

ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA: O QUE O PSIQUIATRA DEVE SABER?

TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION: WHAT SHOULD PSYCHIATRISTS KNOW?

Resumo

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma técnica de neuromodulação não invasiva, com efeitos adversos mínimos e poucas contraindicações. O procedimento vem sendo utilizado no arsenal terapêutico dos pacientes com depressão, mostrando benefícios terapêuticos comprovados em pesquisas no mundo todo. O último *guideline* europeu publicado sobre o tema, em 2014, coloca a EMT repetitiva de alta frequência aplicada no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo para depressão como nível A de evidência (eficácia definida). A técnica foi aprovada pelo Food and Drug Administration nos EUA para tratamento de depressão em 2008 e reconhecida em 2012 pelo Conselho Federal de Medicina como ato médico válido em todo o território nacional.

Palavras-chave: Estimulação magnética transcraniana, neuromodulação, depressão maior.

Abstract

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive neuromodulation technique with minimal adverse effects and few contraindications. The procedure has been used in the treatment of patients with depression, with proven therapeutic benefits as shown in studies conducted worldwide. The latest European guideline published on the topic, in 2014, assigns evidence level A (defined efficacy) to high-frequency repetitive TMS applied over the left prefrontal dorsolateral cortex of patients with depression. The technique was approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of depression in 2008 and recognized in 2012 by Brazilian Council of Medicine as a valid medical procedure throughout the country.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation, neuromodulation, major depressive disorder.

INTRODUÇÃO

A depressão tem uma prevalência anual entre 5 e 15%, e nem todos os pacientes são responsivos aos tratamentos farmacológicos disponíveis. Um terço dos pacientes não responde ao tratamento antidepressivo inicial após 4-8 semanas¹. Numerosos estudos mostraram que o transtorno depressivo maior normalmente requer mais de uma etapa de tratamento para alcançar a remissão dos sintomas^{2,3}. Mesmo utilizando a terapêutica adequada, 50-85% dos casos recorrem e 20% tornam-se crônicos. Entre os pacientes que sofrem de depressão maior, 10% são cronicamente resistentes a várias intervenções psicofarmacológicas^{1,4}.

A busca pela terapêutica ideal para pacientes portadores de transtornos psiquiátricos continua crescendo em vários segmentos. Não apenas a indústria farmacêutica, mas também a engenharia vem contribuindo para as pesquisas na área. De maneira não invasiva, ausente dos efeitos colaterais dos medicamentos, uma técnica de estimulação do córtex cerebral vem trazendo comprovados benefícios em doenças neurológicas e psiquiátricas, principalmente na depressão. Utilizando leis físicas, a técnica de estimulação magnética transcraniana (EMT) parece ser um tratamento promissor.

Este artigo reuniu estudos dos maiores pesquisadores do tema no Brasil e no mundo. Um grande enfoque foi dado ao *guideline* europeu publicado em 2014, por tratar-se da definição mais atual sobre as indicações terapêuticas da EMT em psiquiatria com benefício comprovado. Na seção de EMT e depressão, estão as

recomendações de dois grandes estudos que levaram a comunidade científica a classificar o tratamento da EMT na depressão como nível A de evidência.

HISTÓRICO

A EMT é uma técnica de neuromodulação não invasiva⁵. A neuromodulação utiliza uma corrente elétrica que pode ser diretamente injetada ou induzida por um campo magnético. Na EMT, a corrente elétrica gerada dentro do cérebro é induzida por um campo magnético⁶.

A lei de Faraday-Neumann – lei da indução magnética elaborada entre 1831 e 1845 – explica fisicamente o processo de transformação de energia magnética em elétrica e vice-versa^{1,6}. No final do século XIX e início do século XX, a industrialização era forte. Naquela época, existia uma preocupação da sociedade em relação aos campos magnéticos gerados pelas redes de produção e transmissão de energia elétrica e seus possíveis efeitos nocivos à saúde das pessoas⁷. D'Ansoval, um médico francês, foi o primeiro pesquisador dos efeitos do eletromagnetismo sobre o sistema nervoso central^{6,7}. Seu aparelho produzia um campo magnético alternante com uma intensidade de 110 volts, 30 ampères e uma frequência de 30 Hz (ciclos por segundo)⁷. Ao colocar a cabeça dentro da bobina de D'Ansoval, os indivíduos eram capazes de ver *flashes* luminosos, denominados na época de fosfenos^{7,8}. Em 1902, Berthold Beer também relatou fosfenos induzidos por um campo magnético aplicado à cabeça. No mesmo ano, Polaseck & Beer patentaram o uso da estimulação magnética para tratar depressão e neuroses, sem saber ao certo que a estimulação magnética induzia corrente nos neurônios⁶. Em 1910, Thompson, desconhecendo o trabalho de D'Ansoval, construiu uma grande bobina, onde um indivíduo voluntário colocou sua cabeça e percebeu uma iluminação brilhante, inconstante, sem cor ou de coloração avermelhada. Dunlap, para comprovar a real veracidade do experimento de Thompson, comparou de forma controlada a estimulação real com o placebo, e todos os voluntários que receberam o estímulo real relataram sensação de luminosidade⁷.

