

# **I Simpósio de Estimulação Magnética Transcraniana**

## **Dra. Bianca Bellini**



São Paulo, 13 de setembro de 2008

## Introdução

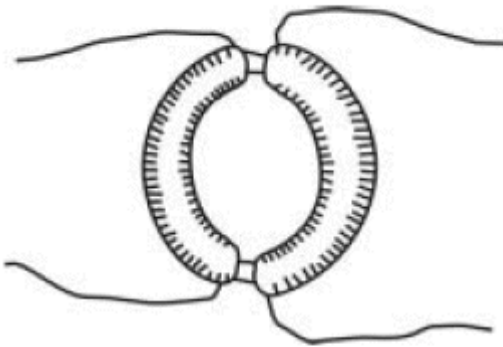
Os procedimentos de estimulação cerebral, não-invasivos, têm sido utilizados em medicina há longo tempo. A estimulação cerebral através de corrente elétrica tem sido usada desde o início da era cristã. Registros históricos relatam a utilização dessa terapia desde o ano 46 a.C. Scribonius Largus descreve a melhora do quadro clínico de cefaléia após a indução de uma corrente elétrica de alta intensidade no escalpe usando-se um peixe elétrico. Os estudos de Galvani, no final do século XVIII, deram um novo impulso à terapia elétrica nos distúrbios cerebrais. Finalmente, a introdução da eletroconvulsoterapia (ECT) no final da primeira metade do século XX marcou definitivamente a posição da terapia elétrica no arsenal terapêutico psiquiátrico. Entretanto, a introdução dos antidepressivos no começo da segunda metade do século XX colocou a ECT e, conseqüentemente, as outras terapias de estimulação cerebral em um segundo plano. A razão dessa mudança não foi devida à eficácia da técnica e sim devida à facilidade do uso dos antidepressivos.

A estimulação magnética transcraniana (EMT) trouxe uma nova mudança para esse cenário pois, pela primeira vez, conseguiu oferecer uma estimulação elétrica cerebral não-invasiva de modo indolor e com um perfil benigno de efeitos colaterais. Adicionalmente, este método apresenta uma característica que as outras terapias elétricas falharam em demonstrar: ação focal no córtex cerebral. Portanto, logo após a publicação dos primeiros estudos demonstrando o papel da EMT repetitiva (EMTr) na modulação da atividade cerebral, houve um grande interesse no uso dessa técnica no tratamento de distúrbios psiquiátricos e neurológicos. Simultaneamente, o aumento do entendimento da fisiopatologia dos distúrbios psiquiátricos e neurológicos através das novas técnicas de neuroimagem ajudou a programar e dirigir melhor o tratamento com EMT, que vem adquirindo importância progressiva nos diversos centros de pesquisa ao redor do mundo.

Estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma nova técnica capaz de estimular o cérebro humano com algumas vantagens sobre as já existentes. A EMT é indolor, não-invasiva, simples de ser aplicada e, mais importante, é considerada de baixo risco para pesquisas em seres humanos. Essa nova ferramenta tem sido proposta para ser usada como tratamento, mas também no diagnóstico, de diversas doenças neurológicas e psiquiátricas.

## Princípios físicos da estimulação magnética transcraniana

A estimulação magnética baseia-se em um princípio físico descrito por Michael Faraday para a Royal Society (Londres) em 1831. Suas experiências permitiram a observação do que se convencionou chamar de **indução magnética**. Trata-se da geração de uma força eletromotriz sobre um enrolamento quando ele é atravessado por um campo magnético variável. A Figura 1 mostra a montagem original de Faraday. Com esse experimento, ele mostrou que a variação da corrente no circuito A gerava uma corrente no circuito B, que estava eletricamente isolado de A. Faraday percebeu que o responsável pela indução era o campo magnético gerado pelo circuito A, que atravessava o circuito B.

