



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

GABRIEL NEGREIROS DE CAMARGO MARTINS MOREIRA

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA
TRANSCRANIANA (TMS) E DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA COM
CORRENTE DIRETA (tDCS) NO TRATAMENTO DE ESCLEROSE LATERAL
AMIOTRÓFICA - REVISÃO SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR – BA

2025

GABRIEL NEGREIROS DE CAMARGO MARTINS MOREIRA

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA
TRANSCRANIANA (TMS) E DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA COM
CORRENTE DIRETA (tDCS) NO TRATAMENTO DE ESCLEROSE LATERAL
AMIOTRÓFICA - REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao Curso de Graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública como requisito parcial para
aprovação no 5º ano do curso de Medicina.

Orientador(a): Prof. Dr. Daniel Abreu.

Co-orientador(a): Prof. Dra. Juliana Barbosa
Goulardins.

SALVADOR – BA

2025

RESUMO

Introdução: A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa fatal com opções terapêuticas limitadas, o que impulsiona a busca por novas intervenções. **Objetivo:** avaliar a eficácia e a segurança da Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) e da Estimulação Transcraniana com Corrente Direta (tDCS) no tratamento da ELA. **Métodos:** realizou-se uma revisão sistemática nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Embase e Web of Science, seguindo as diretrizes do PRISMA 2020. Foram utilizados os seguintes descritores: “*amyotrophic lateral sclerosis*”, “*Transcranial direct current stimulation*”, “*Transcranial Magnetic Stimulation*”. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram a eficácia, por meio da escala funcional ALSFRS-R, e a segurança da TMS ou tDCS em pacientes com ELA. Devido à elevada heterogeneidade entre os estudos, foi realizada uma síntese narrativa dos dados. Quatro ECRs foram incluídos na análise final. **Resultados:** os achados revelaram um perfil de segurança favorável para ambas as técnicas, com relatos apenas de eventos adversos leves e transitórios. Em relação à eficácia, três dos quatro estudos demonstraram uma tendência de atenuação na velocidade do declínio funcional nos grupos de intervenção, porém, estes resultados não alcançaram significância estatística. **Conclusão:** a evidência atual sugere que a TMS e a tDCS são procedimentos seguros para pacientes com ELA, mas ainda é insuficiente para confirmar sua eficácia em retardar a progressão da doença. A realização de futuros ECRs, com maior rigor metodológico e amostras robustas, é fundamental para elucidar o potencial terapêutico dessas intervenções.

Palavras-chave: Esclerose Amiotrófica Lateral; Estimulação Magnética Transcraniana; Estimulação Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua; Neuromodulação.

ABSTRACT

Introduction: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disorder with limited therapeutic options. This systematic review aimed to evaluate the efficacy and safety of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in the treatment of ALS. **Methods:** A systematic search was conducted in the MEDLINE/PubMed, Embase, and Web of Science databases, following the PRISMA 2020 protocol. The following descriptors were used: “amyotrophic lateral sclerosis”; “Transcranial direct current stimulation”; “Transcranial Magnetic Stimulation”. Randomized controlled trials (RCTs) assessing efficacy, primarily through the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R), and safety of TMS or tDCS in patients with ALS were included. **Results:** The results were analyzed through a narrative synthesis due to the high heterogeneity among the studies. Four RCTs were included in the final analysis. The findings revealed a favorable safety profile for both techniques, with only mild and transient adverse events reported. Regarding efficacy, three of the four studies showed a trend towards a slower rate of functional decline in the intervention groups; however, these results did not achieve statistical significance. **Conclusion:** The current evidence suggests that TMS and tDCS are safe procedures for patients with ALS, but it is still insufficient to confirm their efficacy in slowing disease progression. Future methodologically rigorous, large-scale RCTs are necessary to elucidate the therapeutic potential of these techniques.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis; Transcranial Magnetic Stimulation; Transcranial Direct Current Stimulation; Neuromodulation.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVO	8
2.1	Geral	8
2.2	Específicos	8
3	REVISÃO DE LITERATURA	9
3.1	Esclerose Lateral Amiotrófica	9
3.2	Neuromodulação não invasiva	11
3.3	Esclerose Lateral Amiotrófica e Neuromodulação Não Invasiva	14
4	METODOLOGIA	15
4.1	Estratégia de busca	15
4.2	Crítérios de inclusão e exclusão	15
4.3	Identificação e seleção dos estudos	15
4.4	Extração de dados	16
5	RESULTADOS	17
5.1	Seleção dos estudos	17
5.2	Características dos estudos incluídos	18
5.3	Protocolos de neuromodulação	19
5.4	Desfechos Clínicos	20
5.5	Efeitos Adversos	21
5.6	Risco de Viés	22
6	DISCUSSÃO	24
7	CONCLUSÃO	27
	REFERÊNCIAS	28
	ANEXO A – Protocolo PRISMA 2020	32
	ANEXO B – Tabela extração de dados	32

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é um distúrbio neurodegenerativo fatal e raro, com prevalência de 1-9 pessoas a cada 100.000¹. A incidência dessa condição aumenta de acordo com a idade, tendo seu pico na faixa de 60 a 79 anos^{2,3}. A ELA pode ser classificada em ELA familiar (10-15% dos casos), quando há histórico familiar positivo, ou ELA esporádica (85-90% dos casos), quando não há história familiar dessa doença⁴.

Por se tratar de uma condição que afeta tanto os neurônios motores superiores quanto inferiores, o quadro clínico pode ser aberto com sintomas de síndromes do neurônio motor e inferior em qualquer segmento corporal (bulbo, medula cervical, torácica e lombossacral)⁵. Diante disso, o quadro clínico é muito variável, podendo ser aberto com sinais bulbares, como disfagia e disartria, ou sinais medulares, como fraqueza, atrofia muscular, hiperreflexia/hiporreflexia e fasciculações⁶.

Diante da baixa prevalência de casos e de quadros clínicos muito variáveis, o diagnóstico de ELA é muitas vezes feito de forma tardia, demorando de 10 a 18 meses a partir dos primeiros sintomas. Esse atraso no diagnóstico pode ser ainda maior a depender do quadro clínico inicial e da renda do paciente^{7,8}. Além disso, até o momento, não existem terapias que modifiquem o curso da doença e nem que retardem sua progressão de forma satisfatória. Por esses fatores, os pacientes diagnosticados com ELA apresentam uma sobrevida, em média, de 2-4 anos após o diagnóstico⁶. Com isso, os pesquisadores têm interesse em investigar possíveis novas terapias que possam atrasar a progressão da doença e, pesquisas recentes, tem focado em técnicas de neuromodulação não invasivas como possível nova terapias⁹⁻¹³.

As técnicas de estimulação cerebral não invasivas, como Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) ou a Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua (tDCS) podem mitigar os déficits motores ao direcionar neurotransmissões Glutamatérgicas e Gabaérgicas desreguladas, além de promover aumento de fatores de crescimento como BDNF, que contribuem para neuroplasticidade¹⁴.