Em 1959, Kolin et al. estimularam o músculo de um sapo utilizando campo magnético^{6,7,9}. Em 1965, Bickford & Fremming foram capazes de provocar contrações do músculo esquelético em rãs, coelhos e voluntários

humanos utilizando um campo magnético em pulsos⁷. Apenas em 1985, Anthony Barker, na University of Sheffield, Inglaterra, utilizou uma bobina capaz de estimular o córtex motor humano através da EMT (de maneira não invasiva, focal, controlada e não dolorosa), provocando a movimentação do dedo mínimo da mão contralateral^{7,8,10}.

Bickford et al., em 1987, observaram elevações transitórias do humor em pacientes que recebiam estimulação magnética no córtex motor^{6,11}. Zyss, em 1992, questionava a necessidade da convulsão induzida pela eletroconvulsoterapia (ECT) e levantava a hipótese de que a estimulação magnética cerebral pudesse ser uma nova terapia na psiquiatria^{6,12}. Em 1992, o professor Pascual-Leone, analisando a eficácia da estimulação magnética em portadores de doença de Parkinson, observou que pacientes com depressão associada melhoravam o humor após as estimulações. Os resultados do professor foram publicados em 1994^{6,13}. O primeiro ensaio clínico testando EMT para depressão foi publicado por George et al. em 1995^{6,14}.

No Brasil, o primeiro pesquisador a escrever sobre EMT foi o professor Joaquim Brasil-Neto, na Universidade de Brasília. Em 1999, publicou o primeiro estudo em neurologia realizado no Brasil^{6,15}; em 2003, o primeiro ensaio utilizando EMT em psiquiatria^{6,16}.

A TÉCNICA

A EMT, hoje, estimula o córtex cerebral através de uma bobina, geralmente de fios de cobre, que recebe uma corrente elétrica de alta intensidade, geradora de campo magnético, capaz de induzir uma corrente elétrica que altera a polarização da membrana celular das células neurais^{1,17}.

As bobinas atuais geram um campo magnético da ordem de 1,5-2 T, mesma intensidade de um campo magnético estático produzido por um aparelho de ressonância magnética. A energia dispensada é de aproximadamente 500 J¹⁷.

As bobinas podem ser circulares, de duplo cone e padrão, capazes de ativar neurônios corticais em uma profundidade de 1,5 a 3 cm abaixo do couro cabeludo. A bobina padrão, ou figura-de-oito (pois seu formato se assemelha à figura de um oito), acredita-se que é a mais focal de todas, enquanto que a de duplo cone é

¹ Médica Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Otávio de Freitas, Recife, PE. Especialista em Dependência Química pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.
² Professor adjunto, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE.

menos focal e mais profunda do que a figura-de-oito. Uma bobina com núcleo de ferro foi desenvolvida com o intuito de absorver e dissipar o calor, sendo mais segura para altas intensidades e intervalos mais curtos. Em relação à focalidade, a de núcleo de ferro se assemelha a uma padrão¹⁸. Dessa forma, a bobina de núcleo de ferro reduz a necessidade de energia e a geração de calor, aumentando o campo magnético¹⁹. A bobina H, uma bobina mais recente, tende a estimular de forma mais profunda e menos focal^{20,21}.

A extensão da ação da densidade de corrente gerada dentro do cérebro depende de vários parâmetros físicos e biológicos: tipo e orientação da bobina, distância entre a bobina e o cérebro, forma da onda gerada pelo pulso magnético, intensidade, frequência e outros parâmetros de estimulação. O efeito gerado depende da localização da bobina, da orientação em relação a sulcos e giros e da direção da corrente induzida dentro do cérebro. Algumas bobinas, como a de duplo cone, visam atingir alvos mais profundos, como os pequenos dedos do córtex primário motor, situado na sutura inter-hemisférica¹.

