

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Estimulação Cerebelosa Não Invasiva em Ataxias Cerebelosas Hereditárias

Non-Invasive Cerebellar Stimulation in Hereditary Cerebellar Ataxias

 Sara Costa ¹; Joel Freitas ²; Márcio Cardoso ²;  José Barros ^{1,5}; Teresa Coelho ²;  Joana Damásio ^{1,3,*}

1-Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Porto, Portugal

2-Serviço de Neurofisiologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Porto, Portugal

3-Unidade de Investigação Genética e Epidemiológica em Doenças Neurológicas (UnIGENE), Institute for Molecular and Cell Biology (IBMC), Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S), Universidade do Porto, Porto, Portugal

4-Centre for Predictive and Preventive Genetics (CGPP), Institute for Molecular and Cell Biology (IBMC), Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S), Universidade do Porto, Porto, Portugal

5-ICBAS- School of Medicine and Biomedical Sciences, Universidade do Porto, Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/123/2025>

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 25, Número 3, julho-setembro 2025. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Review Article, published in Sinapse, Volume 25, Number 3, July-September 2025. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2025. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Ataxias Cerebelosas/
tratamento;
Cerebelo;
Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua;
Estimulação Transcraniana Magnética.

Keywords:

Cerebellar Ataxia/therapy;
Cerebellum;
Transcranial Direct Current Stimulation;
Transcranial Magnetic Stimulation.

*Autor Correspondente /

Corresponding Author:

Joana Damásio
Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto
Largo do Professor Abel Salazar
4099-001, Porto, Portugal
joanadamasio@chporto.min-saude.pt

Recebido / Received: 2024-11-09

Aceite / Accepted: 2024-07-06

Ahead of Print: 2025-09-23

Publicado / Published: 2023-09-30

Resumo

As ataxias cerebelosas hereditárias (ACH) constituem um grupo heterogéneo de doenças neurológicas com mecanismos genéticos diversos. Os tratamentos são escassos, mas o crescente interesse na neuroestimulação do cerebelo tem revelado resultados promissores.

O nosso objetivo foi rever os estudos sobre estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) e estimulação magnética transcraniana (TMS) em ACH.

Realizou-se uma pesquisa na plataforma PubMed®, utilizando os termos: ["cerebellar stimulation" OR "transcranial direct current stimulation" OR "transcranial magnetic stimulation"] AND ["spinocerebellar ataxia" OR "hereditary ataxia" OR "Friedreich ataxia" OR "Machado Joseph disease"]. A seleção baseou-se na leitura do título e resumo seguido da leitura do artigo. Criou-se uma base de dados com a informação relevante de cada artigo incluindo elementos referentes ao desenho de estudo, protocolo de estimulação, dados clínicos e genéticos, escalas clínicas utilizadas e parâmetros neurofisiológicos.

Identificaram-se 72 artigos, dos quais 25 foram excluídos. Embora os diferentes estudos tenham incluído doentes com ACH, alguns apresentaram grande heterogeneidade genética ou incluíram ataxias adquiridas. A maioria dos protocolos de tratamento consistiu em sessões de estimulação em dias consecutivos, com repetição ao fim de um período variável. Em ambas as técnicas, não foram registados efeitos adversos significativos; na maioria, foi evidente benefício motor ao nível da postura e marcha. Verificou-se uma maior duração do efeito da estimulação na tDCS.

Os resultados são encorajadores no que respeita à segurança e melhoria motora, em particular da ataxia axial. A realização de mais estudos, em amostras geneticamente homogéneas, poderá contribuir para a definição do papel das técnicas de neuromodulação no tratamento das ACH.

Abstract

Hereditary cerebellar ataxias (HCA) are a heterogeneous group of neurological disorders with several underlying genetic mechanisms. The available treatments are still scarce, however the growing interest in cerebellar neurostimulation has revealed promising results.

We aimed to review the published studies on transcranial direct current stimulation (tDCS) and transcranial magnetic stimulation (TMS) in HCA.

A literature search was performed on PubMed using the keywords: [“cerebellar stimulation” OR “transcranial direct current stimulation” OR “transcranial magnetic stimulation”] AND [“spinocerebellar ataxia” OR “hereditary ataxia” OR “Friedreich ataxia” OR “Machado Joseph disease”]. The selection was made by reading the title and abstract, followed by full article analyses. A database was created with relevant information of each article, including elements related to the study design, stimulation protocol, clinical and genetic data, clinical scales used, and neurophysiological parameters.

In the initial search, 72 articles were identified, from which 25 were excluded. Despite the inclusion of ACH in various studies, some studies exhibited high genetic heterogeneity and the inclusion of acquired ataxias. Most treatment protocols consisted of stimulation sessions conducted over consecutive days, with repeat sessions scheduled after a specific period. In both techniques no significant adverse effects were recorded, and in most cases the motor benefit was evident, particularly in terms of trunk and gait ataxia. There was a longer duration of stimulation effect in tDCS when compared to TMS.

The results are encouraging, regarding both the safety of stimulation and improvement in motor symptoms, in particular axial ataxia. Carrying out more studies, in genetically homogeneous population, will contribute defining the role of neuromodulation techniques in the treatment of ACH.

Introdução

As ataxias cerebelosas hereditárias (ACH) são um grupo heterogêneo de doenças neurológicas, que carecem de tratamentos modificadores de doença.^{1,2}

O cerebelo é crucial no movimento, incorporando circuitos cerebelo-tálamo-corticais.³ As células de Purkinje têm uma excitabilidade intrínseca elevada e exercem inibição tónica sobre o núcleo denteado, com inibição do córtex cerebral, num fenómeno conhecido por inibição cerebelo-cerebral (CBI).^{4,5} Nas ataxias cerebelosas ocorre alteração das taxas de disparo das células de Purkinje, com padrões lentos e irregulares e consequente disrupção da CBI.⁶ Face à crescente evidência da resposta do cerebelo aos estímulos elétricos e magnéticos e correspondente benefício clínico,^{7,8} tem havido um aumento da investigação da sua neuromodulação, particularmente com a estimulação transcraniana por corrente direta (tDCS) e estimulação magnética transcraniana (TMS) e da sua aplicabilidade nas ACH.⁹

A tDCS é uma técnica de neuromodulação não invasiva, constituída por dois eléctrodos, ânodo e cátodo, com corrente eléctrica contínua de baixa voltagem, no sentido ânodo - cátodo.¹⁰ Não despoleta potencial de ação, mas modula o potencial de repouso da membrana neuronal.¹¹ Dependendo da polaridade da corrente aplicada, as taxas de disparo neuronal poderão aumentar ou diminuir: a estimulação anodal induz mudança do

potencial de membrana, abaixo do limiar despolarização, mas aumentando a taxa de disparo espontâneo¹²; a estimulação catodal hiperpolariza a membrana neuronal, reduzindo a taxa de disparo.¹³ Assim, a tDCS com estimulação anodal exerce uma atividade excitatória sobre as células de Purkinje,¹⁴ aumentando a sua atividade inibitória sobre os núcleos profundos do cerebelo, e repondo o tónus inibitório fisiológico sobre o córtex motor primário.¹⁵ Postula-se que a tDCS exerça efeitos neuromoduladores imediatos¹⁶ e que as consequências a longo prazo estejam relacionadas com fenómenos de neuroplasticidade,¹⁷ por indução da expressão génica e potenciação de sistemas glutamatérgicos.¹⁸

Na TMS são gerados campos magnéticos breves, que despoletam potencial de ação neuronal.¹⁹ Consoante os estímulos magnéticos aplicados, a TMS pode ser dividida em: estimulação com um estímulo (sTMS); estimulação com dois pulsos (pTMS) e estimulação com vários pulsos em intervalos regulares (rTMS).²⁰ A rTMS modula a atividade cortical para além do período de estimulação, apresentando potencial terapêutico.²¹⁻²⁴ A sTMS e pTMS avaliam o envolvimento precoce dos circuitos corticais e a sua relação com o início, duração e gravidade da ataxia, através de marcadores como o CBI. Nos indivíduos saudáveis, a aplicação de pTMS no córtex motor primário (MI) provoca um potencial evocado motor (MEP).²⁵ A aplicação de um estímulo de condi-

cionamento sobre o hemisfério cerebeloso contralateral diminui a amplitude do MEP, traduzindo o mecanismo supressor subjacente à CBI.^{12,26} Para além dos protocolos convencionais de TMS, existem protocolos de estimulação theta burst intermitente (iTBS) que envolvem a aplicação intercalada de impulsos de frequência baixa (5 Hz) e elevada (50 Hz), que induzem efeitos mais prolongados na excitabilidade cortical.²⁷

Este trabalho teve como objetivo rever os estudos disponíveis sobre tDCS e TMS nas ACH, focando-se nos tipos de ensaios clínicos realizados, diferentes protocolos de estimulação adotados, resposta clínica, imagiológica e/ ou neurofisiológica, assim como nos potenciais efeitos adversos reportados.

Métodos

Crítérios de inclusão e exclusão: Incluíram-se estudos sobre tDCS e TMS, aplicados em indivíduos com ataxias cerebelosas hereditárias (ACH), com idade igual ou superior a 18 anos. Foram considerados estudos controlados randomizados com diferentes modalidades de ocultação (*single-blinded*, *double-blinded*), bem como ensaios clínicos abertos, com ou sem grupo placebo.