No entanto, apesar dessa promissora base fisiopatológica, a eficácia clínica dessas terapias na ELA ainda é incerta. Isso se deve, em grande parte, à heterogeneidade metodológica entre os ensaios clínicos existentes, ao tamanho reduzido das amostras e à ausência de metanálises robustas que consolidem os resultados disponíveis. Nesse contexto, que evidencia uma lacuna entre o potencial teórico e a comprovação clínica, a presente revisão sistemática se torna fundamental, buscando sintetizar as evidências atuais e, assim, avaliar a relevância da neuromodulação não invasiva como potencial ferramenta terapêutica para a ELA.

2 OBJETIVO

2.1 Geral

Analisar a eficácia e segurança da Estimulação Magnética Transcraniana e da Estimulação Transcraniana com Corrente Direta no tratamento de Esclerose Lateral Amiotrófica.

2.2 Específicos

Investigar se há melhora da funcionalidade nos pacientes submetidos à tDCS e/ou TMS;

Comparar os efeitos da tDCS com os da TMS no quadro clínico e prognóstico dos pacientes;

Levantar os principais efeitos adversos da tDCS e da TMS.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Esclerose Lateral Amiotrófica

A Esclerose Lateral Amiotrófica é uma doença neurodegenerativa fatal. Por se tratar de uma condição rara - prevalência de 1-9 pessoas a cada 100.000¹. Ao longo da investigação diagnóstica, doenças mais prevalentes costumam ser consideradas antes da ELA, o que atrasa o diagnóstico dessa condição⁶.

A probabilidade de desenvolver ELA depende, principalmente, de três variáveis: idade, sexo e genética¹⁵. No que se refere à idade, a população mais acometida pela doença está entre os 60 e 79 anos^{2,3}. Com relação ao sexo, tem-se que a incidência é 1.35x maior em homens do que em mulheres. A genética também desempenha grande papel no desenvolvimento dessa e o gene mais comumente associado à ELA é o C9orf72¹⁶ e a hereditariedade é mais comum na relação mãe-filha¹⁷.

A ELA se apresenta como uma combinação de déficits no neurônio motor superior (NMS) e no neurônio motor inferior (NMI), podendo afetar o bulbo a medula cervical, torácica e/ou lombar⁵. O quadro clínico é marcado por uma perda de força em movimentos voluntários de músculos envolvidos no movimento dos membros, na deglutição, na fala e na respiração. Em cerca de 85% dos casos, o quadro se inicia em um segmento do corpo isolado e, daí, progride primeiro para o segmento contralateral e então para regiões adjacentes às áreas afetadas¹⁸.

Existem diversas apresentações fenotípicas possíveis para um quadro de ELA. Dentre as diversas formas de ELA, tem-se que as apresentações mais comuns são a ELA bulbar e a ELA espinhal. A degeneração inicial de NMS e NMI do tronco cerebral, marcada por déficits na mímica facial, fala e deglutição, indica provavelmente uma ELA bulbar. Por outro lado, uma degeneração inicial de NMS e NMI cervicais e lombares indicam, provavelmente uma ELA espinhal⁶.

Formas menos comuns de ELA incluem: *“flail leg”*, marcada por uma síndrome do NMI em membros inferiores; *Piramidal*, caracterizada por uma predominância de síndrome do NMS em membros superiores, inferiores e em quadrantes inferiores da face e pescoço, sendo distinguida da esclerose lateral primária pela

presença de alguns sinais de síndrome do NMI⁶. As manifestações de outras formas de ELA, ainda mais raras, são descritas na Figura 1.

Por muito tempo, a ELA foi considerada uma doença de acometimento exclusivamente motor. No entanto, foi percebido, que déficits cognitivos e alterações comportamentais como déficits na memória de trabalho, na inibição e na fluência podem ocorrer em 35 a 50% dos pacientes^{19,20}. Algumas características, como o perfil do gene C9orf72 e o início do quadro com ELA bulbar, indicam maior risco de envolvimento cognitivo^{21,22}. Os danos neuropsicológicos estão ligados a um pior prognóstico, como foi visto em um estudo com 146 pacientes que mostrou que os pacientes com danos na cognição apresentaram declínio mais rápido e menor tempo de sobrevida²³.

Diante de quadros clínicos tão variáveis, o diagnóstico de ELA é um processo complexo. Os neurologistas se baseiam em três pilares na investigação diagnóstica dessa comorbidade: clínica do paciente, que pode apresentar qualquer um dos sintomas já descritos; exames de sangue, que costumam ser normais, com exceção da creatina fosfoquinase (CPK) que costuma estar aumentada; Eletroneuromiografia, capaz de excluir envolvimento de fibras sensitivas e confirmar lesões em NMI^{6,24,25}. Com o maior acesso à testes genéticos, investigação de genes ligados à ELA (expansões do gene C9orf72) se tornam mais comuns para explicar a origem da doença e entender o risco familiar⁶

Os pacientes devem ser investigados para possíveis diagnósticos diferenciais, como: neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução, polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica, atrofia muscular espinobulbar, miosites por corpos de inclusão, compressão de raízes nervosas e paraparesias espásticas hereditárias²⁶.

A ELA é uma doença ainda incurável e o seu tratamento é voltado para a melhora da qualidade de vida e do prognóstico⁶. O medicamento mais utilizado é o Riluzol, distribuído pelo SUS via Laudo de Medicamento Especializado (LME), que deve ser associado com terapias não farmacológicas, como fisioterapia (motora e/ou respiratória) e psicologia²⁷. Vale destacar que, com a progressão da doença, o cuidador(a) também deve ter acompanhamento, principalmente

com serviço de psicologia. Mesmo com a utilização de medicamentos, os pacientes vivem, em média, de 2-4 anos após o diagnóstico ⁶. Por isso, novos tratamentos continuam no alvo de pesquisadores e, a neuromodulação não invasiva, surge como possível novo caminho.