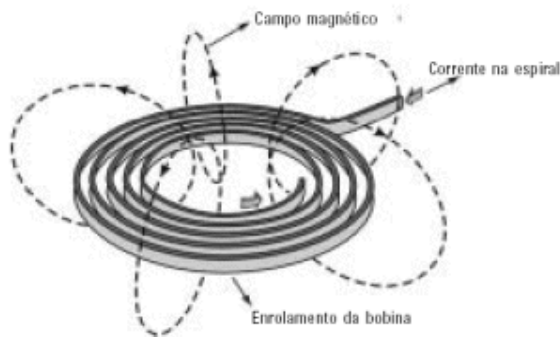


**Figura 1.** Argola de ferro com enrolamentos, A e B, de fio de cobre, isolados entre si.

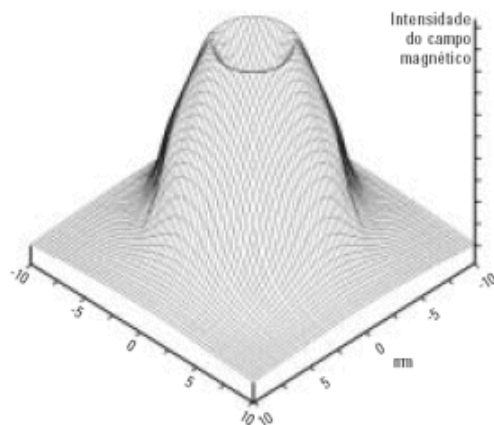
No caso da aplicação médica, o que se procura fazer é criar um pulso de campo magnético intenso na região a ser tratada. A rápida e intensa variação do campo magnético gera uma força eletromotriz naquela região, provocando o aparecimento de correntes elétricas, caso o meio seja condutor elétrico (no caso, os neurônios).

Do ponto de vista prático o que se busca, então, é produzir um pulso de campo magnético o mais intenso e localizado possível, de forma a conseguir atuar em regiões específicas do corpo. Como o processo é indutivo, não há necessidade de procedimentos invasivos para a instalação de eletrodos ou outros componentes. A Figura 2 mostra de forma esquemática as linhas de campo magnético produzidas por uma bobina circular na qual passa uma corrente elétrica. O campo magnético produzido varia no espaço, sendo mais intenso na região em torno do enrolamento da bobina. A Figura 3 mostra o perfil de campo magnético produzido por uma bobina

circular, no plano da bobina. O valor máximo do campo ocorre próximo da espira interna.



**Figura 2.** Desenho esquemático de uma bobina circular por onde passa uma corrente elétrica. As linhas pontilhadas ilustram a direção do campo magnético gerado.



**Figura 3.** Perfil da intensidade do campo magnético produzido por uma espira circular, no plano da espira.

Os instrumentos utilizados para gerar os pulsos necessários para produzir estímulos intracranianos são constituídos basicamente de duas partes: um gerador de pulsos de corrente (tipicamente alguns milhares de ampéres) e uma bobina, responsável por transformar o pulso de corrente em um pulso de campo magnético.

A geometria da bobina é projetada de forma a confinar a região de campo intenso, permitindo que o responsável pelo tratamento controle a região a ser estimulada. Assim, existem comercialmente bobinas com configurações mais complexas que a circular, procurando melhorar o foco da distribuição de campo magnético. A Figura 5 mostra a distribuição de campo de um conjunto composto por

duas bobinas coplanares (duplas ou bobina em "forma de oito"), com seus enrolamentos tangentes.



bobina em anel



bobina em oito

## Princípios básicos da EMTr

Conforme citado, a técnica de estimulação é baseada no princípio de indução eletromagnética. Uma bobina pequena que recebe uma corrente elétrica alternada extremamente potente é colocada sobre o crânio humano na região do córtex cerebral (Pascual-Leone, 2002). A mudança constante da orientação da corrente elétrica dentro da bobina é capaz de gerar um campo magnético que atravessa alguns materiais relativamente isolantes como a pele e os ossos (com uma atenuação praticamente inexistente). Esse campo magnético gera uma corrente elétrica dentro do crânio, restrita a pequenas áreas dependendo da geometria e forma da bobina (Hallett, 2000). A corrente induzida pode despolarizar neurônios que estão em uma orientação apropriada ao campo magnético e, conseqüentemente, gerar potenciais de ação (Pascual-Leone, 2002).

Quando a EMTr é aplicada sobre o córtex motor, uma corrente elétrica é induzida nessa região, produzindo uma resposta muscular no membro contralateral. Analogamente, quando a EMT é aplicada sobre outras regiões do córtex cerebral, os resultados irão depender da função da área escolhida, logo, efeitos cognitivos e emocionais são possíveis.