A bobina é posicionada na área de interesse. O campo magnético gerado atinge aproximadamente dois centímetros de profundidade, sendo suficiente para atingir as camadas mais externas da substância cinzenta. Esse campo criado é capaz de despolarizar axônios superficiais e ativar circuitos neurais no córtex. Os efeitos biológicos gerados não são apenas locais, mas também ocorrem à distância do sítio de estimulação. Os potenciais de ação são desencadeados devido a pulsos eletromagnéticos fortes e seus efeitos são intensidade dependentes¹.

A EMT pode ser de pulso único ou repetitiva (vários pulsos). A estimulação de pulso único foi a primeira a ser testada e é utilizada para vias motoras. Os pulsos magnéticos podem ser monofásicos ou bifásicos. A EMT repetitiva (EMTr), devido às baixas necessidades de energia, normalmente requer formas de onda bifásicas de pulso. O pulso monofásico é adequado para pulsos simples, e o bifásico é melhor para pulsos repetitivos^{1,7}. A duração do pulso bifásico é de 200-300 milissegundos⁷.

Estimulações magnéticas de repetição lenta produzem frequências menores de 1 Hz, provocando inibição da excitabilidade cortical e estimulações magnéticas de repetição rápida. As maiores de 5 Hz causam efeitos

excitatórios na maioria dos casos. Estudos de medida do potencial evocado motor (*motor evoked potential* – MEP) em sujeitos saudáveis estabeleceram essa relação entre frequência e efeito inibitório e excitatório. Apesar de a maioria dos estudos existentes se basearem nessa dicotomia, essa explicação não é completamente satisfatória: já foi provado que tanto a EMTr de baixa frequência (EMTr-BF) quanto a EMTr de alta frequência (EMTr-AF) têm efeitos mistos excitatórios e inibitórios. Os efeitos inibitórios intracorticais dependem mais dos valores basais individuais de excitabilidade cortical do que dos valores da frequência de estimulação¹.

Existe uma grande variação do limiar de excitabilidade do cérebro na população. No entanto, em cada indivíduo, esse valor é estável. O método mais utilizado para medir o grau de excitabilidade cortical é a medida do limiar motor (LM). A capacidade de produzir MEP é o modo mais utilizado para determinar o LM. O abductor curto do polegar é o músculo mais utilizado para mensurar o LM em psiquiatria, pois requer baixa intensidade para ativação e é de fácil localização. Uma medida semanal do LM é suficiente⁶.

Ao ser determinado o LM, a bobina deve ter uma angulação de 45° (em relação aos planos horizontal e vertical) e ser direcionada à região frontal. A área do córtex motor que representa o músculo abductor curto do polegar pode ser encontrada a 5 cm do vértex do crânio em direção ao meato acústico externo. O ponto onde a contração é mais intensa denomina-se *hot spot*. Após marcar o ponto, a intensidade de estimulação deve ser reduzida gradualmente⁶.

A área mais comumente estimulada na EMT é o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL), principalmente nos casos de depressão. A área pré-frontal dorsolateral ocupa a superfície anterior e dorsolateral do lobo frontal. O CPFDL é localizado na região correspondente às áreas 9 e 46 de Broadman. Liga-se ao corpo estriado integrando o circuito córtico-estriado-talâmico-cortical. Esse circuito é responsável pelas funções executivas que envolvem planejamento, organização e execução de ações, avaliação de suas consequências e capacidade de alterá-las. A área pré-frontal dorsolateral também é responsável pela memória operacional, um tipo de memória de curto prazo, e está intimamente conectada ao sistema límbico. Dessa forma, além de suas duas

funções principais, a executiva e a memória operativa, o CPFDL está implicado na regulação das emoções^{6,22}.