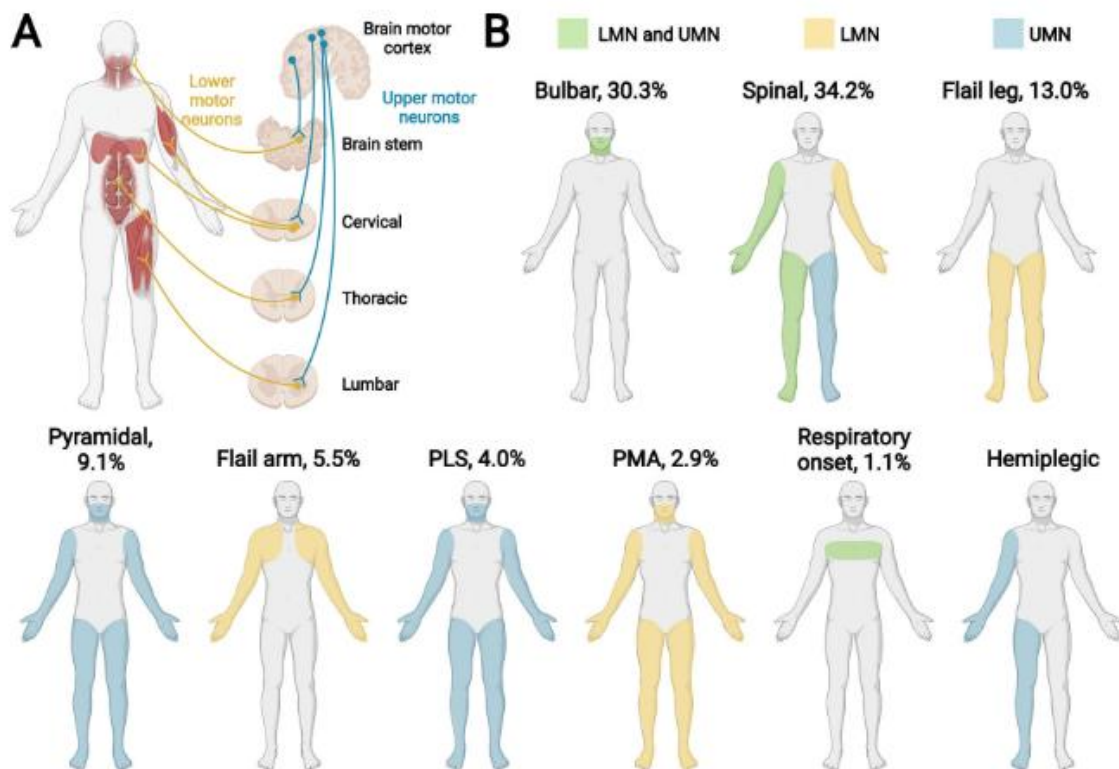


Figura - 1. Diferenciação entre neurônios motores superiores e neurônios motores inferiores. É possível visualizar também quais músculos são inervados pelo bulbo, medula cervical, medula torácica e medula lombar. Isso nos auxilia a topografar possíveis lesão. Na 1b é possível visualizar as variadas formas de ELA, as regiões acometidas e os padrões de neurodegeneração (neurônio motor superior, inferior ou misto). Referência: Feldman E, Goutman S, Petri S et al. 2022.

3.2 Neuromodulação não invasiva

A Neuromodulação não invasiva consiste na estimulação de uma área cerebral específica, a partir da formação de um circuito elétrico ou de um campo elétrico com induções magnéticas no escalpo. Com isso, é possível, aumentar ou diminuir a excitabilidade cortical. As principais técnicas utilizadas são a Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) e a Estimulação Transcraniana com corrente direta (TDCS)¹⁴.

Na TMS, uma bobina (Figura 2) é posicionada no escalpo do paciente. Essa é então atravessada por uma corrente elétrica o que promove a formação de um campo eletromagnético perpendicular à bobina. Esse campo magnético atravessa o crânio e o escalpo sem ser afetado, levando à formação de um campo elétrico na área cortical adjacente, estimulando a formação de uma corrente elétrica¹⁴.

Já na TDCS são utilizados dois eletrodos (um ânodo e um cátodo) posicionados diretamente no escalpo. Um eletrodo deve ser posicionado acima do alvo terapêutico e o outro na região supraorbital contralateral. A corrente então é formada e segue do ânodo para o cátodo¹⁴.

Em ambas as técnicas a corrente elétrica chega até a membrana celular, onde promove alterações nos potenciais de membrana, interferindo em diversas sinapses²⁸. Quando comparados, a TMS forma um forte campo elétrico, e provoca despolarização. Além disso não costuma ser dolorosa e a profundidade cerebral afetada depende da bobina utilizada. Bobinas como a “bobina H”(figura 4) consegue atuar em estruturas profundas como a ínsula²⁹. Já a TDCS forma um campo elétrico mais fraco, e não promove despolarização, apenas alterações no potencial de membrana. Ademais, comumente provocar incômodos no paciente, e atinge profundidade superficial – cerca de 3cm de espessura no córtex³⁰. O equipamento utilizado na TDCS (figura 3) é menor, portátil e mais barato^{14,31}.

Atualmente, a Neuromodulação não invasiva já é utilizada e recomendada em uma série de condições neurológicas como: depressão maior resistente ao tratamento, dor crônica (provocada principalmente por fibromialgia e enxaqueca), doença de Parkinson (auxiliam no tratamento de sintomas motores, quando associadas à terapias convencionais) e na reabilitação pós-AVC¹⁴. Com as crescentes evidências do potencial terapêutico dessas práticas nas mais variadas condições neurológicas, tem-se investigado sobre a efetividade delas no tratamento de ELA.



Figura - 2. Equipamento utilizado na estimulação magnética transcraniana.
Referência: Kesikburun S. 2022.



Figura - 3. Equipamento utilizado na estimulação elétrica transcraniana.
Referência: Kesikburun S. 2022.



Figura - 4. Bobinas utilizadas na TMS. Referência: Lefaucher JP et al. 2019.

3.3 Esclerose Lateral Amiotrófica e Neuromodulação Não Invasiva

O processo fisiopatológico da ELA não é muito bem elucidado até hoje⁶. No entanto, diversas evidências indicam que um dos mecanismos que provocam essa condição é a hiperexcitabilidade cortical, decorrente de alterações em sinalizações gabaérgicas inibitórias¹¹. A visualização de uma área ampliada de ativação cortical durante o exercício de atividades motoras, em pacientes com ELA, por meio de uma tomografia por emissões de pósitrons deu início à essa teoria^{11,32}.

Após isso, estudos continuaram tentando mostrar essa relação: necrópsias mostraram redução de interneurônios GABAérgicos no córtex motor de pacientes com ELA³³. Além disso, foi demonstrado que diversos pacientes, com variadas formas de ELA apresentam prejuízo na inibição cortical de intervalo curto (SICI)^{11,34}.

Para obter a medida do SICI, o médico aplica dois pulsos magnéticos rápidos no cérebro (por meio de TMS), com um intervalo muito curto entre eles. O primeiro pulso serve para ativar o sistema inibitório natural, reduzindo atividade local do cérebro. O segundo pulso é mais forte e provoca a contração de um músculo. O SICI está normal quando a contração muscular causada pelo segundo pulso é menor do que seria se o primeiro pulso não fosse aplicado^{35,36}.

O prejuízo no SICI nesses pacientes reforça a ideia de que há um problema nas sinapses inibitórias em portadores de ELA^{11,34}. A hiperexcitabilidade neuronal decorrente disso pode contribuir diretamente para o processo de perda neuronal, tendo em vista que o excesso de atividade glutamatérgica (atividades excitatórias) pode levar à excitotoxicidade e à morte neuronal^{11,37}.

Dessa forma, a neuromodulação não invasiva, que busca modular a atividade cerebral e as sinapses, seja por meio de correntes elétricas diretas ou por meio da formação de campos eletromagnéticos, surge como uma possível terapia que age no que parece ser a raiz do problema: a perda de neurônios inibitórios e a consequente hiperexcitabilidade cortical^{9,11}. Nessa revisão sistemática, portanto, será investigada a eficácia e a segurança dessas técnicas no tratamento de ELA.