Apenas foram considerados artigos publicados em inglês ou português. Foram excluídos artigos de neuro-modulação apenas em ataxias adquiridas, ou sem discriminação da etiologia da ataxia, realizados noutras doenças neurológicas que não as ACH, assim como estudos *in vitro* ou em modelos animais. Excluíram-se também artigos de revisão visando diminuir o risco de duplicação de dados.

Pesquisa: Realizou-se pesquisa na PubMed® até novembro de 2023, incluindo os seguintes termos: “cerebellar stimulation”, “transcranial direct current stimulation”, “transcranial magnetic stimulation”, “spinocerebellar ataxia”, “hereditary ataxia”, “Friedreich ataxia”, “Machado Joseph disease”. A pesquisa foi feita da seguinte forma: [“cerebellar stimulation” OR “transcranial direct current stimulation” OR “transcranial magnetic stimulation”] AND [“spinocerebellar ataxia” OR “hereditary ataxia” OR “Friedreich ataxia” OR “Machado Joseph disease”]. Incluíram-se artigos em inglês ou português, e as referências foram analisadas para garantir a máxima cobertura. A seleção foi realizada a partir da leitura do título e resumo seguido da leitura integral do artigo.

Extração de dados: Para introdução da informação

relevante de cada artigo, criou-se uma folha de extração de dados.

Resultados

A pesquisa na PubMed® gerou 72 artigos, dos quais foram selecionados 47. Os resultados da pesquisa encontram-se detalhados na Fig. 1.

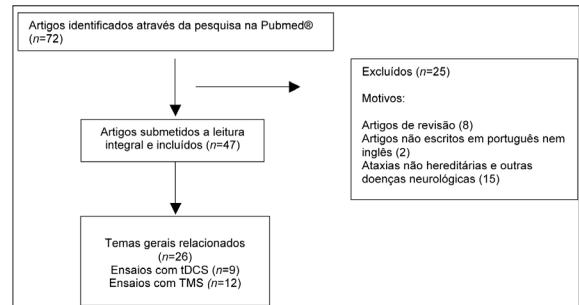


Figura 1. Fluxograma dos resultados da pesquisa bibliográfica.

Parâmetros de avaliação de resposta

Os resultados clínicos foram avaliados através de escalas validadas (detalhadas em material suplementar).^{2,26,28–35,39–43} Num estudo foram avaliados parâmetros de ressonância magnética funcional (fRM)²⁶ e em três realizadas espectroscopia de ressonância magnética (sRM).^{35,36,39}

Crítérios de exclusão para tratamentos de neuro-modulação

Os critérios de exclusão incluíram comorbilidades sistêmicas graves, demência, traumatismo craniano, epilepsia, doenças vasculares e neoplásicas cerebrais. A presença de doença psiquiátrica grave, pacemaker, implantes metálicos na região crânio-cervical, fármacos com potencial de baixar o limiar epileptógeno, drogas ilícitas ou gravidez também constituíram critérios de exclusão.^{2,26,28–34,36–39,44–47} A capacidade de marcha à altura da inclusão no estudo, foi apenas detalhada num trabalho em rTMS, que permitia a inclusão de doentes com uso de um auxiliar de marcha, mas não em cadeira de rodas.²

Estimulação transcraniana por corrente contínua

Em 7 trabalhos em tDCS realizou-se estimulação anodal apenas do cerebelo,^{26,29,30,31,32,33,44} e em 2 do cerebelo e córtex motor primário (MI),^{28,45} variando a localização do cátodo. Identificaram-se 19 indivíduos com ACH, to-

dos com atrofia cerebelosa, incluídos nos estudos com tDCS. Não é claro se ocorreu a inclusão de alguns doentes em mais do que um ensaio (separados no tempo), em estudos realizados pela mesma equipa de investigação.²⁹⁻³² Não foram reportados efeitos secundários major (Tabelas 2 e 3 do Material Suplementar).

Estudos *single-blinded*

Um estudo com 9 doentes com ataxia (4 ACH), envolveu um protocolo de 3 sessões de estimulação (ânodo no cerebelo e cátodo na área supraorbital).⁴⁴ Em cada sessão, avaliou-se 1 de 3 parâmetros distintos: reflexos de estiramento de longa latência (LLSR), coordenação dos membros superiores e postura (detalhes na Tabela 1). No fim do tratamento observou-se redução da amplitude dos LLSR, habitualmente aumentada nas ataxias.⁴⁴

Noutro estudo, o mesmo grupo aplicou estimulação real (estimulação anodal do cerebelo, seguida de estimulação anodal no córtex motor contralateral),²⁸ ou simulada em 2 doentes com ataxia espinocerebelosa (SCA) tipo 2. Após a estimulação real, verificou-se melhoria do tremor postural, tremor de ação e hipermetria; na SARA verificou-se redução de 3 (17%) e 4 (31%) pontos, em cada doente, face à *baseline*.²⁸

Naeije *et al* realizaram estimulação (ânodo no cerebelo e cátodo no deltoide), em 24 doentes com FRDA, fenotípica e genotipicamente homogéneos,²⁶ randomizados em 2 grupos: um submetido a estimulação real e outro a estimulação simulada, 5 dias por semana, durante uma semana. Após período de *washout* de 12 semanas, realizou-se *cross-over* entre grupos, e aplicou-se o mesmo esquema de tratamento. Os doentes foram avaliados clinicamente e com fRM no início e após cada semana de tratamento. Após estimulação anodal observou-se uma redução de 2 (6,5%) pontos na SARA, estatisticamente significativa face à *baseline*. Na fRM verificou-se menor resposta do SII ao estímulo tátil excêntrico após tDCS.²⁶

Estudos *double-blinded*

A maioria dos estudos *double-blinded* em tDCS foi conduzida pelo mesmo centro italiano,²⁹⁻³² identificando-se apenas 2 provenientes de outros grupos.^{33,45}

O primeiro da equipa de Benussi *et al*, foi *cross-over* com inclusão de 19 participantes (11 com ACH). Cada indivíduo foi submetido a uma sessão de estimulação

real (ânodo no cerebelo e cátodo no deltoide)²⁹ e uma de estimulação simulada, separadas por 1 semana. Após uma sessão de estimulação real, obteve-se uma redução de 2 (12%) pontos na SARA e 6 (13%) na ICARS estatisticamente significativa face à *baseline* e ao *placebo*.²⁹

Num outro estudo, o mesmo grupo avaliou o efeito cumulativo da tDCS em 20 doentes.³⁰ Doze doentes (6 ACH) foram submetidos a estimulação real nos mesmos locais de aplicação do protocolo anterior;²⁹ 5 dias por semana, durante 2 semanas (Tabela 1).³⁰ Oito (5 ACH) foram submetidos a um protocolo semelhante, de estimulação simulada. Verificou-se melhoria significativa no grupo submetido a estimulação real, mais evidente ao fim de 1 mês, perdurando 3 meses após estimulação, com uma redução de 3 (17%) pontos na SARA, 9 (20%) na ICARS e restituição da CBI, estatisticamente significativa face à *baseline*.³⁰

John *et al* realizou um ensaio em 14 doentes (10 com ACH) com 3 sessões de 20 minutos (2 com estimulação real e 1 simulada, separadas por 1 semana) de tDCS (ânodo no cerebelo/córtex motor e cátodo no bucinador ipsilateral e na região supraorbital contralateral), para investigar o efeito na força de preensão. Não se observaram diferenças significativas entre a estimulação real e simulada.⁴⁵

Num estudo *cross-over* de tDCS (ânodo no cerebelo e cátodo na medula lombar) conduzido por Benussi *et al*, 20 participantes (11 ACH) foram randomizados em 2 grupos: um submetido a estimulação real e outro a estimulação simulada, 5 dias por semana, durante 2 semanas.³¹ Após seguimento de 3 meses, foi realizado *cross-over* entre grupos, com esquema de tratamento e seguimento similares (duração total do estudo de 9 meses). Em ambos o braço do ensaio, após estimulação real, verificou-se melhoria neurofisiológica (restauro da CBI) e clínica, com redução de 4 (22%) pontos na SARA e 10 (19%) pontos na ICARS após as 2 semanas de tratamento, estatisticamente significativa face à *baseline* e ao *placebo*. Até ao final do 1º mês de seguimento, houve melhoria clínica, com agravamento paulatino aos 3 meses, mas mantendo diferença significativa face à *baseline* e à estimulação placebo.³¹

No trabalho mais recente de Benussi *et al*, (ânodo no cerebelo e cátodo da medula lombar), foram incluídos 61 doentes (34 com ACH).³² Após uma fase *double-blind* (2 semanas de estimulação real ou simulada, com seguimento até às 12 semanas), seguiu-se uma *open-label*