Na prática clínica atual, a forma de localização do CPFDL mais utilizada é a probabilística. A regra dos 5 cm (um ponto localizado 5 cm à frente do *hot spot* motor em um plano parassagital apontando para a região anterior) é a mais aplicada^{1,6}. No entanto, vários estudos já demonstraram que essa localização é anatomicamente incorreta. Na verdade, a distância entre o CPFDL e o *hot spot* motor é de aproximadamente 7 cm. É preciso considerar também a existência de variações anatômicas em relação à localização do CPFDL¹. Outra forma probabilística de localizar o CPFDL é através do sistema internacional 10/20 eletroencefalográfico, sendo F3 a área do CPFDL esquerdo e F4 a área do CPFDL direito^{1,6}.

As áreas a serem estimuladas também podem ser detectadas por um neuronavegador, identificando precisamente o local a ser atingido através de imagens de ressonância nuclear magnética^{1,6}. O uso do método de neuronavegação para atingir o alvo específico do CPFDL parece aumentar a resposta do tratamento da EMTr na depressão²³.

Os parâmetros de estimulação são: intensidade, frequência dos pulsos por segundo, duração das séries, intervalo entre as séries, número de séries por dia, número de sessões (duração do tratamento) e número de pulsos^{6,17}. O enfoque dos valores dos parâmetros citados abaixo é o tratamento de depressão utilizando a EMTr.

A intensidade de estimulação é baseada no LM individual e medida em porcentagem do LM⁶. Podem ser utilizadas intensidades de 80, 100 e 120% do LM^{6,17}. A tendência dos estudos mais recentes é utilizar intensidades maiores do que 100%; alguns serviços já utilizam protocolos com intensidade de 120%¹⁷.

A repetição de pulsos por segundo que ocorre na estimulação repetitiva corresponde à frequência. Os protocolos de baixa frequência utilizam 1 Hz; os de alta frequência utilizam de 5 a 20 Hz^{6,17}. Ao determinar o valor, o próprio aparelho realiza a repetição. De acordo com estudos recentes, a frequência de 10 Hz parece ser a mais adequada^{1,17}. Estas são as frequências regulares utilizadas na EMTr: 1, 5, 10 e 20 Hz. Existem as frequências combinadas: pulsos pareados repetidos, a *quadripulse*

stimulation (QPS), a QPS *priming* e a estimulação *theta-burst* (*theta-burst stimulation* – TBS). A QPS é uma forma interessante de metaplasticidade. Através de séries repetidas de quatro pulsos monofásicos, esse tipo de estimulação é capaz de modular os circuitos excitatórios intracorticais do córtex motor primário. A QPS *priming* é capaz de modular a excitabilidade cortical do córtex somatossensorial primário. A QPS pode ser um recurso para produzir efeitos clínicos sustentados. Dessas formas combinadas, a TBS é um tipo de EMTr que vem sendo bastante recrutada para tratamento¹.

Várias séries de estímulos são realizadas por dia de forma intermitente; a estimulação não é contínua. A fim de diminuir o risco de convulsões, foram determinadas durações máximas das séries para cada frequência e intensidade. Devido também ao risco de aquecimento das bobinas, esses parâmetros foram estabelecidos. Para o valor de 10 Hz, 5 segundos é a duração máxima da série, considerando uma intensidade de 100%. Considerando uma intensidade de 120% do LM, para um mesmo valor de 10 Hz, a duração máxima é de 4 segundos⁶.

A pausa entre séries também segue limites de segurança. Séries com frequências de até 20 Hz devem ter intervalos maiores de 5 segundos. Os intervalos são calculados de modo que cada série dure exatamente 30 segundos. Por exemplo, para uma frequência de 10 Hz por 5 segundos e intensidade de 100% do LM, intervalos de 25 segundos são recomendados⁶.

Não há consenso sobre o número de séries a ser aplicado por dia. Como regra geral, 25-30 séries por dia são suficientes. Em casos mais graves, um número maior de séries pode ser realizado. Em alguns locais, até 75 séries por dia são aplicadas^{1,6}. Os protocolos existentes possuem combinações em que ocorrem duas séries por minuto. Logo, 15 minutos são gastos para a realização de 30 séries⁶.

O número de sessões geralmente corresponde ao número de dias de tratamento. O mais comumente utilizado são sessões diárias com intervalos nos finais de semana^{6,17}. O efeito terapêutico é maior quanto maior o número de sessões e de pulsos por sessão. Já foi demonstrado que a taxa de respondedores é significativamente maior quando as sessões ultrapassam o número de 10, os pulsos acima de 1.000 por dia e uma intensidade maior do que 100%^{1,24}. Porém, cada

¹ Médica Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Otávio de Freitas, Recife, PE. Especialista em Dependência Química pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.
² Professor adjunto, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE.

caso deve ser analisado individualmente, de acordo com a patologia e a resposta de cada paciente ao tratamento. Alguns estudos apontam evidências de melhores respostas e duração maior do período entre as recaídas com um número maior de sessões^{17,25}.