4 METODOLOGIA

4.1 Estratégia de busca

As buscas nas fontes de dados eletrônicas MEDLINE/ PubMed, Embase, Web of Science foram realizadas por meio da combinação de descritores, incluindo termos do Medical Subject Headings (MeSH), dos Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e contrações de descritores. Foram utilizados os seguintes descritores: *amyotrophic lateral sclerosis*; *Transcranial direct current stimulation*; *Transcranial Magnetic Stimulation*, resultando a seguinte combinação de descritores: ("amyotrophic lateral sclerosis"[MeSH Terms] OR ("amyotrophic"[All Fields] AND "lateral"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "amyotrophic lateral sclerosis"[All Fields]) AND (("transcranial direct current stimulation"[MeSH Terms] OR ("transcranial"[All Fields] AND "direct"[All Fields] AND "current"[All Fields] AND "stimulation"[All Fields]) OR "transcranial direct current stimulation"[All Fields]) OR ("transcranial magnetic stimulation"[MeSH Terms] OR ("transcranial"[All Fields] AND "magnetic"[All Fields] AND "stimulation"[All Fields]) OR "transcranial magnetic stimulation"[All Fields])). Esta busca foi realizada no dia 17/10/2024. Foi utilizado protocolo PRISMA 2020 (Anexo B) como guia para a revisão sistemática. Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas, manualmente, a fim de se somarem ao trabalho e à revisão sistemática. O protocolo do estudo foi registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), CRD420251038474.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos do tipo *sham* controlado em Inglês ou Português, que envolvam pacientes com diagnóstico provável ou definido de ELA (pelos critérios de El Escorial revisados), tratados com neuromodulação não invasiva. Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: pacientes menores de idade; pacientes com diagnóstico há mais de 48 meses.

4.3 Identificação e seleção dos estudos

Para a identificação e seleção dos estudos será utilizada a plataforma “Rayyan”. Após leitura de título e resumo, dois autores independentes incluirão os estudos que cumprirem aos critérios. Um terceiro autor, independente, revisará os dados extraídos, com uma leitura mais aprofundada de cada artigo e decidirá sobre a inclusão do estudo ou não. Caso haja divergência entre os dois autores, o terceiro autor decidirá acerca da inclusão ou não.

4.4 Extração de dados

Serão registrados dados sobre o número de participantes e dados demográficos dos participantes (idade, sexo). Além disso, serão investigados o tempo de diagnóstico dos pacientes e o tipo de ELA na abertura do quadro. Ademais, será registrado o tipo de neuromodulação não invasiva (TDCs ou TMs), o tempo que levará esse tratamento, o protocolo utilizado, se existem medicações em uso e o financiamento do projeto. A eficácia do tratamento será analisada por meio da análise pré e pós-tratamento da escala “*ALS functional rating scale-revised*” (ALSFRS-R). A segurança da intervenção será observada a partir de um levantamento dos efeitos colaterais relatados. Os dados serão inseridos em uma tabela de Excel (Anexo C), que pode ser acessada nos anexos.

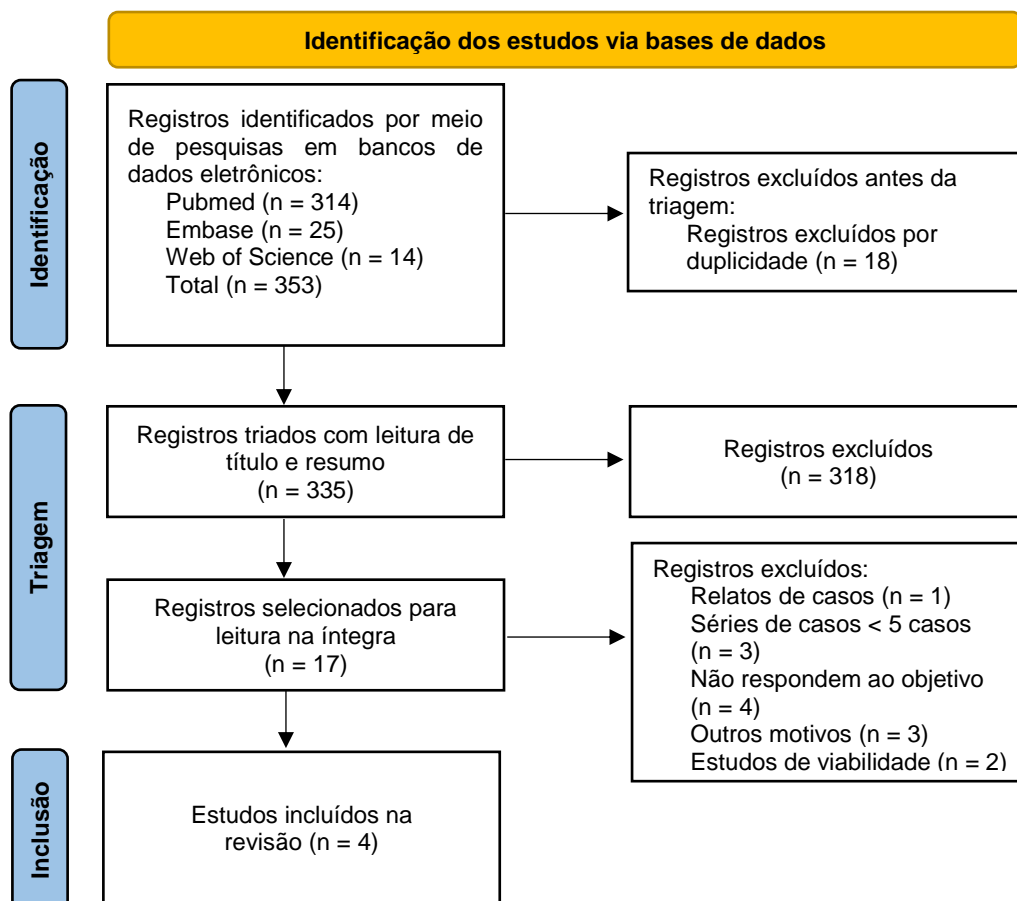
Os Ensaio Clínicos Randomizados também serão avaliados pelo RoB2, que é dividido em 5 domínios avaliativos: 1: processo de randomização; 2: desvios das intervenções pretendidas; 3: dados de desfecho ausentes; 4: mensuração das medidas; 5: seleção do resultado reportado. Após preenchimento de perguntas, cada domínio é classificado em baixo risco de viés; alguns sinais de viés ou alto risco de viés. No final, o estudo como um todo é classificado em uma dessas 3 opções.