(2 semanas de estimulação real para todos os participantes, com seguimento até às 52 semanas). Na fase *double-blind*, o grupo submetido a estimulação real apresentou uma melhoria neurofisiológica, cognitiva e clínica, com redução de 4,7 (24,5%) e 4,2 (21,9%) pontos na SARA, 13,2 (28,1%) e 9,9 (21,1%) pontos na ICARS às 2 semanas e 12 semanas, respetivamente, apresentando diferenças estatisticamente significativas face à *baseline* e ao grupo submetido a estimulação placebo. Na fase *open-label*, ocorreu melhoria clínica, cognitiva e neurofisiológica em todos os doentes tratados. Imediatamente após a estimulação *open-label*, o grupo submetido primariamente a estimulação placebo e aquele submetido a estimulação real, apresentaram, face à avaliação pré-tratamento, uma redução de 4,3 (21,8%) e 2,7 (18%) pontos na SARA e 11,4 (23,4%) e 8,6 pontos no ICARS (23,4%), respetivamente. Durante o seguimento, observou-se paulatino agravamento motor e, às 52 semanas, apenas o grupo submetido a estimulação real *ab initium* mantinha melhoria significativa face à *baseline* na SARA (3,5 pontos; 18,2%). Na ICARS, às 52 semanas, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos, com 11,6 pontos (24,7%) no grupo estimulação real e 4,7 pontos (9,7%) no grupo estimulação placebo-real.³²

Maas *et al* conduziram um ensaio com 12 doentes com doença de Machado-Joseph (DMJ) em estadios inicial a moderado, com estimulação simulada ou real (ânodo no cerebelo e cátodo no deltoide (5 sessões/semana, durante 2 semanas) e seguimento até aos 12 meses (detalhes na **Tabela 1**).³³ No final das 2 semanas, houve melhoria clinicamente significativa (estipulada como redução de pelo menos 1,5 pontos na SARA), em 30% dos doentes submetidos a tDCS real e em 50% dos submetidos a estimulação simulada. Aos 12 meses, 30% dos doentes submetidos a estimulação real e 10% dos doentes submetidos a estimulação placebo, mantinham a redução $\geq 1,5$ pontos na SARA.³³

Estimulação magnética transcraniana

Realizaram-se 10 ensaios de rTMS,^{2,34-37,39,41,42,46,47} 2 de iTBS,^{40,42} e 1 de sTMS,³⁸ num total de 230 doentes com ACH, existindo ainda um estudo com 74 doentes com ataxias hereditária e esporádica,⁴⁷ sem detalhes sobre o número concreto de cada tipo. Onze trabalhos abordaram TMS no cerebelo^{2,34-37,39-42,46,47} e 1 no cere-

belo e no córtex motor³⁸ (**Tabelas 2 e 3 do Material Suplementar**).

Estudos sem controlo

Shimizu *et al* realizaram rTMS do cerebelo em 4 doentes com ACH, durante 21 dias consecutivos.⁴⁶ Foram avaliados *ab initium* e após cada semana de tratamento, o tempo e número de passos necessários para realizar 10 m, e o número de passos em *tandem*, objetivando-se melhoria destes parâmetros.⁴⁶

Ihara *et al* conduziram um estudo com 20 doentes, 4 com SCA6, submetidos a rTMS no cerebelo, 3 dias por semana, durante 8 semanas.³⁶ Após este período, verificou-se melhoria na postura, com redução de 5 (13%) pontos na ICARS. Foram medidos os biomarcadores de stress oxidativo, antes e depois da estimulação, observando-se diminuição da sua concentração.³⁶

Dang *et al* realizaram rTMS no cerebelo num doente com SCA6, realizando 5 sessões semanais durante 4 semanas, com seguimento de 18 meses.³⁷ Após a última sessão verificou-se, face à *baseline*, uma redução de 8 (57%) pontos na SARA e 25 (61%) pontos na ICARS, e aos 18 meses redução de 12 (82%) pontos na SARA e 30 (73%) pontos na ICARS.³⁷

Hu *et al* realizaram, em 5 sessões semanais, durante 2 semanas, rTMS no cerebelo de 3 doentes com DMJ. Após a última sessão, constatou-se uma redução de 5 (11,1%) pontos na SARA e de 4,3 (11,1%) pontos no ICARS e aumento dos níveis de NAA/Cr e Cho/Cr.³⁵

Estudo controlado com placebo - sem referência a ocultação

Kawamura *et al* aplicaram sTMS no cerebelo e córtex motor de um doente com SCA6, com estimulação simulada 1 vez por dia, 5 vezes por semana, durante 2 semanas, seguida de 2 semanas sem estimulação e posteriormente TMS real, com o mesmo esquema de tratamento.³⁸ Duas semanas após a estimulação simulada, verificou-se redução de 5 (10%) pontos na ICARS, enquanto após a estimulação real ocorreu melhoria da diplopia e redução de 10 (20%) pontos da ICARS.³⁸

Estudos *double-blinded*

Shiga *et al* realizaram um estudo em 74 doentes com diferentes tipos de ACH. Num grupo foram aplicados 10 pulsos de rTMS no cerebelo durante 21 dias, e noutro o mesmo protocolo, com estimulação simulada.⁴⁷

Após os 21 dias de estimulação real, houve aumento da velocidade da marcha, traduzindo-se numa redução do tempo para percorrer 10 m (4 segundos), aumento do número de passos em *tandem* (7 passos), aumento da capacidade de permanecer em pé e de caminhar autonomamente, face à *baseline*.⁴⁷

Manor *et al* realizou um ensaio em 20 doentes com ACH, divididos em 2 grupos, foi aplicada rTMS ou estimulação placebo no cerebelo durante 4 semanas consecutivas (20 sessões), e realizada avaliação imediata (1 semana) e 1 mês após a última sessão.² Na *baseline*, os doentes randomizados para rTMS apresentavam menor pontuação na SARA, tendo-se observado neste grupo uma redução imediata de 3 (22%) pontos na SARA e na estimulação placebo uma redução de 4 (24%) pontos. No seguimento, observou-se agravamento clínico no grupo placebo.²

França *et al* conduziram um ensaio com 24 doentes, 9 com ACH (DMJ), submetidos a rTMS do cerebelo.³⁴ Os doentes foram randomizados em 2 grupos: 1 com 13 (3 DMJ) e outro com 11 (6 DMJ) participantes. O primeiro foi submetido a estimulação real e o segundo a estimulação simulada, 5 dias por semana, durante 1 semana. Após um período de *washout* de 21 dias foi realizado *cross-over*, com esquema de tratamento e seguimento semelhantes. Após 5 dias de estimulação, verificou-se redução de 3,3 (24%) pontos na SARA e 5 (15%) pontos ICARS nos doentes submetidos a estimulação real. Contudo, os resultados não foram estatistica-

mente significativos nos doentes com DMJ.³⁴

Chen *et al* realizaram um estudo em 18 doentes com DMJ, randomizados em placebo e estimulação real, cada um com 9 elementos.³⁹ Estes grupos foram submetidos ao protocolo durante 15 dias consecutivos. Após estimulação real, verificou-se redução de 8 (20%) pontos no ICARS, com diferença estatisticamente significativa face à *baseline* e ao grupo placebo, e aumento dos níveis de NAA/Cr e Cho/Cr, doseados por espectroscopia.³⁹

Sanna *et al* realizaram um estudo em 6 doentes com SCA38, divididos em 2 grupos: 1 submetido inicialmente a 10 sessões de estimulação real e outro a 10 sessões de placebo. Aos 45 dias, o grupo submetido a estimulação real foi sujeito a estimulação simulada e vice-versa. Após as 10 sessões de estimulação real, houve redução de 4,4 (23%) pontos da MICARS, estatisticamente significativa face à *baseline*.⁴⁰

Sikander *et al* fizeram um estudo em 44 doentes com DMJ, randomizados em placebo e estimulação real. Ambos, foram submetidos a estimulação diária durante 15 dias.⁴¹ Após o tratamento, constataram-se melhorias no grupo de estimulação real de 2 (14,7%) pontos na SARA e 5,1 (15%) na ICARS, valores estatisticamente significativos face à *baseline* e ao grupo placebo.⁴¹

Shi *et al* conduziram um estudo em 120 doentes com DMJ, divididos em 3 grupos: 40 doentes submetidos a rTMS, 40 a iTBS e 40 estimulação placebo. Os protocolos englobaram 10 sessões de TMS, 5 dias consecutivos por semana, durante 2 semanas.⁴² Após este período,

Tabela 1. Resumo dos estudos por técnica de estimulação: tipo, amostra, intervenção, duração e principais *outcomes*.