O cálculo do número de pulsos tem sido um dos critérios para determinar a eficácia da técnica. Estudos que aplicaram entre 1.200 e 1.600 pulsos por dia apresentaram melhores resultados do que aqueles com menos de 1.000 pulsos por dia. Para uma sessão de 30 séries de 10 Hz por 5 segundos, utilizando intensidades de 100%, um total de 1.500 pulsos por dia é obtido. Protocolos de 3.000 pulsos por dia estão sendo cada vez mais utilizados^{1,6}.

Os parâmetros determinados acima foram todos para a EMTr tradicional e uma bobina figura-de-oito. A TBS é um método mais novo de estimulação, que utiliza sessões curtas, com pausas curtas ausentes de estimulação e altas frequências. Protocolos com salvos curtos de 50 Hz são repetidos em uma taxa de 5 Hz de forma contínua (TBS_c) ou intermitente (TBS_i)¹⁸. De acordo com estudos realizados em indivíduos saudáveis para avaliar o MEP estimulando o córtex motor primário, a TBS_c tem efeitos inibitórios, e a TBS_i produz efeitos excitatórios¹.

Além de todos os parâmetros de estimulação, os efeitos da EMTr vão depender da idade, do gênero e dos aspectos genéticos de cada indivíduo¹.

EFEITOS ADVERSOS

O primeiro *guideline* sobre segurança do uso da EMT foi publicado em 1998 por Wasserman²⁶. Um novo *guideline* que é utilizado até os dias de hoje foi publicado em 2009 na revista *Clinical Neurophysiology* por Rossi et al.¹⁸. Um grupo de profissionais envolvidos com EMT do mundo todo se reuniu na cidade de Siena, Itália, em março de 2008, para a elaboração desse documento, que versa sobre segurança, aspectos éticos e recomendações de uso da EMT na prática clínica e em pesquisa²⁰.

É um procedimento seguro, quase isento de efeitos adversos. O risco de convulsão acidental é a complicação mais preocupante^{6,17,18}. Indivíduos com doenças neurológicas prévias apresentam um risco maior; no entanto, a incidência de convulsão é baixa mesmo em pacientes epiléticos. Vários estudos que utilizaram pacientes exclusivamente com epilepsia demonstraram

a segurança do método. As crises convulsivas, quando ocorreram em pacientes epiléticos, foram semelhantes às que acontecem habitualmente, com a mesma intensidade e semelhante duração do período pós-ictal²⁷.

As convulsões são causadas por descargas hipersincronizadas de grupos de neurônios na substância cinzenta, devido ao equilíbrio entre as atividades sinápticas inibitória e excitatória, a favor da última. As crises podem ser induzidas pela EMTr quando os pulsos são realizados em altas frequências e curtos períodos de intervalo entre as séries de estimulação. Sete casos foram relatados no *guideline* de segurança de Wasserman em 1998, e outros nove após essa publicação, até o novo *guideline* de segurança de Rossi et al. em 2009. Alguns desses casos foram pseudocrises, provavelmente uma síncope; outros foram facilitados por privação de sono ou por medicações que diminuem o limiar convulsivo¹⁸.

Portanto, o risco de convulsões aumenta à medida que frequência, intensidade e duração dos estímulos são aumentados. A fim de diminuir os riscos, limites de segurança foram estabelecidos para a duração em segundos das séries, de acordo com cada frequência e intensidade (porcentagem do LM)^{6,17}.

A síncope é um dos efeitos adversos comuns durante o procedimento, normalmente desencadeada pela ansiedade. Manifestações como posição tônica, vocalizações, automatismos orais e motores, revirada dos olhos e fenômenos alucinatórios podem confundir a síncope com uma crise convulsiva^{6,18}.

Relatos de desconforto e dor facial acontecem com frequência após o procedimento. A cefaleia é, na maioria das vezes, transitória e responsiva a analgésicos simples^{6,27,28}. A sensação cutânea causada pela EMTr estimula o escalpo a produzir contrações musculares em face e pescoço, responsáveis pelo desconforto e a dor¹⁷. Sensação de fraqueza inespecífica também foi relatada nos estudos⁶. Uma metanálise sobre segurança da EMTr na depressão, publicada em 2008, mostrou que 39% dos pacientes apresentaram desconforto e dor durante a EMTr ativa, e 28%, cefaleia²⁷.