A síntese dos dados foi realizada de forma narrativa. A opção por não conduzir uma metanálise justifica-se pela elevada heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos incluídos, especialmente no que diz respeito aos diferentes tipos de intervenção (TMS vs. tDCS), à variabilidade dos protocolos de estimulação e à falta de uniformidade no relato dos desfechos. Tais diferenças tornaram a combinação estatística dos resultados inapropriada.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

Figura 5 - Fluxograma PRISMA 2020



Inicialmente, foram identificados 353 registros a partir de buscas nas bases de dados PubMed (314), Embase (25) e Web of Science (14). Após a remoção de 18 duplicatas, restaram 335 estudos. Em seguida, realizou-se a triagem por meio da leitura dos títulos e resumos, resultando na seleção de 17 estudos. Oito foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, sendo eles: relatos de caso (1), séries de casos com menos de cinco participantes (3), estudos que não respondiam ao objetivo da pesquisa (4), outros motivos (3) e estudos de viabilidade (2). Assim, quatro estudos foram selecionados para leitura completa e, posteriormente, incluídos na revisão final.

5.2 Características dos estudos incluídos

Os estudos incluídos, em sua totalidade, foram realizados na Itália e publicados na língua inglesa. Todos os estudos são Ensaio Clínico Randomizado. A idade média dos participantes variou entre os grupos controle (Sham) e intervenção nos estudos incluídos. Nos grupos Sham, as idades médias variaram de 55,1 a 64,3 anos. Já nos grupos submetidos à intervenção ativa (tDCS ou TMS), as idades médias oscilaram entre 55,3 e 60,5 anos.

Os quatro ensaios clínicos incluídos na revisão contemplaram, ao todo, 121 participantes, sendo 67 alocados nos grupos intervenção (com tDCS ou TMS) e 54 nos grupos Sham (placebo). A distribuição de participantes por estudo variou de 10 a 21 indivíduos por grupo, com amostras relativamente equilibradas entre as condições experimentais. No total, observou-se uma predominância do sexo masculino, com 45 homens nos grupos intervenção (86,6%) e 38 homens nos grupos sham (63,8%).

Os estudos incluídos apresentaram uma média de tempo desde o diagnóstico variando de 24,5 a 32,2 meses nos grupos intervenção, e de 19,2 a 31,4 meses nos grupos Sham. Quanto ao tipo de início da doença, a forma espinhal foi predominante em ambos os grupos, totalizando 95 casos espinhais e 26 bulbares entre os estudos. Em relação às outras terapias, o uso do Riluzol ocorreu em todos os estudos, totalizando 107 dos 121 participantes. Apenas 1 dos 4 estudos registrou o uso de Endaverona, em 3 participantes.

Tabela 1 - Características iniciais dos estudos incluídos

Autor, ano	País	Desenho de estudo	Idade média	Sexo, (H/M)	Tempo de doença (meses)	Início do quadro	N em outras terapias
Benussi A, 2023 ⁹	Itália	RCT	Sham: 62.8 (11.5) Intervenção: 57.4 (9.1)	Sham: 10/5 Intervenção: 12/4	Sham: 19,2(14,4) Intervenção: 27,6(20,4)	Sham: Bulbar – 3 Espinhal – 12 Intervenção: Bulbar – 4 Espinhal - 12	Sham: Riluzol – 14 Endaverona – 2 Intervenção: Riluzol – 14 Endaverona - 1
Benussi A, 2019 ³⁸	Itália	RCT	Sham: 64.3 (11.1) Intervenção: 60.5 (10.9)	Sham: 8/2 Intervenção: 13/7	Sham: 21,6(12) Intervenção: 25,2(16,8)	Sham: Bulbar – 0 Espinhal – 10 Intervenção: Bulbar – 7 Espinhal - 13	Sham: Riluzol – 9 Intervenção: Riluzol - 10
Di Lazzaro V, 2009 ³⁹	Itália	RCT	Sham: 55.1 (14.0) Intervenção: 60.2 (6.7)	Sham: 7/3 Intervenção: 8/2	Sham: 31.4 (18.6) Intervenção: 32.2 (18.3)	Sham: Bulbar – 3 Espinhal – 7 Intervenção: Bulbar – 2 Espinhal - 8	Sham: Riluzol – 10 Intervenção: Riluzol - 10
Di Lazzaro V, 2024 ⁴⁰	Itália	RCT	Sham: 60.2 (9) Intervenção: 55.3 (12)	Sham: 13/6 Intervenção: 12/9	Sham: 23.7 (8.6) Intervenção: 24.5 (7.1)	Sham: Bulbar – 4 Espinhal – 15 Intervenção: Bulbar - 3 Espinhal - 18	Sham: Riluzol – 19 Intervenção: Riluzol - 21

Fonte: Próprio autor.

5.3 Protocolos de neuromodulação

Em *Benussi A et al.*⁹ e *Benussi A et al.*³⁸ foi utilizada tDCS em protocolos iguais. Nesses estudos, foram aplicadas correntes contínuas de 2mA por ânodo no córtex motor (4,0 × 6,5 cm², densidade de corrente de 0,077 mA/cm²); e correntes de 4Ma para o cátodo espinhal (5,0 × 7,5 cm², densidade de corrente de 0,107 mA/cm²), posicionado na intumescência cervical. As sessões duraram 20 minutos e ocorreram 5 dias por semana durante 2 semanas.

*Di Lazzaro V et al.*³⁹ utiliza TMS com o uso de uma bobina borboleta (MCF-B-65) com o cabo voltado para posterior, perpendicularmente ao sulco central. A região estimulada em ambos os estudos foi o córtex motor, mais especificamente a área motora da mão. O protocolo seguiu o padrão Ctbs que consistem em 3 pulsos de 50 Hz a cada 200ms por 40 segundos (em cada hemisfério), totalizando 600 pulsos. Foi dado 1 minuto de intervalo entre cada hemisfério. Com relação ao número de sessões, *Di Lazzaro V et al.*³⁹ realizou 5 dias de sessões por mês por 12 meses, totalizando 60 sessões.

*Di Lazzaro V et al.*⁴⁰ utilizou Transcranial Static Magnetic Stimulation (tSMS), um subtipo de TMS, que utiliza um capacete ergonômico. Nesse protocolo, um ímã NdFeB de 120kg de força nominal promove um estímulo estático contínuo. As sessões duraram 40 minutos, sendo 20 minutos em cada hemisfério. Foram realizadas 3 sessões por dia, com intervalo de 4 horas entre as sessões, por 6 meses.

Tabela 2 - Protocolos de neuromodulação não invasiva aplicados

Autor, ano	Tipo de neuromodulação	Alvo/região estimulada	Número de sessões	Duração das sessões	Especificidades do protocolo
Benussi A, 2023 ⁹	tDCS	Córtex motor (C3-C4)* Intumescência cervical (vértebra C6)	5 dias/semana por 2 semanas (10 sessões)	20 minutos	Corrente contínua de 2mA por ânodo no cortical; 4 mA para o cátodo espinhal
Benussi A, 2019 ³⁸	tDCS	Córtex motor (C3-C4)* Intumescência cervical (vértebra C6)	5 dias/semana por 2 semanas (10 sessões)	20 Minutos	Corrente contínua de 2mA por ânodo no cortical; 4 mA para o cátodo espinhal
Di Lazzaro V, 2009 ³⁹	TMS	Córtex motor (M1) Área motora da mão	5 dias/mês por 12 meses (60 sessões)	40 segundos por hemisfério.	Padrão cTBS 3 pulsos de 50 Hz a cada 200mS; totalizando 600 pulsos;
Di Lazzaro V, 2024 ⁴⁰	tSMS	Córtex motor (M1)	3x ao dia com intervalos $\geq 4h$ por 6 meses	20 minutos em cada hemisfério	Estímulo estático contínuo com ímã NdFeB de 120 Kg de força nominal; Campo estático (~120 Kg)

*C3 e C4 em relação ao sistema internacional de posicionamento de eletrodos para EEG

Fonte: Próprio autor.