Técnica	Tipo de Estudo	Amostra média/população	Intervenção	Duração	Principais <i>Outcomes</i>
tDCS	<i>Double-Blinded</i>	19 a 61 doentes (11 a 34 ACH)	Ânodo no cerebelo (excepcionalmente também no córtex motor); cátodo no deltoide, bucinador, área supraorbital, na medula lombar	1 a 2 semanas (5-10 sessões)	↓ 12%-25% SARA ↓ 13%-28% ICARS Melhoria NF, ↓ 2-40% CBI Efeito até 12 meses
	<i>Single-Blinded</i>	2 a 24 doentes/ACH	Ânodo no cerebelo (excepcionalmente também no córtex motor); cátodo na área supraorbital, deltoide	1 a 5 dias	↓ 6,5%-31% SARA ↓ LLSR
rTMS / iTBS / sTMS	<i>Double-Blinded</i>	6 a 120 doentes/ACH	rTMS/iTBS no cerebelo, às vezes córtex motor	2 a 4 semanas	↓ 12%-28% SARA ↓ 15%-20% ICARS Melhoria NF, ↑ MEP Efeito até 1 mês
	Sem Controlo / Controlado com placebo, sem referência a ocultação	1 a 20 doentes (1 a 4 ACH)	rTMS no cerebelo	2 a 8 semanas	↓ 11,1%-82% SARA ↓ 11,1% -73% ICARS ↓ Marcadores de stress oxidativo Efeito até 18 meses

CBI – inibição cerebelo-cerebral, ICARS – *International Cooperative Ataxia Rating Scale*, LLSR – reflexos de estiramento de longa latência, MEP – potenciais evocados motores, NF – neurofisiológica, SARA – *Scale for Assessment and Rating of Ataxia*.

verificaram-se melhorias estatisticamente significativas face à baseline, nos grupos submetidos ao protocolo de rTMS e iTBS, com redução de 1,5 (11,8%) pontos na SARA e 3,8 (10,3%) pontos na ICARS e 1,9 (14,7%) pontos na SARA e 4,2 (11,2%) pontos na ICARS, respetivamente. Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos tratados com rTMS e iTBS.⁴²

Discussão

No geral, os estudos mostraram que as técnicas de neuroestimulação parecem constituir um complemento terapêutico seguro no tratamento das ACH, com efeitos motores particularmente a nível axial,^{2,29,34,36-40,46,47} embora alguns estudos tenham demonstrado também a nível apendicular,^{28,29,37-39} e cognitivo.^{26,32}

Os protocolos de tDCS, 5 dias por semana, durante 2 semanas, aparentam ser uma estratégia viável, nomeadamente em fenótipos menos avançados da doença, nos quais há maior reserva neuronal do córtex cerebeloso.^{31,32} No entanto, com a utilização deste protocolo, estimulação catodal no deltoide, num grupo de doentes DMJ não se observou diferença entre os submetidos a estimulação e placebo.³³ Os autores consideram que tal poderá advir da relativa preservação das células de Purkinje, havendo maior compromisso dos núcleos denteados, tronco cerebral, colunas posteriores e nervos sensitivos periféricos, estruturas menos responsivas à tDCS.³³ Por outro lado, a estimulação anodal cerebelosa e catodal da medula espinal,^{31,32} foi a que apresentou melhores resultados, podendo dever-se à ação nas vias ascendentes e descendentes espinais.⁵³ A aplicação de 5 sessões de tDCS num grupo homogéneo de doentes com FRDA,²⁶ repercutiu-se num decréscimo da SARA, mas inferior ao verificado em grupos heterogéneos de doentes.^{31,32} Esta diferença poderá estar relacionada com maior incapacidade na *baseline* (maior pontuação na SARA) e protocolo utilizado (menos de 10 sessões).²⁶

A melhoria clínica observada após a tDCS parece correlacionar-se com a normalização da conectividade cerebelo-talamo-cortical, corroborada pelo aumento da CBI verificado.¹⁶ O efeito da tDCS poderá persistir entre 3 a 12 meses, podendo ser aplicada, a cada 3 meses para manter os benefícios clínicos.^{31,32}

A TMS, conforme o protocolo utilizado, mostra-se útil na avaliação de biomarcadores de doenças, como o CBI, podendo auxiliar na seleção de estratégias diagnósticas e terapêuticas em estágios iniciais, além de mo-

dular o metabolismo neuronal.^{19,39} Poderá ainda trazer benefícios ao nível da diplopia, através da normalização das conexões cerebelo - núcleo vestibular - núcleo oculomotor.³⁸ A utilização de protocolos de rTMS e de iTBS, parece ser uma alternativa eficaz no tratamento de doentes com DMJ^{41,42} e SCA38⁴⁰ carecendo contudo, de um maior número de estudos a englobar outras ACH. A maior parte dos ensaios debruçaram-se sobre os efeitos desta técnica a curto prazo, havendo necessidade de clarificação dos efeitos a longo prazo.

As áreas somatossensoriais estão conectadas com o cerebelo, sendo o SII modulado pelas eferências deste em pessoas saudáveis e com ataxia. Com base neste circuito, pode utilizar-se a fRM na avaliação do efeito da tDCS na CBI do SII, a qual, ao aumentar este parâmetro, se traduz numa redução da resposta cortical à estimulação tátil.²⁶ A sRM pode ter ainda um papel na compreensão do efeito destas técnicas nas ataxias, mediante doseamento de compostos como a ChO, Cr e NAA, que refletem a taxa de renovação celular, metabolismo energético cerebral e a viabilidade neuronal, respetivamente.^{35,39}

Os estudos apresentam limitações, destacando-se a utilização de protocolos não homogéneos em grupos heterogéneos de doentes. O reduzido tamanho das amostras e de centros envolvidos também são limitações patentes. De facto, alguns trabalhos envolvem doentes selecionados nos mesmos centros, sendo que a informação nos artigos não nos permite inferir se estão a ser replicados protocolos de tratamento nos mesmos doentes.²⁹⁻³² Adicionalmente, a estratégia de pesquisa adotada para o artigo, embora tivesse assentado em termos específicos, pode ter apresentado um viés de seleção. Tal pode ter comprometido a abrangência da pesquisa resultando numa eventual exclusão de estudos potencialmente elegíveis, mesmo após análise das listas de referências.

A tDCS tem a vantagem de ser mais económica e simples do que a TMS, que necessita de um aparelho mais dispendioso. Ambas as técnicas carecem da utilização de aparelhos específicos e de recursos humanos alocados para a sua aplicação.

Conclusão

Nesta revisão sistemática da literatura, compilamos informação sobre o potencial terapêutico das técnicas de neuroestimulação nos sintomas motores e não mo-

tores de diferentes ACH. Os estudos sugerem que os protocolos de estimulação não devem ser circunscritos ao cerebelo, enfatizando a provável ação destas técnicas num circuito neurológico extenso.^{28,38,45} Os desafios futuros prendem-se com a realização de um maior número de estudos com controlados com placebo, com períodos de *follow-up* mais extensos, em coortes homogêneas e com estratificação dos doentes consoante a gravidade da ataxia. Assim, será possível avaliar a ação destas técnicas e ajustar o protocolo ao tipo de ataxia. É necessário clarificar melhor o potencial destas técnicas nos sintomas não motores das ACH.

Para além da avaliação dos efeitos clínicos, acresce também, a determinação prévia e após o tratamento, da CBI para melhor caracterização do substrato neurofisiológico das alterações clínicas após estimulação. A utilização de técnicas de imagem e o doseamento de radicais livres³⁶ e de metabolitos que traduzem a viabilidade neuronal^{35,39} poderão auxiliar a compreensão dos mecanismos subjacentes a estas técnicas. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

SC: Redação do artigo, conceptualização.

JF, MC, JB, TC e JD: Conceptualização e supervisão.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

SC: Article writing, conceptualization.

JF, MC, JB, TC and JD: Conceptualization and supervision.

All the authors approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

Apoio Financeiro: Este trabalho não recebeu qualquer subsídio, bolsa ou financiamento.

Proveniência e Revisão por Pares: Não solicitado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer-reviewed.

References / Referências

- Manto M, Gandini J, Feil K, Strupp M. Cerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol.* 2020;33:150–60. doi: 10.1097/WCO.0000000000000774.
- Manor B, Greenstein PE, Davila-Perez P, Wakefield S, Zhou J, Pascual-Leone A. Repetitive transcranial magnetic stimulation in spinocerebellar ataxia: a pilot randomized controlled trial. *Front Neurol.* 2019;10:73. doi: 10.3389/fneur.2019.00073. P
- Schmahmann JD. The cerebellum and cognition. *Neurosci Lett.* 2019;688:62–75. doi: 10.1016/j.neulet.2018.07.005.
- Galea JM, Jayaram G, Ajagbe L, Celnik P. Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation. *J Neurosci.* 2009;29:9115–22. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2184-09.2009.
- Jayaram G, Tang B, Pallegadda R, Vasudevan EVL, Celnik P, Bastian A. Modulating locomotor adaptation with cerebellar stimulation. *J Neurophysiol.* 2012;107:2950–7.
- Ilg W, Branscheidt M, Butala A, Celnik P, de Paola L, Horak FB, et al. Consensus Paper: Neurophysiological Assessments of Ataxias in Daily Practice. *Cerebellum.* 2018;17:628–53. doi: 10.1007/s12311-018-0937-2.
- Hoxha E, Balbo I, Miniaci MC, Tempia F. Purkinje Cell Signaling Deficits in Animal Models of Ataxia. *Front Synaptic Neurosci.* 2018;10:6. doi: 10.3389/fnsyn.2018.00006.
- Spampinato DA, Celnik PA, Rothwell JC. Cerebellar–Motor Cortex Connectivity: One or Two Different Networks? *J Neurosci.* 2020;40:4230–9.
- Ferrucci R, Priori A. Noninvasive stimulation. *Handb Clin Neurol.* 2018;155:393–405. doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00026-3.
- Herzog R, Berger TM, Pauly MG, Xue H, Rueckert E, Münchau A, et al. Cerebellar transcranial current stimulation – An intraindividual comparison of different techniques. *Front Neurosci.* 2022;16:987472. doi: 10.3389/fnins.2022.987472.
- Grimaldi G, Argyropoulos GP, Boehringer A, Celnik P, Edwards MJ, Ferrucci R, et al. Non-invasive cerebellar stimulation—a consensus paper. *Cerebellum.* 2014;13:121–38. doi: 10.1007/s12311-013-0514-7.
- Grimaldi G, Argyropoulos GP, Bastian A, Cortes M, Davis NJ, Edwards DJ, et al. Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation (ctDCS): A Novel Approach to Understanding Cerebellar Function in Health and Disease. *Neuroscientist.* 2016;22:83–97. doi: 10.1177/1073858414559409.
- Ponce GV, Klaus J, Schutter DJLG. A Brief History of Cerebellar Neurostimulation. *Cerebellum.* 2022;21:715–30. doi: 10.1007/s12311-021-01310-2.
- Zhang X, Hancock R, Santaniello S. Transcranial direct current stimulation of cerebellum alters spiking precision in cerebellar cortex: A modeling study of cellular responses. *PLoS Comput Biol.* 2021;17:e1009609. doi: 10.1371/journal.pcbi.1009609.
- Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimul.* 2012;5:175–95. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.002.
- Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000;527:633–9.
- Kawakami S, Inukai Y, Ikarashi H, Watanabe H, Miyaguchi S, Otsuru N, et al. Transcranial direct current stimulation and transcranial random noise stimulation over the cerebellum differentially affect the cerebellum and primary motor cortex pathway. *J Clin Neurosci.* 2022;100:59–65. doi: 10.1016/j.jocn.2022.04.003.
- Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O’Shea J, Wylezinska M, Kineses ZT, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci.* 2009;29:5202–6.
- Burke MJ, Fried PJ, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *Handb Clin Neurol.* 2019;163:73–92. doi: 10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7.
- Iglesias AH. Transcranial Magnetic Stimulation as Treatment in Multiple Neurologic Conditions. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20:1. doi: 10.1007/s11910-020-1021-0.
- Badawy RA, Loetscher T, Macdonell RAL, Brodtmann A. Cortical excitability and neurology: insights into the pathophysiology. *Funct Neurol.* 2012;27:131–45.

22. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 1994;117:847–58.
23. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1683–92. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30295-2.
24. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JG. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron*. 2005;45:201–6.
25. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2000;111:800–5.
26. Naeije G, Rovai A, Destrebecq V, Trotta N, De Tiège X. Anodal cerebellar transcranial direct current stimulation reduces motor and cognitive symptoms in Friedreich's ataxia: a randomized, sham-controlled trial. *Mov Disord*. 2023;38:1443–50. doi: 10.1002/mds.29453.
27. Philip NS, Barredo J, Aiken E, Larson V, Jones RN, Tracie Shea M, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2019;176:939–48. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18101160.
28. Grimaldi G, Taib NO Ben, Manto M, Bodranghien F. Marked reduction of cerebellar deficits in upper limbs following transcranial cerebello-cerebral DC stimulation: Tremor reduction and re-programming of the timing of antagonist commands. *Front Syst Neurosci*. 2014;8:9. doi: 10.3389/fnsys.2014.00009.
29. Benussi A, Koch G, Cotelli M, Padovani A, Borroni B. Cerebellar transcranial direct current stimulation in patients with ataxia: A double-blind, randomized, sham-controlled study. *Mov Disord*. 2015;30:1701–5.
30. Benussi A, Dell'Era V, Cotelli MS, Turla M, Casali C, Padovani A, et al. Long term clinical and neurophysiological effects of cerebellar transcranial direct current stimulation in patients with neurodegenerative ataxia. *Brain Stimul*. 2017;10:242–50.
31. Benussi A, Dell'Era V, Cantoni V, Bonetta E, Grasso R, Marenti R, et al. Cerebello-spinal tDCS in ataxia A randomized, double-blind, sham-controlled, crossover trial. *Neurology*. 2018;91:E1090–101.
32. Benussi A, Cantoni V, Manes M, Libri I, Dell'Era V, Datta A, et al. Motor and cognitive outcomes of cerebello-spinal stimulation in neurodegenerative ataxia. *Brain*. 2021;144:2310–21. doi: 10.1093/brain/awab157.
33. Maas RP, Teerenstra S, Toni I, Klockgether T, Schutter DJ, van de Warrenburg BP. Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation in Spinocerebellar Ataxia Type 3: a Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. *Neurotherapeutics*. 2022;19:1259–72. doi: 10.1007/s13311-022-01231-w.
34. França C, de Andrade DC, Silva V, Galhardoni R, Barbosa ER, Teixeira MJ, et al. Effects of cerebellar transcranial magnetic stimulation on ataxias: A randomized trial. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;80:1–6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.09.001.
35. Hu Z, Tao X, Huang Z, Xie K, Zhu S, Weng X, et al. Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a family with spinocerebellar ataxia type 3: A case report. *Heliyon*. 2023;9:e16190. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16190.
36. Ihara Y, Takata H, Tanabe Y, Nobukuni K, Hayabara T. Influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on disease severity and oxidative stress markers in the cerebrospinal fluid of patients with spinocerebellar degeneration. *Neurol Res*. 2005;27:310–3.
37. Dang G, Su X, Zhou Z, Che S, Zeng S, Chen S, et al. Beneficial effects of cerebellar rTMS stimulation on a patient with spinocerebellar ataxia type 6. *Brain Stimul*. 2019;12:767–9. doi: 10.1016/j.brs.2018.12.225.
38. Kawamura K, Etoh S, Shimodozono M. Transcranial magnetic stimulation for diplopia in a patient with spinocerebellar ataxia type 6: A case report. *Cerebellum Ataxias*. 2018;5:15. doi: 10.1186/s40673-018-0094-x.
39. Chen XY, Lian YH, Liu XH, Sikandar A, Li MC, Xu HL, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cerebellar metabolism in patients with spinocerebellar ataxia type 3. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:827993. doi: 10.3389/fnagi.2022.827993.
40. Sanna A, Follesa P, Tacconi P, Serra M, Pisu MG, Cocco V, et al. Therapeutic Use of Cerebellar Intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS) in a Sardinian Family Affected by Spinocerebellar Ataxia 38 (SCA 38). *Cerebellum*. 2022;21:623–31. doi: 10.1007/s12311-021-01313-z.
41. Sikandar A, Liu XH, Xu HL, Li Y, Lin YQ, Chen XY, et al. Short-term efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in SCA3: A prospective, randomized, double-blind, sham-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2023;106:105236. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.105236.
42. Shi Y, Zou G, Chen Z, Wan L, Peng L, Peng H, et al. Efficacy of cerebellar transcranial magnetic stimulation in spinocerebellar ataxia type 3: a randomized, single-blinded, controlled trial. *J Neurol*. 2023;270:5372–9. doi: 10.1007/s00415-023-11848-2.
43. Vavla M, Arrigoni F, Nordio A, De Luca A, Pizzighello S, Petacchi E, et al. Functional and Structural Brain Damage in Friedreich's Ataxia. *Front Neurol*. 2018;9:747. doi: 10.3389/fneur.2018.00747.
44. Grimaldi G, Manto M. Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) decreases the amplitudes of long-latency stretch reflexes in cerebellar ataxia. *Ann Biomed Eng*. 2013;41:2437–47.
45. John L, Küper M, Hulst T, Timmann D, Hermsdörfer J. Effects of transcranial direct current stimulation on grip force control in patients with cerebellar degeneration. *Cerebellum Ataxias*. 2017;4:15. doi: 10.1186/s40673-017-0072-8.
46. Shimizu H, Tsuda T, Shiga Y, Miyazawa K, Onodera Y, Matsuzaki M, et al. Therapeutic Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation for Hereditary Spinocerebellar Degeneration. *Tohoku J Exp Med*. 1999;189:203–11.
47. Shiga Y. Transcranial magnetic stimulation alleviates truncal ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:124–6.

Material Suplementar

A. Resultados

I. Parâmetros de avaliação de resposta clínica:

Escalas utilizadas para avaliação clínica motora na *baseline* e após tratamento: *Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA)*; *International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)*; *Modified International Cooperative Ataxia Rating Scale (MICARS)*; *9-hole peg test (9HPT)*; *8-m walking time (8MWT)*; *Time up and go (TUG)*; *Berg Balance Scale (BBS)*; *PATA rate test (PRT)*; *Composite Cerebellar Functional Severity (CCFS)*

Parâmetros utilizados para avaliação clínica motora na *baseline* e após tratamento: tempo, número de passos para percorrer 10 metros, número de passos em *tandem*, capacidade de permanecer em pé e caminhar autonomamente, força de preensão

Escalas utilizadas para avaliação cognitiva na *baseline* e após tratamento: *Cerebellar Cognitive Affective Syndrome Scale (CCAS)*

Escalas/questionários utilizados para avaliação da qualidade de vida na *baseline* e após tratamento: *Short-Form Health Survey 36 (SF-36)*; *World Health Organization Quality of Life-Bref (WHOQOL-BREF)*

Neurofisiológica: inibição cerebelo-cerebral (CBI), limiar motor em repouso (rMT), reflexos de estiramento nos membros superiores, reflexos de estiramento de baixa e de longa latência, eletromiografia

Líquor: doseamento de radicais livres e de enzimas com atividade antioxidante

RM com espectroscopia (RMs): doseamento de colina (ChO), creatina (Cr) e N-acetil-aspartato (NAA)