Existem três tipos de EMT: a de pulso único, pulso pareado e a repetitiva (EMTr) (repetitive transcranial magnetic stimulation - rTMS). Com a EMTr, os pulsos repetidos têm algumas vantagens em relação aos pulsos únicos. Os neurônios que são estimulados por essa técnica repetitiva apresentam descargas freqüentes, gerando, subseqüentemente, um aumento no tempo de refratariedade desses neurônios. Tal efeito pode gerar uma mudança na atividade cortical cerebral da área estimulada por um período prolongado e portanto ocasionar efeitos comportamentais (Pascual-Leone

et al., 1999; Pascual-Leone et al., 1992).

Geralmente, a frequência da EMTr varia entre um estímulo por segundo (1 Hz ou menos) até 20 ou mais estímulos por segundo (20 Hz ou mais). Quanto maior a frequência e intensidade de estimulação, maior será a interferência na função cortical durante o período de estimulação. Porém, seguindo esses efeitos imediatos, as séries de EMTr podem induzir uma modulação na excitabilidade cortical. Essa modulação pode variar entre a inibição e facilitação da atividade cerebral, dependendo da frequência e dos parâmetros de EMTr utilizados (Maeda et al., 2000b; Pascual-Leone et al., 1998; Rossini et al., 1994). Baixas frequências de EMTr (como 1 Hz ou menos) aplicadas ao córtex motor, por exemplo, causam uma supressão da excitabilidade cortical motora (Chen et al., 1997). Uma estimulação de 20 Hz (alta frequência), por outro lado, pode levar a um aumento temporário na excitabilidade cortical (Gangitano et al., 2002; Maeda et al., 2000a).

Um aspecto importante é a duração dos efeitos da EMTr. Os estudos mostram que a duração dos efeitos tem uma relação direta com o tempo de tratamento com EMTr. Enquanto que uma sessão de EMTr modula a atividade cortical por minutos (Romero et al., 2002), sessões repetidas de EMTr podem ter um efeito prolongado de meses (Dannon et al., 2002). Várias sessões de EMTr são necessárias para anular-se o efeito compensatório (feedback) do tecido cerebral.

Outro ponto importante é que a EMTr tem um efeito mais pronunciado sobre a atividade cerebral de pacientes com distúrbios neurológicos ou psiquiátricos do que em sujeitos normais. Uma possível explicação para esse fato seria que o cérebro doente teria um poder de compensação menor para retornar à atividade basal – pré-EMTr – do que o cérebro sadio. Alternativamente, a modulação da atividade em um cérebro patológico poderia restituir a atividade cerebral normal, portanto, mais resistente a possíveis efeitos compensatórios do tecido nervoso.

#### Para resumir os parâmetros de EMTr:

- 1) FREQUÊNCIA: de **baixa frequência** quando inferior a 1 Hz (inibitória), de **alta frequência** quando o estímulo é superior a 1 Hz (excitatória)
- 2) LOCAL DE APLICAÇÃO
- 3) DURAÇÃO DO TREM (seqüência de pulsos)
- 4) INTERVALO ENTRE TRENS
- 5) NÚMERO DE TRENS POR SESSÃO

6) NÚMERO DE SESSÕES (geralmente realizadas diariamente, exceto aos fins de semana e feriados) = dias de duração do tratamento

7) **INTENSIDADE** de cada pulso

Este último parâmetro é determinado à partir do LIMAR MOTOR (LM) individual, que corresponde à menor intensidade de estímulo capaz de provocar potencial evocado motor de amplitude de no mínimo 50  $\mu$ V, no EMG (ou leves contrações involuntárias observáveis à olho nu), após pelo menos 5 dentre 10 pulsos magnéticos administrados, quando o músculo-alvo está em repouso. Quanto maior o LM, menor a excitabilidade neuronal.

A intensidade utilizada para o tratamento calcula-se em porcentagem do LM, e varia conforme a patologia

## **A EMTr na prática clínica e literatura**

Desde o começo do uso dessa técnica, a EMTr mostrou ser potencialmente atrativa para tratar os distúrbios psiquiátricos. Algumas razões chamaram a atenção dos pesquisadores para o uso dessa técnica: 1) Os estudos de neuroimagem têm mostrado que as patologias psiquiátricas cursam com alterações focais da função cerebral, por exemplo, a depressão pode resultar em uma hipoatividade frontal e a esquizofrenia em uma hiperatividade da região temporal; 2) Os efeitos positivos da eletroconvulsoterapia (ECT) demonstram que terapias elétricas no córtex cerebral podem ter um efeito terapêutico valioso; 3) Finalmente, a EMTr é uma terapia não-invasiva e indolor capaz de modificar a excitabilidade cortical, o funcionamento cerebral, portanto, de áreas focais do tecido cerebral. Assim, desde o início do uso dessa técnica, os pesquisadores têm dedicado uma atenção especial aos potenciais efeitos terapêuticos de tal técnica em distúrbios psiquiátricos. Os primeiros estudos foram realizados na depressão maior. Posteriormente, estudos com pacientes esquizofrênicos foram publicados. Recentemente, tentativas de tratamento de outros distúrbios psiquiátricos têm sido realizadas englobando outras patologias, tais como: transtorno obsessivo-compulsivo, mania, transtorno de estresse pós-traumático.

