrega controlada e ajustável de pulsos elétricos para o tratamento de vários distúrbios neurológicos e psiquiátricos, incluindo a DA. Embora os mecanismos da EEP não sejam totalmente compreendidos, tem sido demonstrado que ela ativa ou inibe redes cerebrais específicas, dependendo do local de implantação do eletrodo e dos parâmetros de estimulação (Fox et al., 2014).

A análise sugere que os pacientes com DA diferem na resposta terapêutica à EEP com base na idade na intervenção. O início da doença, que determina a idade na intervenção, deve ser considerado no desenho de futuros estudos de neuromodulação da DA. Nossa análise de conectividade funcional normativa mostra que a neuromodulação (invasiva e não invasiva) pode melhorar a cognição na DA (Cheyuo et al., 2022).

A EEP é uma alternativa não medicamentosa promissora para a melhora cognitiva em pacientes com DA (Huang et al., 2024).

De qualquer forma, juntamente com uma profunda compreensão dos mecanismos compensatórios, a possibilidade emergente de influenciar a excitabilidade cortical por meio de técnicas não invasivas de estimulação cerebral em cérebros saudáveis e patológicos poderia abrir novas e promissoras perspectivas terapêuticas em doenças neurodegenerativas que se apresentam com demência (Nardone et al., 2022).

Não houve diferenças nos resultados cognitivos para os participantes como um todo, mas os participantes com idade \geq 65 anos podem ter obtido benefício enquanto houve possível piora em pacientes com menos de 65 anos com estimulação (Lozano et al., 2016).

Os resultados promissores de alguns estudos destacam a necessidade urgente da realização de ECRs em maior escala com amostras maiores e parâmetros de estimulação mais padronizados para entender se a EEP pode se tornar um tratamento inovador para a DA.

5. Conclusão

O impacto do DBS na cognição de pacientes com Alzheimer trouxe resultados promissores em grande parte das referências analisadas.

Entretanto, as inconsistências e a heterogeneidade das publicações analisadas nesta revisão sistemática mostram-se que para melhor determinar se a DBS é útil no tratamento da DA e quais são seus reais impactos são necessários estudos adicionais com tamanhos de amostra maiores e desenhos randomizados, duplo-cegos e controlados por farsa.