5.4 Desfechos Clínicos

*Benussi A et al.*⁹ promoveu uma análise da escala funcional de avaliação da Esclerose Lateral Amiotrófica em 3 tempos: T1 (ao fim do protocolo – 2 semanas); T2 (8 semanas após o início do tratamento) e T3 (24 semanas após o início do tratamento). Na tabela, estão descritos os valores referentes à T3. Os valores iniciais no grupo Sham e Intervenção foram de 35.2 ± 7.1 e 33.6 ± 6.2 , respectivamente. Após 24 semanas, os valores foram de $31,6 \pm 3,4$ (Sham) e $31,1 \pm 2,9$ (Intervenção), correspondendo a um delta de -3.6 ± 3.4 e -2.5 ± 2.9 , respectivamente.

Em *Benussi A et al.*³⁸ A pontuação média inicial da ALSFRS-R foi semelhante entre os grupos, com $31,9 \pm 7,8$ para o grupo intervenção e $30,8 \pm 7,7$ para o grupo sham. Ao final do acompanhamento (6 meses), os escores finais foram $30,4 \pm 0,5$ (intervenção) e $29,7 \pm 0,7$ (sham), correspondendo a uma variação de $-1,5$ e $-1,1$, respectivamente.

Em *Di Lazzaro V et al.*³⁹ Os participantes iniciaram o estudo com escores médios de $32,0 \pm 7,1$ (intervenção) e $31,3 \pm 6,9$ (sham). 12 meses após o tratamento, o grupo intervenção apresentou um escore final de $23,1 \pm 6,3$, enquanto o grupo sham caiu para $21,2 \pm 6,0$. As variações médias foram de $-8,9 \pm 9,5$ (intervenção) e $-10,1 \pm 9,1$ (sham).

Com base nos valores disponíveis em *Di Lazzaro V et al.*⁴⁰, o grupo intervenção iniciou com média de $40,3$ e terminou com $31,0$, enquanto o grupo sham passou de $37,7$ para $28,2$ na ALSFRS-R em um período de 6 meses. As variações foram de $-9,3$ e $-9,5$, respectivamente.

Tabela 3 - Progressão da escala ALSFRS-R

Autor, ano	ALSFRS-R inicial	ALSFRS-R final	Delta (Δ)	Valor de P
Benussi A, 2023 ⁹	Sham: 35.2 ± 7.1 Intervenção: 33.6 ± 6.2	Sham: $31,6 \pm 3,4$ Intervenção: $31,1 \pm 2,9$	Sham: -3.6 ± 3.4 Intervenção: -2.5 ± 2.9	$P = 0,67$
Benussi A, 2019 ³⁸	Sham: 30.8 ± 7.7 Intervenção: 31.9 ± 7.8	Sham: 29.7 ± 0.7 Intervenção: 30.4 ± 0.5	Sham: -1.1 Intervenção: -1.5	-
Di Lazzaro V, 2009 ³⁹	Sham: 31.3 ± 6.9 Intervenção: 32.0 ± 7.1	Sham: 21.2 ± 6.0 Intervenção: 23.1 ± 6.3	Sham: $-10,1 \pm 9,1$ Intervenção: $-8,9 \pm 9,5$	$P = 0,93$
Di Lazzaro V, 2024 ⁴⁰	Sham: 37.7 Intervenção: 40.3	Sham: 28.2 Intervenção: 31.0	Sham: $-9,5$ Intervenção: $-9,3$	-

Fonte: Próprio autor.

5.5 Efeitos Adversos

O único estudo a relatar efeitos adversos foi *Di Lazzaro V et al.*⁴⁰. Nele, 11 participantes reportaram efeitos adversos relacionados ao tratamento, sendo 5 do grupo “Sham” e 6 do grupo “Intervenção”. Desses eventos, os autores classificaram apenas 4 relatos como sendo possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionados ao procedimento. Esses incluíram: Cefaleia transitória nas primeiras semanas ($n=2$, ambos do grupo “intervenção”); Cervicalgia (1 no grupo “Intervenção”, 1 no grupo “Sham”). Um paciente do grupo Intervenção não completou o estudo pela Cervicalgia.

5.6 Risco de Viés

A ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2), (Cochrane, 2019), foi utilizada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos. Trata-se de um instrumento específico para ensaios clínicos randomizados, que avalia cinco domínios principais: (1) viés decorrente do processo de randomização; (2) viés devido a desvios da intervenção pretendida; (3) viés devido a dados ausentes sobre desfechos; (4) viés na mensuração do desfecho; e (5) viés na seleção do resultado relatado. Cada domínio é analisado de acordo com critérios padronizados, resultando em uma classificação global quanto ao risco de viés do estudo (baixo, algumas preocupações ou alto).

O estudo *Benussi A et al.*⁹ foi classificado como apresentando “algumas preocupações” quanto ao risco de viés, de acordo com a avaliação realizada pela ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2). Essa classificação decorre, principalmente, da ausência de uma descrição detalhada do processo de randomização no artigo. Ainda assim, o equilíbrio observado entre os grupos intervenção e controle sugere que a randomização foi conduzida de maneira adequada. Nos demais domínios avaliados pela ferramenta — como desvios da intervenção, dados ausentes, mensuração dos desfechos e seleção do desfecho — o estudo foi considerado de baixo risco de viés. A mesma classificação foi atribuída ao estudo de *Benussi A et al.*³⁸, também avaliado como apresentando “algumas preocupações”.

*Di Lazzaro V et al.*³⁹ foi classificado como de alto risco de viés, principalmente pela não adoção da análise por *intention to treat* (ITT), recomendada em estudos sobre esclerose lateral amiotrófica (ELA) devido à alta taxa de óbito durante o seguimento. Em vez disso, foi utilizado o método *last observation carried forward* (LOCF), que presume a estabilidade do estado clínico a partir da última observação — uma suposição pouco adequada em doenças progressivas como a ELA.

*Di Lazzaro V et al.*⁴⁰ foi classificado como de baixo risco de viés, conforme avaliação pela ferramenta Risk of Bias 2 (RoB 2), indicando que foram adotadas medidas metodológicas adequadas em todos os domínios analisados.