► Depressão

O potencial clínico da EMTr para o tratamento da depressão maior inicialmente foi o mais intensamente explorado nas pesquisas. Centenas de estudos foram realizados até o presente. Inicialmente controversos, pela diversidade de parâmetros utilizados ou limitações metodológicas. Atualmente não resta dúvida sobre a eficácia de EMTr no tratamento deste transtorno; comprovada por estudos mais recentes, além de meta-análises (ex. Loo et al, 2005).

Além do efeito antidepressivo da EMTr, Observou-se num estudo pioneiro, realizado neste serviço, que a EMTr acelerou e potencializou de forma significativa a resposta antidepressiva da amitriptilina em relação ao grupo sham já a partir da primeira semana de tratamento. A diferença de resposta entre os grupos manteve-se até a quarta semana.(Rumi et al, 2002). Este efeito despertou interesse por novas pesquisas nessa linha.

Existem duas possibilidades de aplicação da EMTr no tratamento da depressão. Inicialmente, George et al. (1995) e logo em seguida Pascual-Leone et al. (1996) propuseram utilizar alta freqüência aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, com intuito de aumentar a atividade daquela área que estaria hipofuncionante na depressão. Posteriormente, Menkes et al. (1999) sugeriam que a depressão maior deva ser resultado de uma diminuição da função do lobo frontal esquerdo em relação ao direito. Baseados nesta hipótese propuseram o tratamento com a estimulação magnética transcraniana de baixa freqüência sobre o córtex pré-frontal dorsolateral direito, com intuito de diminuição da atividade naquela área.

Em uma grande metanálise (Burt et al., 2002) que consistiu em comparações entre nove estudos abertos, 23 estudos controlados e três comparações com ECT, os autores sugerem que tanto a EMTr de alta quanto a de baixa freqüência têm efeitos antidepressivos; entretanto, a significância clínica ainda é incerta

### ► Esquizofrenia

A esquizofrenia é a segunda doença psiquiátrica na qual existem maior número de estudos com a EMTr. O princípio do uso dessa técnica em tal patologia baseia-se em um possível aumento da atividade cerebral no lobo temporal de pacientes com esquizofrenia e sintomas positivos, como as alucinações. Se a hiperatividade desses circuitos está relacionada com o quadro clínico das alucinações nesses pacientes, então, uma estimulação do tipo inibitória sobre essa área temporal com EMTr poderia diminuir a atividade desse circuito e resultar em uma melhora do quadro clínico dos pacientes.



São poucos os estudos realizados até o presente sobre os efeitos da EMTr nos sintomas positivos da esquizofrenia.

Na maioria dos trabalhos, foram feitas aplicações na região do córtex temporoparietal (Burt e cols., 2002). A escolha desta localização está baseada nos estudos que descrevem um aumento da atividade da atividade cerebral no lobo temporal de pacientes esquizofrênicos relacionando-as a alucinações auditivas (George e cols., 2000). Hoffman e cols. (1999) realizaram um estudo duplo cego, crossover em três pacientes esquizofrênicos com alucinações auditivas persistentes. Utilizaram EMTr de baixa frequência (1 Hz) na área temporoparietal esquerda (80% do limiar motor, total de 2.880 pulsos). Os três pacientes demonstraram grande melhora na intensidade das alucinações. d'Alfonso e cols. (2002), Hoffman e cols. (2003) são outros exemplos de autores que encontraram uma resposta positiva (redução de 50% ou maior na escala de alucinações).

Alguns estudos vêm se dedicando a pesquisa de resposta também para sintomas negativos, mas sem grande expressividade ainda na literatura.

#### ► Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)

Vários estudos têm relacionado o TOC como uma alteração que envolve principalmente estruturas subcorticais como os gânglios da base e, em particular, o núcleo caudado (Rauch et al, 1997). Porém, novas investigações com o uso de neuroimagem funcional têm revelado um hipermetabolismo de regiões do córtex pré-frontal no TOC (Saxena et al., 2000), que é revertida após o tratamento. A EMT de pulso pareado foi empregada para demonstrar aumento na excitabilidade cortical em pacientes portadores de TOC.