Referências

- Barcia, J. A., Vilorio, M. A., Yubero, R., Sanchez-Sanchez-Rojas, L., López, A., Strange, B. A., Cabrera, M., Canuet, L., Gil, P., & Nombela, C. (2022). Directional DBS of the Fornix in Alzheimer's Disease Achieves Long-Term Benefits: A Case Report. *Frontiers in aging neuroscience*, *14*, 809972. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.809972>
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., et al. (2012). Alterações clínicas e de biomarcadores na doença de Alzheimer predominantemente hereditária. *N. Engl. J. Med.* *367*, 795–804. [10.1056/NEJMoA1202753](https://doi.org/10.1056/NEJMoA1202753)
- Baubau, J. P., & Emmel, M. L. G.. (2014). Mudanças no cotidiano de cuidadores de idosos em processo demencial. *Revista Brasileira De Geriatria E Gerontologia*, *17*(2), 339–352. <https://doi.org/10.1590/S1809-98232014000200011>
- Cheyuo, C., Germann, J., Yamamoto, K., Vetkas, A., Loh, A., Sarica, C., Milano, V., Zemmar, A., Flouty, O., Harmsen, I. E., Hodaie, M., Kalia, S. K., Tang-Wai, D., & Lozano, A. M. (2022). Connectomic neuromodulation for Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of invasive and non-invasive techniques. *Translational psychiatry*, *12*(1), 490. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02246-9>
- Deeb, W., Salvato, B., Almeida, L., Foote, K. D., Amaral, R., Germann, J., Rosenberg, P. B., Tang-Wai, D. F., Wolk, D. A., Burke, A. D., Salloway, S., Sabbagh, M. N., Chakravarty, M. M., Smith, G. S., Lyketsos, C. G., Lozano, A. M., & Okun, M. S. (2019). Fornix-Region Deep Brain Stimulation-Induced Memory Flashbacks in Alzheimer's Disease. *The New England journal of medicine*, *381*(8), 783–785. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1905240>
- Falco, A. D., Cukierman, D. S., Hauser-Davis, R. A., & Rey, N. A.. (2016). Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova*, *39*(1), 63–80. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>
- Forlenza, O. V.. (2005). Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Archives of Clinical Psychiatry*, *32*(3), 137–148. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000300006>
- Fox, M. D., Buckner, R. L., Liu, H., Chakravarty, M. M., Lozano, A. M., Pascual-Leone, A. (2014). Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. *Proc Natl Acad Sci.* *111*, E4367–75. <https://doi.org/10.1073/pnas.1405003111>
- Frota, N. A. F., Nitrini, R., Damasceno, B. P., Forlenza, O. V., Dias-Tosta, E., Silva, A. B., et al. (2022). Diagnóstico da doença de Alzheimer: Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, *16*(3 Suppl. 1), 25-39. <https://doi.org/10.1590/1980-57642011DN05030002>
- Goard, M., & Dan, Y. (2009). Basal forebrain activation enhances cortical coding of natural scenes. *Nature neuroscience*, *12*(11), 1444–1449. <https://doi.org/10.1038/nn.2402>
- Holtzman, D. M., John, C. M. & Goate, A. (2011). Alzheimer's disease: The challenge of the second century. *SciTransl Med.* *3*(77):77. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002369>.
- Huang, P., Lin, L., Zhang, J., Cheng, Y., & Pan, X. (2024). Efficacy analysis of three brain stimulation techniques for Alzheimer's disease: a meta-analysis of repeated transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation, and deep brain stimulation. *Expert review of neurotherapeutics*, *24*(1), 117–127. <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2293225>
- Jafari, Z., Kolb, B. E., & Mohajerani, M. H. (2020). Neural oscillations and brain stimulation in Alzheimer's disease. *Progress in neurobiology*, *194*, 101878. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101878>
- Jiao, L., Kang, H., Geng, Y., Liu, X., Wang, M., & Shu, K. (2024). The role of the nucleus basalis of Meynert in neuromodulation therapy: a systematic review from the perspective of neural network oscillations. *Frontiers in aging neuroscience*, *16*, 1376764. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1376764>
- Ledig, C., Schuh, A., Guerrero, R., Heckemann, R. A., e Rueckert, D. (2018). Imagem estrutural cerebral na doença de Alzheimer e comprometimento cognitivo leve: análise de biomarcadores e banco de dados de morfometria compartilhados. *Rep.* *8*, 11258. DOI: 10.1038/s41598-018-29295-9
- Lozano, A. M., Fosdick, L., Chakravarty, M. M., Leoutsakos, J. M., Munro, C., Oh, E., Drake, K. E., Lyman, C. H., Rosenberg, P. B., Anderson, W. S., Tang-Wai, D. F., Pendergrass, J. C., Salloway, S., Asaad, W. F., Ponce, F. A., Burke, A., Sabbagh, M., Wolk, D. A., Baltuch, G., Okun, M. S., & Smith, G. S. (2016). A Phase II Study of Fornix Deep Brain Stimulation in Mild Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *54*(2), 777–787. <https://doi.org/10.3233/JAD-160017>
- Luo, Y., Sun, Y., Tian, X., Zheng, X., Wang, X., Li, W., et al. Estimulação cerebral profunda para a doença de alzheimer: parâmetros de estimulação e potenciais mecanismos de ação. *Neurosci do Envelhecimento*. *13*, 619543. [10.3389/fnagi.2021.619543](https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.619543)
- Majdi, A., Deng, Z., Sadigh-Eteghad, S., De Vloot, P., Nuttin, B., & Mc Laughlin, M. (2023). Deep brain stimulation for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in neuroscience*, *17*, 1154180. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1154180>