Viradas maníacas podem ocorrer em pacientes submetidos ao tratamento e, quando ocorrem, geralmente estes têm história prévia de transtorno bipolar^{5,28}. Xia et al. publicaram uma revisão sobre o tema em 2008²⁹.

Episódios de mania que surgiram após o tratamento foram relatados tanto na EMTr-AF quanto na EMTr-BF, em pacientes com depressão unipolar e bipolar, depois da estimulação do CPFDL esquerdo. A taxa média, 13 casos, entre 53 estudos randomizados controlados em depressão, parece ser um valor baixo (0,84% mania para EMTr ativa *versus* 0,73% para o placebo) e não foi estatisticamente significativo. A maioria desses pacientes foi diagnosticada com transtorno bipolar^{18,29}.

Estudos divergem quanto ao encontro de alterações cognitivas. Quando relatadas, a maioria era transitória: cansaço excessivo e dificuldade de concentração e memória¹⁷.

O aparelho possui um sistema de trava automática quando a temperatura ultrapassa 41 °C, além de uma unidade de refrigeração, evitando superaquecimento da bobina e queimaduras. Eletrodos de eletroencefalograma de ouro e prata podem aquecer-se causando queimaduras, assim como outros objetos metálicos sob a bobina⁶.

Efeitos passageiros na audição foram descritos, principalmente aumento do limiar auditivo. É recomendado o uso de protetores auriculares tanto para os pacientes quanto para os médicos aplicadores do método^{6,17,18}.

Objetos ferromagnéticos, assim como cliques intracranianos, podem ser deslocados pelo campo magnético gerado pela bobina⁶.

Aparelhos de estimulação cerebral profunda ou implantes cocleares são a principal contraindicação ao procedimento. Estes são afetados diretamente pela estimulação, e o ato de desligá-los não diminui o risco. Além de danificá-los, o campo magnético pode induzir correntes nos fios e/ou eletrodos desses aparelhos e correntes teciduais de alta intensidade, com possibilidade de lesão tecidual ou crises convulsivas⁶.

Aparelhos e seus fios localizados a mais de 10 cm da bobina estão relativamente seguros⁶. No entanto, marca-passo e linhas intracardiacas podem ser uma contraindicação relativa ou absoluta dependendo do serviço. Alguns estudos mostram ser uma técnica segura em indivíduos com sistema de estimulação vagal implantado¹⁷. O mais importante é que a bobina não esteja próxima ao gerador interno dos pulsos¹⁷.

O risco da EMT no feto em desenvolvimento é desconhecido²⁷. Não há consenso sobre o uso em

gestantes por falta de estudos e segurança comprovada, principalmente pelo risco de crise convulsiva. O uso em crianças não está estabelecido, pois o sistema nervoso ainda encontra-se em desenvolvimento; não há estudos suficientes comprovando segurança⁶.

Epilepsia não tratada, lesões no sistema nervoso central, uso de medicações que diminuam o limiar convulsivo e metais implantados no cérebro (com exceção dos materiais de titânio, pois o titânio tem baixa condutividade) são contraindicações relativas na maioria dos serviços^{6,17}.

O paciente pode ir sozinho para as sessões, e o procedimento não o impede de voltar dirigindo, pois não parece ter nenhum efeito colateral cognitivo incapacitante⁶.

EMTr e SUAS INDICAÇÕES NA PSIQUIATRIA

Um *guideline* europeu sobre o uso terapêutico da EMTr foi publicado em 2014, baseado em evidências científicas publicadas antes de março do mesmo ano. Os pesquisadores avaliaram estudos sobre a eficácia terapêutica do procedimento em casos de dor, algumas doenças neurológicas e desordens psiquiátricas, tais como: depressão, transtornos de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, esquizofrenia, transtorno de uso de substâncias e transtornos conversivos. Apesar da heterogeneidade dos estudos, existe uma quantidade significativa de evidências que permitiu classificar algumas indicações como nível A terapêutico (eficácia definida). Entre as causas psiquiátricas, o efeito antidepressivo utilizando EMTr-AF no CPFDL esquerdo possui nível A de evidência de acordo com o *guideline*. No nível B de evidência (provável eficácia), estavam os efeitos antidepressivos da EMTr-BF no CPFDL direito e os da EMTr-AF no CPFDL esquerdo nos sintomas negativos da esquizofrenia¹.