RM funcional (RMf): cálculo do sinal no SII em resposta à estimulação tátil

SPECT: deteção do fluxo sanguíneo cerebral

Tabela 2. Estudos de estimulação transcraniana por corrente direta (tCDS) em ataxias cerebelosas

Autor	Tipo de ensaio	População	Ânodo	Cátodo/ Eléctrodo de referência	Protocolo	Instrumentos de avaliação clínica	Instrumentos de avaliação neurofisiológica	Timing das avaliações	Resultados	Notas
Grimaldi et al. Ann Biomedical. 2013	Single-blinded controlado com placebo	9 doentes 1 ataxia autossómica recessiva, 3 ataxias autossómicas dominantes 5 ataxias adquiridas	Hemisfério cerebeloso direito e vérmis	Área supraorbital esquerda	1-2 mA, 20 min - 1 sessão		Reflexos de estiramento nos membros superiores Reflexos de estiramento de baixa latência (SLSR) Reflexos de estiramento de longa latência (LLRS)	Baseline Após estimulação placebo Após estimulação real	Redução da amplitude de longa latência dos reflexos de estiramento	Sem efeito ao nível da coordenação dos membros superiores e da postura
Grimaldi et al. Front Syst Neurosci. 2014	Single-blinded controlado com placebo	2 doentes SCA2	Hemisfério cerebeloso direito e córtex motor esquerdo	Área supraorbital esquerda	1 mA, 20 min - 1 sessão	SARA	EMG	Baseline Após estimulação placebo (20 min no cerebelo seguido de 20 min no córtex motor contralateral) Após estimulação real (20 min no cerebelo seguido de 20 min no córtex motor contralateral)	Estimulação real Redução de 3 (17%) e 4 (31%) pontos na SARA Redução da amplitude do tremor postural do tremor de ação e da hipermetria Estimulação placebo Redução de 2 (11%) e 0 pontos na SARA Sem efeito no tremor	Efeitos ao nível da coordenação dos membros superiores Sem efeito ao nível da postura, disartria e oculomotricidade
Benussi, et al. Mov Disord. 2015	Double-blinded controlado com placebo	19 doentes 1 SCA1, 5 SCA2, 2 SCA38; 1 ataxia de Friedrich (FRDA), 1 ataxia com apraxia oculomotora tipo 2, 1 síndrome de tremor/ataxia associado ao X frágil; 8 ataxias adquiridas	Hemisférios cerebelosos	Músculo deltoide direito	2 mA, 20 min - 1 sessão	SARA ICARS 9HPT 8MWT		Baseline Após a sessão	Estimulação real Redução de 2 (12%) pontos na SARA e 6 (13%) no ICARS Melhor performance na 9HPT e 8MWT (p< 0,001 baseline e placebo) Estimulação placebo Redução de 0,3 (1,8%) pontos na SARA e 0,8 (1,8%) no ICARS Melhor performance na 9HPT e 8MWT (p> 0,001 baseline; p<0,001 estimulação real)	Melhoria da postura, marcha e coordenação dos membros superiores
Benussi et al. Brain Stimul. 2017	Double-blinded controlado com placebo	20 doentes 5 SCA2, 1 SCA1, 2 SCA38, 1 FRDA, 1 ataxia com apraxia oculomotora tipo 2, 1 síndrome de tremor/ataxia associado ao X frágil 9 ataxias adquiridas	Hemisférios cerebelosos	Músculo deltoide direito	2 mA, 20 min-10 sessões/2 semanas após a estimulação/follow-up de 1 e 3 meses	SARA ICARS 9HPT 8MWT SF-36	CBI (TMSp)- % da amplitude do MEP em relação ao MEP do controlo	Baseline (T0) 2 semanas após a estimulação (T1) / follow-up: 1 (T2) e 3 (T3) meses	Estimulação real T1 Redução de 3 (17%) pontos na SARA e 9 (20%) no ICARS (p< 0,001 T0) Melhor performance na 9HPT e 8MWT Melhor qualidade de vida (SF-36) Neurofisiológicos: restituição de CBI (28%) (p< 0,001 baseline) Follow-up T2 Redução de 3 (21%) pontos na SARA e 10 (23%) no ICARS (p< 0,001 T0) Melhor performance na 9HPT e 8MWT Melhoria da qualidade de vida (SF-36) Neurofisiológicos: CBI (25%) (p< 0,001 T0) T3 Redução de 3 pontos na SARA (21%) e 9 no ICARS (20%) (p< 0,001 T0) Melhor performance na 9HPT e 8MWT Melhoria da qualidade de vida (SF-36) Neurofisiológicos: CBI (20%) (p< 0,001 T0) Estimulação placebo T1 Redução de 0,2 (1%) pontos na SARA e 0,6 (1,2%) no ICARS (p> 0,001 T0) Sem efeitos na 9HPT e 8MWT Neurofisiológicos: sem restituição de CBI. Follow-up T2 Redução de 0,1 (0,6%) pontos na SARA e 0,7 (1,4%) no ICARS (p> 0,001 T0) Sem efeitos na 9HPT e 8MWT Neurofisiológicos: sem restituição de CBI. T3 Sem efeito na SARA Redução de 1,2 (2,5%) do ICARS (p> 0,001 T0) Sem efeitos na 9HPT e 8MWT Neurofisiológicos: sem restituição de CBI	Melhoria da postura, marcha e coordenação dos membros superiores

Tabela 2. Estudos de estimulação transcraniana por corrente direta (tCDs) em ataxias cerebelosas (continuação)

Autor	Tipo de ensaio	População	Ânodo	Cátodo/ Eléctrodo de referência	Protocolo	Instrumentos de avaliação clínica	Instrumentos de avaliação neurofisiológica	Timing das avaliações	Resultados	Notas
Jonh et al. Cerebellum Ataxias. 2017	Double-blinded controlado com placebo	14 doentes 5 com ataxia autossómica dominante tipo III, 2 SCA6, 3 SCA14 4 com ataxias adquiridas	Hemisfério cerebeloso direito/córtex motor	Músculo bucinador/ região supraorbital contralateral	2 mA, 22 min - 3 sessões separadas por intervalo de 1 semana: Estimulação real cerebelo, estimulação real M1, estimulação simulada	Força de preensão			Sem alterações na força de preensão em ambos os grupos	
Benussi et al. Neurology. 2018	Double-blinded controlado com placebo	20 doentes 7 SCA2, 1 SCA14, 1 SCA38, 1 FRDA, 1 ataxia com apraxia oculomotora tipo 2 10 ataxias adquiridas (1 doente abandonou o estudo - AMS-C)	Cerebelo	Medula Espinal	2 mA, 20 min-10 sessões / washout de 3 meses seguido de cross-over	SARA ICARS 9HPT 8MWT SF-36	CBI (TMSp) - % da amplitude do MEP em relação ao MEP do controlo rMT	Baseline (T0) 2 semanas após a estimulação (T1) / 1 (T2) e 3 (T3) meses	<p>Estimulação real</p> <p>T1 Redução de 4 (22%) pontos na SARA e 10 (19%) pontos na ICARS Melhor performance na 9HPT e 8MWT. Melhoria da qualidade de vida (SF-36). ($p < 0,05$ T0 e placebo)</p> <p>Neurofisiológicos: restituição da CBI (40%) Aumento do rMT (3%) ($p < 0,05$ T0 e placebo)</p> <p><i>Follow-up:</i></p> <p>T2 Redução de 5 pontos na SARA (25%) e 12 no ICARS (23%) Melhor performance na 9HPT e 8MWT Melhoria da qualidade de vida (SF-36) ($p < 0,05$ T0 e placebo)</p> <p>Neurofisiológicos: restituição da CBI (29 %) Aumento do rMT (3%) ($p < 0,05$ T0 e placebo)</p> <p>T3 Redução de 4 pontos na SARA (20%) e 9 no ICARS (17%) Melhor performance na 9HPT e 8MWT Melhoria da qualidade de vida (SF-36) ($p < 0,05$ T0 e placebo)</p> <p>Neurofisiológicos: restituição da CBI (20%) Aumento do rMT (3%) ($p < 0,05$ T0)</p> <p>Estimulação placebo</p> <p>T1 Redução de 0,2 (1%) pontos na SARA e 0,6 (1,1%) pontos na ICARS ($p > 0,05$ T0) Pior performance na 9HPT Melhoria da qualidade de vida (SF-36) Neurofisiológicos: sem restituição do CBI e sem efeito no rMT</p> <p><i>Follow-up:</i></p> <p>T2 Redução de 0,2 (1%) pontos na SARA em relação à baseline (= a T1) (25%) e 0,2 (0,4%) pontos no ICARS. Aumento de 0,4 (0,76%) pontos no ICARS face a T1 ($p > 0,05$ T0) Pior performance na 9HPT e 8MWT Melhoria da qualidade de vida (SF-36) Neurofisiológicos: sem restituição do CBI e sem efeito no rMT</p> <p>T3 Aumento de 0,2 (1%) pontos na SARA face a T1 e T2 (=T0). Redução de 5 (25%) pontos na SARA e 13 (28%) pontos na ICARS ($p > 0,05$ a T0) ICARS Redução de 0,1 (0,2%) face a T2 e 0,3 (0,6%) face a T0 ($p > 0,05$ a T0).</p> <p>Pior performance na 9HPT e 8MWT. Melhoria da qualidade de vida (SF-36)</p> <p>Neurofisiológicos: sem restituição do CBI e sem efeito no rMT</p>	Efeitos ao nível da postura, marcha e coordenação motora Efeitos mais pronunciados em doentes com formas mais leves de doença