A EMTr vem sendo recentemente estudada por alguns grupos como potencial ferramenta terapêutica no TOC. Existe, porém, uma indefinição na literatura quanto à eficácia deste método para tal transtorno (Martin et al., 2003).

#### ► Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT)

McCann e cols. (1998) iniciaram a investigação das aplicações terapêuticas da EMTr para o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) com o estudo de dois casos, sugerindo a utilidade potencial de EMTr de baixa frequência na normalização da hiperatividade metabólica paralímbica e frontal direita associada ao TEPT.

Grisaru et al. (1998) e Rosenberg et al. (2002) utilizaram metodologias que dificultam a interpretação de seus resultados. Recentemente, Cohen et al. (2004) avaliaram a eficácia da EMTr em 24 pacientes portadores de TEPT através de um

estudo duplo-cego controlado com placebo. Os pacientes foram subdivididos em três grupos: a) estimulação placebo; b) estimulação com frequência de 1 Hz (baixa); c) estimulação com 10 Hz (alta frequência). Os estímulos (total de dez sessões) foram aplicados ao CPF. Os efeitos terapêuticos no grupo tratado com 10 Hz foram maiores que nos outros grupos. Na avaliação feita 14 dias após o término das aplicações, observou-se uma redução em sintomas nucleares do TEPT (reexperiencing e evitação).

O efeito da EMTr foi significativo e estável por pelo menos 14 dias após o tratamento. Estes são dados relativamente consistentes, mas que necessitam de replicação para que se estabeleça o uso da EMTr de alta frequência para o tratamento do TEPT. Não é possível ainda determinar também a necessidade de tratamento de manutenção.

#### ► Transtorno do Pânico

A eficácia da EMTr para o tratamento deste transtorno encontra-se ainda em fase inicial de investigação.

#### ► Outras aplicações

#### **\* Aplicação em dor**

Desde o estudo pioneiro de TSUBOKAWA et al. (1991) que evidenciou do efeito analgésico da estimulação epidural do córtex motor primário (M1) em portadores de dor central decorrente de acidente vascular cerebral, vários ensaios clínicos revelaram efeito analgésico da EMT em frequências superiores a 5 Hz em condições dolorosas crônicas. O estímulo de M1 por EMT em alta frequência (10Hz a 20Hz) apresenta efeito analgésico temporário na dor neuropática crônica (Lefaucher et al, 2001; Khedr et al, 2005). Alguns autores sugerem maior resposta anti-álgica quando a dor localizava-se nas algias crânio-faciais (Topper et al, 2003), neuralgias trigeminais primárias. A EMT contribui também para o diagnóstico de lesões associadas à neuralgia trigeminal (Rollnik et al, 2002). Estudos revelaram efeito analgésico significativo na distrofia simpática reflexa e causalgia (Picarelli et al., 2006).

O mecanismo exato pelo qual a EMT influencia a dor não está bem definido. Estudos com PET-scan indicam que a EMT aumenta o fluxo sanguíneo no tálamo, no giro do cíngulo, no giro órbito-frontal e na região rostral do mesencéfalo. Acredita-

se que o tálamo, conectado ao córtex motor e pré-motor ativado pela EMT, desencadearia cascata de eventos sinápticos moduladores intermediários, relacionados à transmissão da dor. A ativação destas estruturas também seria responsável pela modificação das reações comportamentais aos estímulos dolorosos constantes (Karl et al, 2001). Foi demonstrado que a EMT pode modular a percepção da dor aguda experimental; estímulos com pulso pareado de EMT sobre o córtex sensitivo motor podem amplificar a dor induzida por laser de CO2 e a percepção de dor foi reduzida com estímulo do córtex frontal medial (KANDA et al, 2003).

As alterações reorganizacionais no sistema somatosensitivo em casos de dor no membro fantasma podem ser evidenciadas com a EMT. A representatividade da musculatura facial apresentou-se deslocada medialmente neste grupo de doentes, o que confirma a reorganização das áreas desaferentadas no córtex cerebral destes doentes (On et al, 2004; Brasil Neto et al, 1995).