EMTr na depressão

Um terço dos pacientes com depressão não responde ao tratamento inicial após 4-8 semanas, mesmo tomando os devidos cuidados após o primeiro episódio depressivo, e 50-85% dos casos apresentam recorrência ou tornam-se crônicos (20%). Aproximadamente 10% dos pacientes que sofrem de depressão maior são cronicamente resistentes a várias intervenções psicofarmacológicas.

¹ Médica Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Otávio de Freitas, Recife, PE. Especialista em Dependência Química pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.
² Professor adjunto, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE.

Nesses casos, intervenções como aumento de doses, troca ou combinação de antidepressivos (associados ou não à psicoterapia) e ECT são utilizadas para tentar resolver os casos resistentes ou refratários¹.

Apesar de todo esse arsenal terapêutico para depressão, alguns pacientes não respondem. Na busca de atender essa parcela de não respondedores, a EMTr surge trazendo efeitos benéficos antidepressivos. No entanto, o papel dessa técnica na árvore terapêutica ainda não está bem definido até a presente data. Geralmente, a EMTr tem maiores taxas de sucesso quando aplicada em casos agudos de depressão maior unipolar (episódio depressivo atual há menos de 1 ano), em pacientes jovens (idade abaixo de 65 anos), com um nível limitado de resistência a tratamento (uma ou duas intervenções médicas sem sucesso associadas ou não a psicoterapia) ou com resposta parcial a tratamento¹.

O princípio do tratamento da EMTr na depressão é baseado em imagens funcionais do cérebro, que mostram uma diminuição do fluxo cerebral em pacientes depressivos na região frontal esquerda do córtex. Há também uma diminuição do consumo de glicose e oxigênio na mesma localização, traduzindo um estado de hipometabolismo; concomitantemente, existe um estado de hipermetabolismo na região pré-frontal direita¹. Estudos eletroencefalográficos revelaram assimetria inter-hemisférica da ativação frontal, principalmente a favor do hemisfério esquerdo. O CPFDL é facilmente acessado pela EMTr e conectado sinapticamente com o sistema límbico. A EMTr frontal é capaz de afetar vários sistemas neurotransmissores e fatores neurotróficos e de alterar fluxo sanguíneo cerebral e excitabilidade cortical¹.

Com base no conceito da assimetria frontal das atividades corticais na depressão, duas linhas foram desenvolvidas para o tratamento da doença com a EMTr: a EMTr-BF no CPFDL direito induzindo inibição neuronal (presumindo hiperatividade na depressão) e a EMTr-AF no CPFDL esquerdo induzindo excitação neuronal (presumindo hipoatividade na depressão) ou uma combinação das duas técnicas. Existem estudos avaliando a eficácia na depressão da EMTr-AF no CPFDL esquerdo, outros avaliando os efeitos da EMTr-BF no CPFDL direito, pesquisas que avaliaram a eficácia das duas técnicas de forma combinada e alguns estudos

comparando as duas. Um paciente respondedor foi definido pela maioria dos estudos multicêntricos a partir de uma redução de 50% no escore da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton¹.

A fim de que os protocolos de tratamento fossem elaborados, algumas variáveis precisaram ser uniformizadas. A metodologia dos estudos melhorou bastante desde o ano 2000. Atualmente, a maioria dos ensaios clínicos utiliza múltiplas sessões de EMTr-AF no CPFDL esquerdo¹.

O *guideline* europeu encontrou sete estudos classe I. Os dois estudos classe I de maior qualidade metodológica foram positivos, confirmando a eficácia da EMTr-AF direcionada ao CPFDL esquerdo no tratamento da depressão unipolar que não respondeu a pelo menos um antidepressivo, com um tamanho de efeito de 0,87^{1,30,31}.