Figura 6 - Checklist Risk-of-Bias 2.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Benussi, 2023	-	+	+	+	+	-
Benussi, 2019	-	+	+	+	+	-
Di Lazzaro V, 2009	+	X	X	+	+	X
Di Lazzaro V, 2024	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

6 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança de duas técnicas de neuromodulação não invasiva, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS) e a Estimulação Magnética Transcraniana (TMS), no tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). A análise da eficácia, centrada na progressão da escala funcional ALSFRS-R, revelou tendências que, embora não estatisticamente significativas, merecem uma interpretação aprofundada. A literatura sobre a história natural da ELA aponta para um declínio funcional médio de 0,89 a 1,11 pontos por mês⁴¹. Notavelmente, os grupos de intervenção em três dos quatro estudos incluídos nesta revisão demonstraram uma taxa de declínio inferior a essa progressão natural. Os estudos de Benussi A et al. (2019 e 2023) e Di Lazzaro V et al. (2009) apresentaram taxas de declínio de aproximadamente 0,25, 0,42 e 0,74 pontos/mês, respectivamente, o que sugere um potencial efeito na atenuação da perda funcional.

Contudo, pondera-se que nenhum desses achados alcançou significância estatística ($p > 0,05$), o que pode ser atribuído, em parte, ao tamanho amostral reduzido dos ensaios, uma limitação comum em pesquisas de doenças raras. Adicionalmente, o estudo de Di Lazzaro V et al. (2024)⁴⁰, que possuía a maior amostra e foi classificado como de baixo risco de viés, foi o único que não demonstrou esse retardo, apresentando um declínio de 1,55 pontos/mês, em linha com uma progressão mais acelerada da doença. Uma observação crítica que se estende aos três estudos com resultados positivos é que o efeito de atenuação do declínio também foi observado em seus respectivos grupos Sham. Este achado pode ser parcialmente explicado por fenômenos metodológicos, como o Efeito Hawthorne⁴², no qual os participantes de uma pesquisa podem alterar seu comportamento ou percepção simplesmente por estarem sendo observados e recebendo mais atenção.

A natureza da escala ALSFRS-R, que depende do autorrelato do paciente ou do cuidador, a torna particularmente suscetível a esse tipo de viés. A participação em um ensaio clínico, o acompanhamento regular e a expectativa de um novo tratamento podem induzir um viés de percepção, resultando em relatos mais

otimistas sobre a capacidade funcional. Isso poderia levar a uma aparente atenuação do declínio na escala que não corresponde a uma alteração fisiológica real, tanto no grupo de intervenção quanto no grupo Sham.

Outro desafio significativo que emerge da análise dos estudos é a acentuada heterogeneidade dos protocolos de neuromodulação empregados. A variabilidade observada no número de sessões (de 10 a 60), na localização da estimulação no tipo de corrente ou estímulo (tDCS vs. TMS com padrão cTBS) dificulta a comparação direta dos resultados e afeta a reprodutibilidade dos achados. A falta de padronização impede a identificação de um protocolo ótimo e representa uma barreira para estabelecer qual abordagem, se alguma, é verdadeiramente eficaz, limitando a generalização dos resultados.

Em relação ao segundo pilar desta revisão, o objetivo de levantar os principais efeitos adversos foi plenamente alcançado, revelando um perfil de segurança muito favorável. Apenas o estudo de Di Lazzaro V et al⁴⁰. reportou eventos adversos, classificados como leves e transitórios, como cefaleia e cervicalgia, com apenas uma desistência. A ausência de relatos de eventos adversos graves nos quatro ensaios clínicos analisados reforça a conclusão de que a tDCS e a TMS, nos protocolos aplicados, são procedimentos seguros e bem tolerados por pacientes com ELA.

É fundamental reconhecer as limitações da presente revisão sistemática como o número reduzido de ensaios clínicos que atenderam aos critérios de inclusão, que limita a robustez e a generalização das conclusões. Adicionalmente, a restrição de idioma a artigos em inglês e português pode ter excluído estudos relevantes, introduzindo um viés de seleção. A ausência de uma metanálise, justificada pela alta heterogeneidade entre os estudos, resultou em uma síntese narrativa, que oferece um nível de evidência inferior à combinação estatística.

Em suma, esta revisão sistemática demonstra que, embora a TMS e a tDCS apresentem um robusto perfil de segurança para o tratamento da ELA, a evidência sobre sua eficácia em retardar a perda funcional permanece incerta. A tendência de atenuação do declínio observada na maioria dos estudos é promissora, mas a ausência de significância estatística e a plausível influência

de vieses de percepção, como o Efeito Hawthorne, impedem conclusões definitivas. O perfil de segurança favorável posiciona essas técnicas como candidatas viáveis para investigações futuras, que devem ser metodologicamente mais rigorosas. Para que a evidência avance de forma conclusiva, o direcionamento para futuros estudos de Fase III é claro: são necessários ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, com poder estatístico adequado (amostras maiores) e um seguimento mais longo para confirmar os benefícios observados em estudos preliminares. O desenho desses estudos confirmatórios deve, ainda, priorizar a inclusão de desfechos mais objetivos, como biomarcadores neurofisiológicos, em conjunto com a escala ALSFRS-R, a fim de validar a eficácia e mitigar os vieses de autorrelato identificados neste trabalho.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que, em relação à eficácia, a evidência atual é insuficiente para comprovar um benefício clínico. Embora a maioria dos estudos tenha demonstrado uma tendência de atenuação na velocidade do declínio funcional em comparação com a história natural da doença, os resultados não alcançaram significância estatística

Além disso, ambas as técnicas de neuromodulação não invasiva demonstraram ser seguras e bem toleradas pelos pacientes com ELA, com a ocorrência de eventos adversos sendo rara, leve e transitória nos estudos analisados.

Portanto, diante da incerteza sobre a eficácia, não é possível, no momento, recomendar a TMS ou a tDCS como tratamentos estabelecidos para retardar a progressão da ELA. A realização de ensaios clínicos futuros, com maior rigor metodológico, amostras mais robustas e desfechos objetivos, é fundamental para elucidar o verdadeiro potencial terapêutico destas intervenções.