- Marques, Y., Casarin, F., Huppel, B., Maziero, B., Gehlen, M., & Ilha, S. (2022). Doença de Alzheimer na pessoa idosa/família: potencialidades, fragilidades e estratégias. *Cogitare Enfermagem*, 27. Recuperado de <https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/80169>
- McKinnon, C., Gros, P., Lee, D. J., Hamani, C., Lozano, A. M., Kalia, L. V., & Kalia, S. K. (2018). Deep brain stimulation: potential for neuroprotection. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 6(1), 174–185. <https://doi.org/10.1002/acn3.682>
- Moreta, M. P., Burgos-Alonso, N., Torrecilla, M., Marco-Contelles, J., & Bruzos-Cidón, C. (2021). Efficacy of Acetylcholinesterase Inhibitors on Cognitive Function in Alzheimer's Disease. Review of Reviews. *Biomedicines*, 9(11), 1689. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111689>
- Nardone, R., Höller, Y., Tezzon, F., Christova, M., Schwenker, K., Golaszewski, S., Trinkka, E., & Brigo, F. (2015). Neurostimulation in Alzheimer's disease: from basic research to clinical applications. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 36(5), 689–700. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2120-6>
- Nardone, R., Sebastianelli, L., Versace, V., Ferrazzoli, D., Saltuari, L., & Trinkka, E. (2021). TMS-EEG Co-Registration in Patients with Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease and Other Dementias: A Systematic Review. *Brain sciences*, 11(3), 303. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030303>
- Nazmuddin, M., Philippens, I. H. C. H. M., & van Laar, T. (2021). Electrical stimulation of the nucleus basalis of meynert: a systematic review of preclinical and clinical data. *Scientific reports*, 11(1), 11751. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91391-0>
- Neto, H. A. (Org.). (2017). *A Disease Called Alzheimer*. Mirabilia Medicinæ, 9, V UNESC Medical Humanities Seminar, V Seminário UNESC de Humanidades Médicas, Jul-Dez 2017. ISSN 1676-5818.
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., & McGuinness, L. A. (2021). PRISMA 2020 Explanation and elaboration: Updated Guidance and Exemplars for Reporting Systematic Reviews. *BMJ*, 372(160). NCBI. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- Palop, J. J., & Mucke, L. (2010). Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nature neuroscience*, 13(7), 812–818. <https://doi.org/10.1038/nn.2583>
- Picton, B., Wong, J., Lopez, A. M., Solomon, S. S., Andalib, S., Brown, N. J., Dutta, R. R., Paff, M. R., Hsu, F. P., & Oh, M. Y. (2024). Deep Brain Stimulation as an Emerging Therapy for Cognitive Decline in Alzheimer Disease: Systematic Review of Evidence and Current Targets. *World neurosurgery*, 184, 253–266.e2. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.12.083>
- Ponce, F. A., Asaad, W. F., Foote, K. D., Anderson, W. S., Rees Cosgrove, G., Baltuch, G. H., Beasley, K., Reymers, D. E., Oh, E. S., Targum, S. D., Smith, G. S., Lyketos, C. G., Lozano, A. M., & ADvance Research Group (2016). Bilateral deep brain stimulation of the fornix for Alzheimer's disease: surgical safety in the ADvance trial. *Journal of neurosurgery*, 125(1), 75–84. <https://doi.org/10.3171/2015.6.JNS15716>
- Remoli, G., Tariciotti, L., Remore, L. G., Palmisciano, P., Sciancalepore, F., Canevelli, M., Lacorte, E., Da Re, F., Bruno, G., Ferrarese, C., Appollonio, I., Locatelli, M., & Vanacore, N. (2023). An updated overview of recent and ongoing deep brain stimulation (DBS) trials in patients with dementia: a systematic review. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 44(10), 3395–3427. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06821-w>
- Sampaio, R., & Mancini, M. (2007). Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 11(1), 83–89. <https://doi.org/10.1590/s1413-35552007000100013>
- Segtnan, E. A., Majdi, A., Constantinescu, C., Grupe, P., Gerke, O., Dali, H., et al. Manifestações diagnósticas da razão do metabolismo da glicose hemisférica total na diátese da rede neuronal: implicações diagnósticas na doença de Alzheimer e comprometimento cognitivo leve. *Eur. J. Nucl. Med.* 46, 1164–1174. [10.1007/s00259-018-4248-0](https://doi.org/10.1007/s00259-018-4248-0)
- Silva, M. V. F., Loures, C. M. G., Alves, L. C. V., de Souza, L. C., Borges, K. B. G., Carvalho, M. D. G., et al. Doença de Alzheimer: fatores de risco e medidas potencialmente protetoras. *J. Biomed. Ciência*. 26, 33. [10.1186/s12929-019-0524-y](https://doi.org/10.1186/s12929-019-0524-y)
- Williams, M. M., Storandt, M., Roe, C. M., & Morris, J. C. (2013). Progression of Alzheimer's disease as measured by Clinical Dementia Rating Sum of Boxes scores. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 9(1), S39–S44. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.01.005>
- Yi, H. A., Möller, C., Dieleman, N., Bouwman, F. H., Barkhof, F., Scheltens, P., et al. Relação entre atrofia da substância cinzenta subcortical e conversão de comprometimento cognitivo leve para doença de Alzheimer. *J. Neurol. Neurosurg. Psiquiatria*. 87, 425–432. [10.1136/jnnp-2014-309105](https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309105)