A despeito do estabelecido efeito analgésico da EMT sobre M1 contralateral as áreas de dor nas algias neuropáticas crônicas, o seu papel do EMT na clínica de dor ainda esta por se definir. O efeito analgésico é discreto (melhora entre 22-40% em média) e se faz de forma temporária (média 2 a 4 dias, com duração máxima de 7 dias após aplicação isolada) (KHEDR & LEFAUCHER, 2007). A EMT pode servir de "screening" aos candidatos para a implantação de eletrodos de estimulação epidural de M1. A resposta favorável ao EMT relaciona-se positivamente com boa resposta ao procedimento (TSUBOKAWA et al., 1993). O melhor conhecimento da ação do EMT sobre a fisiopatologia da dor crônica, o emprego de técnicas eletrofisiológicas e de imagem funcional, bem como o desenvolvimento de novas técnicas de estimulação, por meio de eletródos implantados ou por estimulação transcraniana contínua, devem ampliar o foco de atuação do EMT na clínica de dor.

#### \* **Zumbido (tinidos)**

A EMT pode aliviar o zumbido, através de mecanismos parcialmente esclarecidos, mas possivelmente semelhantes àqueles que proporcionaram alívio da dor, pois o zumbido idiopático parece ter origem neuropática, podendo estar relacionado à desaferentação de áreas de representatividade auditiva, em decorrência de lesões nervosas (Boggio, 2004).

### \* **Doença de Parkinson**

Vários estudos têm sido realizados na tentativa de se aplicar a EMTr no tratamento dos sintomas motores nos pacientes com doença de Parkinson (DP). Esses estudos têm apresentado resultados variados, porém, a maior parte deles tem mostrado efeitos positivos. A possível melhora dos sintomas motores na doença de Parkinson após a aplicação de EMTr poderia estar ligado a alguns mecanismos, como a liberação de dopamina.

## **Perspectivas da EMT**

A EMT fornece informações valiosas sobre a anatomia e fisiologia de vários circuitos neuronais. É instrumento que provavelmente se tornará indispensável no diagnóstico e na terapêutica neuro-psiquiátrica.

Esta técnica promissora pode constituir alternativa à farmacoterapia particularmente porque seu perfil de efeitos colaterais é benigno; ou ainda pode atuar em associação a esta como agente acelerador da resposta farmacológica. Clinicamente é uma alternativa ao ECT em casos de depressões graves e refratárias, não implicando na necessidade de anestesia ou indução de convulsões e não induz seqüelas cognitivas.

Trata-se de um instrumento útil para mapeamento de áreas do córtex cerebral, com potencialidade para induzir alterações plásticas, que podem facilitar na reabilitação e no tratamento de pacientes com vários tipos de alterações relacionadas ao SNC. Auxilia o diagnóstico de alguns transtornos neurológicos desmielinizantes, degenerativos (esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica), entre outros.

## **Efeitos colaterais/Segurança**

Os estudos demonstram que o uso dessa técnica para modular a atividade cortical é seguro para aplicação em humanos ( Samii et al, 1998; Hallet M, 2000).

Oito crises epilépticas chegaram a ser relatadas com a EMTr até 1996. Em junho/1996 em Bethesda (EUA) a segurança da EMT foi revisada e discutida na

conferência do NIH (National Institute of Health). Posteriormente a essa conferência a posição adotada foi publicada em um artigo de consenso por Eric Wassermann (1998). Crises isoladas descritas posteriormente utilizaram parâmetros que excediam as recomendações internacionais.

O efeito colateral mais comum é a cefaléia de origem tensional (5 a 20% dos pacientes), que cede com uso de analgésico comum e tem curta duração. Desconforto leve no escalpe durante os pulsos. Além disso, poucos pacientes queixam-se do click (ruído) durante a sessão, o que pode ser resolvido com uso de protetores auriculares.

Quanto a efeitos sobre a cognição, não há relato na literatura de prejuízos quaisquer; por outro lado diversos estudos vem tentando demonstrar uma melhora nas funções cognitivas.

## **Liberação para uso clínico**

Diversos países tais como: Canadá, Alemanha, França, Dinamarca, já utilizam a EMTr na prática clínica para determinadas patologias.

No Brasil, o Conselho do Departamento de Psiquiatria do IPq-HCFMUSP aprovou, em 24 de agosto de 2006, a utilização da EMT em ambiente não experimental (uso clínico) para o tratamento de vários tipos de depressão e para o tratamento de alucinações auditivas. (Autorização da aparelhagem pela ANVISA em março de 2006).