REFERÊNCIAS

1. Prevalência ELA [Internet]. [cited 2024 Nov 17]. Available from: <https://www.orpha.net/pt/disease/detail/803>
2. Mehta P, Kaye W, Raymond J, Punjani R, Larson T, Cohen J, et al. Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis — United States, 2015 [Internet]. 2015. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/cme/conted_info.html#weekly.
3. Marin B, Fontana A, Arcuti S, Copetti M, Boumédiène F, Couratier P, et al. Age-specific ALS incidence: a dose–response meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2018 Jul 1;33(7):621–34.
4. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, Chió A, Savelieff MG, Kiernan MC, et al. Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. Vol. 21, *The Lancet Neurology.* Elsevier Ltd; 2022. p. 465–79.
5. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, Chió A, Savelieff MG, Kiernan MC, et al. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. Vol. 21, *The Lancet Neurology.* Elsevier Ltd; 2022. p. 480–93.
6. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, Mazzini L, Savelieff MG, Shaw PJ, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Vol. 400, *The Lancet.* Elsevier B.V.; 2022. p. 1363–80.
7. Falcão de Campos C, Gromicho M, Uysal H, Grosskreutz J, Kuzma-Kozakiewicz M, Oliveira Santos M, et al. Delayed Diagnosis and Diagnostic Pathway of ALS Patients in Portugal: Where Can We Improve? *Front Neurol.* 2021 Oct 27;12.
8. Williams JR, Fitzhenry D, Grant L, Martyn D, Kerr DA. Diagnosis pathway for patients with amyotrophic lateral sclerosis: Retrospective analysis of the US Medicare longitudinal claims database. *BMC Neurol.* 2013 Nov 4;13.
9. Benussi A, Cantoni V, Grassi M, Libri I, Cotelli MS, Tarantino B, et al. Cortico-spinal tDCS in amyotrophic lateral sclerosis: A randomized, double-blind, sham-controlled trial followed by an open-label phase. *Brain Stimul.* 2023 Nov 1;16(6):1666–76.
10. Madhavan S, Sivaramakrishnan A, Bond S, Jiang QL. Safety and feasibility of transcranial direct current stimulation in amyotrophic lateral sclerosis—a pilot study with a single subject experimental design. *Physiother Theory Pract.* 2019 May 4;35(5):458–63.
11. Edmond EC, Stagg CJ, Turner MR. Therapeutic non-invasive brain stimulation in amyotrophic lateral sclerosis: Rationale, methods and experience. Vol. 90, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* BMJ Publishing Group; 2019. p. 1131–8.
12. Ranieri F, Mariotto S, Dubbioso R, Di Lazzaro V. Brain Stimulation as a Therapeutic Tool in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Current Status and

- Interaction With Mechanisms of Altered Cortical Excitability. Vol. 11, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
13. Sivaramakrishnan A, Datta A, Bikson M, Madhavan S. Remotely supervised transcranial direct current stimulation: A feasibility study for amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2019;45(3):369–78.
 14. Kesikburun S. Non-invasive brain stimulation in rehabilitation. Vol. 68, *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. Turkish Society of Physical Medicine and Rehabilitation; 2022. p. 1–8.
 15. Chio A, Moglia C, Canosa A, Manera U, Dovidio F, Vasta R, et al. ALS phenotype is influenced by age, sex, and genetics: A population-based study. *Neurology*. 2020 Feb 25;94(8):E802–10.
 16. Murphy NA, Arthur KC, Tienari PJ, Houlden H, Chiò A, Traynor BJ. Age-related penetrance of the C9orf72 repeat expansion. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
 17. Ryan M, Heverin M, McLaughlin RL, Hardiman O. Lifetime Risk and Heritability of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019 Nov 1;76(11):1367–74.
 18. Walhout R, Verstraete E, van den Heuvel MP, Veldink JH, van den Berg LH. Patterns of symptom development in patients with motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018 Jan 2;19(1–2):21–8.
 19. Beeldman E, Govaarts R, De Visser M, Klein Twennaar M, Van Der Kooij AJ, Van Den Berg LH, et al. Progression of cognitive and behavioural impairment in early amyotrophic lateral sclerosis. Vol. 91, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2020. p. 779–80.
 20. Pender N, Pinto-Grau M, Hardiman O. Cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis. Vol. 33, *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 649–54.
 21. Yang T, Hou Y, Li C, Cao B, Cheng Y, Wei Q, et al. Risk factors for cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Jul 1;92(7):688–93.
 22. Iazzolino B, Peotta L, Zucchetti JP, Canosa A, Manera U, Vasta R, et al. Differential Neuropsychological Profile of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis With and Without C9orf72 Mutation. *Neurology*. 2021 Jan 5;96(1):E141–52.
 23. Bersano E, Sarnelli MF, Solara V, Iazzolino B, Peotta L, De Marchi F, et al. Decline of cognitive and behavioral functions in amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2020 Jul 2;21(5–6):373–9.
 24. Babu S, Pioro EP, Li J, Li Y. Optimizing muscle selection for electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2017 Jul 1;56(1):36–44.

25. Shayya L, Babu S, Pioro EP, Li J, Li Y. Distal Predominance of Electrodiagnostic Abnormalities in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Muscle Nerve*. 2018 Sep 1;58(3):389–95.
26. Goutman SA. Diagnosis and Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders.
27. Saúde M DA. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA [Internet]. Available from: <http://conitec.gov.br/>
28. Peterchev A V., Wagner TA, Miranda PC, Nitsche MA, Paulus W, Lisanby SH, et al. Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: Definition, selection, and reporting practices. Vol. 5, *Brain Stimulation*. 2012. p. 435–53.
29. Lefaucheur JP. Transcranial magnetic stimulation. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 559–80.
30. Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. Vol. 127, *Clinical Neurophysiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2016. p. 1031–48.
31. Priori A, Hallett M, Rothwell JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimul*. 2009;2(4):241–5.
32. Kew JJM, Leigh PN, Playford ED, Passingham RE, Goldstein LH, Frackowiak RSJ, et al. Cortical function in amyotrophic lateral sclerosis A positron emission tomography study [Internet]. Vol. 116, *Brain*. 1993. Available from: <http://brain.oxfordjournals.org/>
33. Nihei K, Mckee AC, Kowau NW. HAcTa. europathologistca Patterns of neuronal degeneration in the motor cortex of amyotrophic lateral sclerosis patients*. Vol. 86, *Acta Neuropathol*. 1993.
34. Vucic S, Nicholson GA, Kiernan MC. Cortical hyperexcitability may precede the onset of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2008 Jun;131(6):1540–50.
35. Cerins A, Corp D, Opie G, Do M, Speranza B, He J, et al. Assessment of cortical inhibition depends on inter individual differences in the excitatory neural populations activated by transcranial magnetic stimulation. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
36. Ni Z, Chen R. Short-interval intracortical inhibition: A complex measure. Vol. 119, *Clinical Neurophysiology*. 2008. p. 2175–6.
37. Van Den Bosch L, Van Damme P, Bogaert E, Robberecht W. The role of excitotoxicity in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. Vol. 1762, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2006. p. 1068–82.
38. Benussi A, Alberici A, Cotelli MS, Dell’Era V, Cantoni V, Bonetta E, et al. Cortico-spinal tDCS in ALS: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. Vol. 12, *Brain Stimulation*. Elsevier Inc.; 2019. p. 1332–4.

39. Di Lazzaro V, Pilato F, Profice P, Ranieri F, Musumeci G, Florio L, et al. Motor cortex stimulation for ALS: A double blind placebo-controlled study. *Neurosci Lett*. 2009 Oct 16;464(1):18–21.
40. Di Lazzaro V, Ranieri F, Doretti A, Boscarino M, Maderna L, Colombo E, et al. Transcranial static magnetic stimulation for amyotrophic lateral sclerosis: a bicentric, randomised, double-blind placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2024 Oct 1;45.
41. Atassi N, Berry J, Shui A, Neta Zach M, Alexander Sherman Ervin Sinani Jason Walker Igor Katsovskiy David Schoenfeld M, Cudkowicz M, et al. The PRO-ACT database Design, initial analyses, and predictive features. 2014.
42. Sedgwick P, Greenwood N. Understanding the hawthorne effect. Vol. 351, *BMJ (Online)*. BMJ Publishing Group; 2015.