Tabela 2. Estudos de estimulação transcraniana por corrente direta (tCDS) em ataxias cerebelosas (continuação)

Autor	Tipo de ensaio	População	Ánodo	Cátodo/ Eléctrodo de referência	Protocolo	Instrumentos de avaliação clínica	Instrumentos de avaliação neurofisiológica	Timing das avaliações	Resultados	Notas
Benussi, et al. Brain. 2021	Double-Blinded controlado com placebo	61 doentes 5 SCA1, 12 SCA2, 1 SCA14, 1 SCA28, 5 SCA38, 7 FRDA, 3 CANVAS 27 ataxias adquiridas	Cerebelo	Medula Espinal	2 mA – 20 min-10 sessões/ washout de 3 meses Fase Double-Blind randomizada Grupo 1: Baseline (T0): estimulação simulada Grupo 2: Baseline (T0): estimulação real 2 semanas (T1) Follow-up 12 semanas (T2) Às 12 semanas: Grupo 1 e grupo 2: Estimulação real (5 dias por semana/ 2 semanas) Fase Open label Follow-up 14 semanas (2 semanas de tDCS real) (T3) 24 semanas (T4) 36 semanas (T5) 52 semanas (T6)	SARA ICARS 9HPT 8MWT CCASS	CBI		Fase Double-Blind randomizada: Parâmetros clínicos: T1 Grupo 1 Redução de 0,7 (3,5%) pontos na SARA ($p < 0,001$ T0) e 1,5 (3,1%) pontos na ICARS ($p > 0,001$ baseline). Aumento do score da CCASS e SF-36 ($p < 0,001$ T0) Neurofisiológicos: sem restituição da CBI Grupo 2 Redução de 4,7 (24,5 %) pontos na SARA e 13,2 (28,1%) pontos na ICARS ($p < 0,001$ T0 e grupo 1) Aumento do score da CCASS e SF-36 ($p < 0,001$ T0) Neurofisiológicos: restituição da CBI (32%) ($p < 0,001$ T0 e grupo 1) T2 Grupo 1 Redução de 0,1 (0,5%) pontos na SARA e 0,2 (0,4%) pontos na ICARS; Aumento de 0,6(3,1%) na SARA e 1,7 (3,6%) face a T1 ($p > 0,001$ T0) Aumento do score da CCASS e SF-36 ($p < 0,001$ T0) Neurofisiológicos: sem restituição da CBI Grupo 2 Redução de 4,2 (21,9 %) pontos na SARA e 9,9 (21,1%) pontos na ICARS ($p < 0,001$ a T0 e grupo 1) Aumento do score da CCASS e SF-36 ($p < 0,001$ a T0 e grupo 1) Neurofisiológicos: restituição da CBI (19%) ($p < 0,001$ T0 e grupo 1) Fase Open label T3 Grupo 1 Redução de 4,3 (21,8%) pontos na SARA e 11,4 (23,4%) pontos na ICARS ($p < 0,001$ T0 e T2) Aumento do score da CCASS e SF-36 ($p < 0,001$ T0 e T2) Neurofisiológicos: restituição da CBI: 31% ($p < 0,001$ T0 e T2) Grupo 2 Redução de 2,7 (18%) pontos na SARA e 8,6 (23,4%) pontos na ICARS ($p < 0,001$ T0, T2 e grupo 1) Aumento do score da CCASS e SF-36 ($p < 0,001$ T0, T2) Neurofisiológicos: restituição da CBI: 36 % ($p < 0,001$ T0) e 17 % ($p < 0,001$ T2) T6 Grupo 1 Redução de 0,9 (4,5%) pontos na SARA ($p > 0,001$ T0) e 4,7 (9,7%) pontos na ICARS ($p < 0,001$ T0); redução de 0,8 (4,1) pontos na SARA ($p > 0,001$ T2) e 4,9 (10,1%) pontos na ICARS ($p < 0,001$ T2) Grupo 2 Redução de 3,5 pontos na SARA (18,2%) e 11,6 pontos na ICARS (24,7%) ($p < 0,001$ T0 e a grupo 1); redução de 0,7 (4,7) pontos na SARA ($p > 0,001$ T2; $p < 0,001$ grupo 1) e 1,7 (4,6%) pontos na ICARS ($p > 0,001$ T2; $p < 0,001$ grupo 1) Aumento do score CCASS e SF-36 ($p < 0,001$ T0, T2 e a grupo 1) Neurofisiológicos: CBI (2%) ($p > 0,001$ T0, T2 e a grupo 2) e (7%) ($p < 0,001$ T0, T2 e a grupo 1)	Melhoria da postura, marcha e coordenação dos membros superiores Efeitos mais pronunciados em doentes com formas mais leves de doença

Tabela 2. Estudos de estimulação transcraniana por corrente direta (tCDS) em ataxias cerebelosas (continuação)

Autor	Tipo de ensaio	População	Ânodo	Cátodo/ Eléctrodo de referência	Protocolo	Instrumentos de avaliação clínica	Instrumentos de avaliação neurofisiológica	Timing das avaliações	Resultados	Notas
Maas RPPWM, et al. Neurotherapeutics. 2022	Double-blinded controlado com placebo	12 doentes DMJ (doença leve a moderada)	Cerebelo	Músculo deltoide direito	2 mA – 20 min-5 sessões estimulação/ simulação durante 2 semanas	SARA (melhoria significativa definida como < 1,5 pontos da SARA) 9HPT 8MWT CCASS	CBI rMT	Baseline (T0) 2 semanas (T1) 3 meses (T2) 6 meses (T3) 12 meses (T4)	<p>T1 Estimulação real 30% dos doentes com redução de > 1,5 pontos na SARA ($p=0,65$ placebo)</p> <p>Estimulação placebo 50% dos doentes com redução de SARA > 1,5 pontos</p> <p>T3 Efeitos na SARA (disartria)</p> <p>T4 Estimulação real 30% dos doentes com redução de > 1,5 pontos na SARA</p> <p>Estimulação placebo 10% dos doentes com redução de SARA > 1,5 pontos</p>	Sem efeitos ao nível da postura e coordenação dos membros superiores T2 e T3: melhoria da distonia (40%), disfunção urinária (30%) e hiperreflexia (30%) Efeitos secundários <i>minor</i> , auto-limitados: cefaleia, astenia, queimor (sobre os eléctrodos)
Naeije, et al. Mov Disord. 2023	Single-blinded controlado com placebo	24 doentes FRDA (homogéneos: idade, idade de início dos sintomas, duração da doença, pontuação na SARA e tamanho da expansão GAA)	Cerebelo	Músculo deltoide	0,057 mA – 20 min-5 sessões estimulação/ washout de 3 meses seguido de cross-over	SARA CCASS CCFS RMf		Baseline (T0, T2) Após as 5 sessões (T1, T3)	<p>Estimulação real Redução de 2 (6,5%) pontos na SARA Melhoria da CCASS e CCFS ($p< 0,001$ T0) RMf Diminuição do sinal no SII contralateral à estimulação tátil (26%)</p> <p>Estimulação placebo Redução de 0,2 (0,9%) pontos na SARA Melhoria da CCASS e CCFS ($p> 0,001$ T0)</p>	RMf: sem diminuição do sinal no SII contralateral à estimulação tátil

Tabela 3. Estudos de estimulação magnética transcraniana (TMS) em ataxias cerebelosas

Autor	Tipo de ensaio	População	Alvos de estimulação	Protocolo/ follow-up	Instrumentos de avaliação clínica	Instrumentos de avaliação neuro-fisiológica	Timing das avaliações	Resultados	Notas
Shimizu et al. Mov Disord. 1999	Sem controlo com placebo	4 doentes 1 com SCA1, 2 com SCA6, 1 com SCA7	Hemisférios cerebelosos (ínion)	rTMS - 30 pulsos (100% MSC) 0.17 Hz, todos os dias, durante 21 dias / após cada semana de tratamento	Tempo e número de passos necessários para caminhar 10 metros Números de passos em tandem Gravímetro: comprimento total de reequilíbrio corporal para 30 segundos		Baseline Após as sessões (3 semanas)	Aumento da velocidade da marcha e redução do número de passos necessários para percorrer 10 metros Redução da instabilidade postural Melhoria da marcha tandem	SPECT: aumento do fluxo sanguíneo nos hemisférios cerebelosos, putamen e ponte Sem efeitos ao nível da di-sartria, diplopia e ao nível da coordenação dos membros superiores
Shiga et al. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002	Double-blinded controlado com placebo	74 doentes Tipo cerebeloso (atrofia cerebelosa e cortical hereditária SCA6 e esporádica) Tipo atrofia olivopontocerebelosa (OPCA): SCA1, SCA3 OPCA esporádica	Hemisférios cerebelosos (ínion)	rTMS - 30 pulsos (100% MSC) 0.17 Hz, todos os dias, durante 21 dias / após os 21 dias de tratamento Após ensaio alguns doentes receberam TMS 1 a 2 vezes por semana	Tempo e número de passos necessários para caminhar 10 metros Número de passos em tandem Capacidade em permanecer em pé Capacidade de marcha		Baseline Após as sessões (3 semanas) 6 meses	Melhoria no número de passos e do tempo para percorrer 10 metros (4 segundos) Melhoria da marcha tandem (7 passos) e na capacidade de permanecer em pé (p< 0,05 placebo)	SPECT: aumento do fluxo sanguíneo no cerebelo e ponte. Sem efeito no córtex cerebral Correlação inversa entre a gravidade da ataxia e o fluxo sanguíneo cerebeloso Maiores efeitos em doentes com fenótipo cerebeloso puro (SCA6) Melhorias mantidas aos 6 meses: doentes que receberam TMS uma a duas vezes por semana Sem antecedentes de crises epiléticas e sem problemas ortopédicos
Ihara et al. Med Serv. 2005	Single-blinded sem controlo com placebo	20 doentes 4 SCA6 10 OPCA, 6 CCA (atrofia cerebelosa cortical)	Hemisférios cerebelosos (ínion)	rTMS - 30 pulsos (100% MSC) 0.2 Hz, todos os dias, durante 8 semanas	ICARS LCR: radical livre de ascorbato, níveis de proteína Cu,Zn-superóxido dismutase (Cu,Zn-SOD), atividade da mangânese superóxido dismutase (Mn-SOD) atividade de eliminação superóxido, níveis de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina(8-OHdG)		Baseline Após as sessões (8 semanas)	Redução de 5 (13%) pontos na ICARS	Melhoria ao nível da postura SPECT: aumento do fluxo sanguíneo nos hemisférios cerebelosos e ponte Correlação inversa entre a gravidade da ataxia e o fluxo sanguíneo cerebeloso ou a atividade de eliminação de superóxido Doentes: maior atividade de eliminação do radical superóxido e da concentração da 8-OHdG na baseline e após as sessões Níveis de Cu,Zn-superóxido dismutase mais baixos face aos controlos na baseline e após a estimulação Aumento da proteína Cu,Zn-superóxido dismutase (Cu,Zn-SOD) Após TMS: diminuição do radical livre de ascorbato
Kawamura et al. Cerebellum Ataxias. 2018	Sem referência a ocultação, controlado com placebo	1 doente SCA6	Córtex motor e cerebelo (ínion)	sTMS - 0.2 Hz + 20 pulsos (50% MSC) 0.5 Hz, todos os dias, durante 4 semanas / 2 cursos de 2 semanas separados por 2 semanas	ICARS		Baseline Após as sessões (2 semanas) Após tratamento (2 semanas)	Redução de 10 (20%) pontos da ICARS	Melhoria da coordenação dos membros superiores Melhoria da diplopia
Dang et al. Front Neurol. 2019	Sem controlo com placebo	1 doente SCA6	Cerebelo (ínion)	rTMS - 1500 pulsos (100% MSC) 10 Hz, todos os dias, durante 4 semanas / 18 meses	ICARS SARA		Baseline Após a última sessão (4 semanas) Follow-up 18 meses	Após a última sessão: redução de 8 (57%) pontos na SARA e 25 (61%) pontos na ICARS 18 meses: redução de 12 (82%) pontos na SARA e 30 (73%) pontos na ICARS	Melhoria da postura, marcha e coordenação dos membros superiores
Manor et al. Front Neurol. 2019	Double-blinded controlado com placebo	20 doentes 1 SCA1, 1 SCA2, 13 SCA3, 3 SCA6, 1 SCA8, 1 SCA 14	Hemisférios cerebelosos (ínion)	rTMS - 30 pulsos (100% MSC) 0.17 Hz, todos os dias, durante 21 dias / 1 mês	SARA TUG 9HPT		Baseline 1 semana Follow-up 1 mês	Parâmetros clínicos: postura Após 1 semana: redução de 3 (22%) pontos da SARA no grupo submetido a estimulação real. Grupo placebo: redução de 4 pontos (24%) na SARA 1 mês: redução de 4 (28%) pontos na SARA no grupo submetido a estimulação real Grupo placebo: redução de 2 (14%) pontos face à baseline. Aumento de 2 pontos na SARA face à 1ª semana	Mais efeito ao nível da postura (face à estimulação simulada) Sem efeitos ao nível da coordenação dos membros superiores Sem diferenças no TUG e 9HPT

Tabela 3. Estudos de estimulação magnética transcraniana (TMS) em ataxias cerebelosas (continuação)

Autor	Tipo de ensaio	População	Alvos de estimulação	Protocolo/follow-up	Instrumentos de avaliação clínica	Instrumentos de avaliação neurofisiológica	Timing das avaliações	Resultados	Notas
França et al. Parkinsonism Relat Disord. 2020	Double-blinded controlado com placebo	24 doentes 9 DMJ 15 ataxias adquiridas	Cerebelo (ínion)	rTMS – 1200 pulsos (100% MSO) 1 Hz, durante 5 dias/ washout de 21 dias/ cross-over	SARA ICARS TUG WHOQOL-BREF		Baseline 5 dias 7 dias - qualidade de vida	Estimulação real Apenas efeito estatisticamente significativo (vs baseline e placebo) nos doentes com MSA-C Redução de 3,3 (24%) pontos na SARA ($p < 0,005$ baseline, $p = 0,002$ placebo) e 5 (15%) pontos ICARS ($p = 0,001$ baseline, $p = 0,005$ placebo) Estimulação placebo Redução de 0,7 (5,2%) pontos na SARA e 1,2 (3,5%) pontos ICARS Após washout: sem manutenção das melhorias	Melhoria na coordenação dos membros superiores. Sem melhoria ao nível axial e oculomotor Efeitos secundários minor reportados: desconforto, cefaleia
Chen et al. Front Aging Neurosci. 2022	Double-blinded controlado com placebo	18 doentes DMJ	Cerebelo (ínion)	rTMS - 900 pulsos (100% MSO) 1 Hz durante 2 semanas	ICARS RMs		Baseline Após tratamento (duas semanas)	Estimulação real Redução de 8 (20%) pontos da ICARS ($p < 0,001$ baseline) Estimulação placebo Redução de 1,8 (6%) pontos na ICARS ($p > 0,001$ baseline)	Melhoria na postura, marcha, disartria e coordenação dos membros superiores Espetroscopia de RM: aumento de NAA/Cr e Cho/Cr no cerebelo após estimulação
Sanna et al. Cerebellum. 2022.	Double-blinded controlado com placebo	6 doentes SCA38	Cerebelo (ínion)	tTBS - 600 pulsos (80% MSO) 1 Hz durante 2 semanas	MICARS	MEP	Baseline Após tratamento (duas semanas) MEP (uma sessão)	Estimulação real Redução de 4,4 (23%) da MICARS ($p < 0,001$ baseline) Aumento da amplitude da MEP de 0,7 mV ($p < 0,001$ baseline) Estimulação placebo Sem efeitos na MICARS	Melhoria na postura, marcha
Sikandar et al. Parkinsonism Relat Disord. 2023	Double-blinded controlado com placebo	44 doentes DMJ	Cerebelo (ínion)	rTMS - 900 pulsos (100% MSO) 1 Hz durante 2 semanas	SARA ICARS BBS		Baseline Após tratamento (duas semanas)	Estimulação real Redução de 2 (14,7%) pontos na SARA ($p = 0,000$ baseline, $p = 0,001$ placebo) e 5,1 (15%) pontos na ICARS ($p = 0,000$ baseline, $p = 0,002$ placebo) Melhoria BBS ($p = 0,000$) Estimulação placebo Redução de 0,7 (6%) pontos na SARA ($p = 0,001$ baseline) e 2,7 (9,0%) pontos na ICARS ($p = 0,000$ baseline) Sem efeito significativo na BBS ($p = 0,226$)	Efeitos secundários minor reportados: náusea
Shi et al. J Neurol. 2023	Double-blinded controlado com placebo	120 doentes DMJ	Cerebelo (ínion)	TMS (rTMS e tTBS) - 1200 pulsos (100% MSO) 1 Hz durante 2 semanas	SARA ICARS 9HPT 8MWT PRT		Baseline Após tratamento (duas semanas)	Estimulação real rTMS Redução de 1,5 (11,8%) pontos na SARA e 3,8 (10,3%) pontos na ICARS ($p < 0,001$ baseline) Melhor performance na PRT ($p < 0,001$ baseline) Sem efeito na 10MWT tTBS Redução de 1,9 (14,7%) pontos na SARA e 4,2 (11,2%) pontos na ICARS ($p < 0,001$ baseline) ($p > 0,001$ dois grupos) Melhor performance na 10 MWT e PRT ($p < 0,001$ baseline) Estimulação placebo Sem diferença na SARA E no ICARS face à baseline	Sem diferenças significativas na SARA e ICARS nos estádios de doença leve e moderado a grave
Hu et al. Heilijon. 2023	Sem controlo com placebo	3 doentes DMJ	Cerebelo (ínion)	rTMS - 5 Hz, 5 dias durante 2 semanas			Baseline Após o tratamento (duas semanas)	Redução de 5,0 (11,1%) pontos na SARA Redução de 4,3 (11,1%) pontos no ICARS ($p = 0,04$ baseline)	Espetroscopia de RM: aumento dos níveis de NAA/Cr após tratamento