Um desses grandes estudos foi publicado em 2007 por O'Reardon et al. e se tornou o responsável pela aprovação do tratamento da EMTr para uso na depressão maior pelo Food and Drug Administration (FDA). Foi um estudo patrocinado pela indústria (*Neuronetics trial*), multicêntrico (envolvendo EUA, Austrália e Canadá), duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, com 301 pacientes livres de medicação portadores de depressão maior, segundo os critérios da 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (grupo ativo = 155; grupo controle = 146). Os pacientes possuíam um grau moderado de resistência ao tratamento. Foram realizadas sessões cinco vezes por semana, utilizando EMTr em uma frequência de 10 Hz no CPFDL esquerdo, intensidade de 120% e séries de 4 segundos, com 26 segundos de intervalo e 75 séries por sessão, o que equivale a 3.000 pulsos por sessão e 37,5 minutos de duração por dia. Os pacientes randomizados para receber a EMT ativa apresentaram uma significativa melhora clínica na medida do desfecho primário, através da Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Asberg, após 4 semanas de tratamento com EMT ($p = 0,060$; tamanho de efeito padronizado = 0,39)^{30,32}.

O National Institute of Mental Health financiou o segundo grande experimento (Optimization of Transcranial Magnetic Stimulation) para comprovar a segurança e a eficácia da EMT na depressão maior resistente ou intolerante ao tratamento medicamentoso.

Um estudo multicêntrico, randomizado, placebo-controlado foi publicado após, em 2010; essa pesquisa não teve financiamento da indústria. Os parâmetros de estimulação utilizados foram: frequência de 10 Hz, 120% de intensidade, 3.000 pulsos/dia. O estudo incluiu 190 pacientes com depressão livres de medicação antidepressiva, com um nível moderado de resistência ao tratamento. Foi utilizado um método de placebo ativo que blinda totalmente pacientes, aplicadores e avaliadores. Os investigadores se basearam na remissão dos sintomas clínicos através da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton de 24 itens. Os resultados mostraram um efeito significativo do tratamento ativo na proporção dos que tiveram remissão no final da fase aguda (15% do grupo ativo EMT versus 4% do grupo placebo controle; $p < 0,010$), representando 4,2 vezes mais chance de remissão com a EMT ativa em relação ao placebo. Os autores concluíram que a EMT como monoterapia no CPFDL esquerdo produz efeitos terapêuticos clínicos antidepressivos significativos maiores do que o placebo^{31,32}.

Foi demonstrado que os benefícios terapêuticos foram maiores quanto maior o número de sessões e de pulsos por sessão^{1,24}. A taxa de respondedores aumentou significativamente quando o número de sessões foi maior do que 10, o número total de pulsos por sessão maior do que 1.000 e a intensidade da estimulação maior do que 100%. Uma metanálise mostrou níveis altos de resposta quando realizados mais de 1.200 pulsos por sessão^{1,33}.

Mais pesquisas são necessárias para avaliar os efeitos da EMTr na depressão bipolar. Não é possível concluir nem estabelecer recomendações da técnica para esse tipo de depressão¹.

Em 2015, foi publicado o terceiro grande estudo multicêntrico, patrocinado pela Brainsway, envolvendo 20 centros nos seguintes lugares: Canadá, EUA, Europa e Israel. Pacientes com depressão maior que haviam apresentado falha no tratamento, com um a quatro cursos de antidepressivos durante o episódio atual, foram randomizados para utilizar a EMTr com a bobina H ou placebo. A utilização da bobina H foi a grande diferença em relação aos outros dois estudos. Trata-se de um estudo totalmente blindado em relação a pacientes, avaliadores e aplicadores, com uma fase aguda de cinco sessões por semana, por 4 semanas, seguida de uma fase adicional de duas vezes

por semana, por 12 semanas. Antes de iniciar a fase aguda do tratamento, os pacientes estavam livres de medicação antidepressiva. Foram selecionados 212 pacientes, porém apenas 181 completaram o estudo. O CPFDL esquerdo foi estimulado com uma bobina H, e os parâmetros de estimulação foram: intensidade de 120% do LM, 18 Hz de frequência, duração da série de estimulação de 2 segundos, intervalo entre séries de 20 segundos e um total de 55 séries por sessão, levando a um número de 1.980 pulsos em 20 minutos. O *endpoint* primário era mudar o escore da Escala de Avaliação de Hamilton de 21 itens na quinta semana, que foi favorável ao procedimento ativo em relação ao placebo (6,39 pontos de melhora para a EMT ativa e 3,11 pontos para o placebo; $p < 0,001$). Na quinta semana as taxas de resposta foram 38.4% para o grupo ativo e 21.4% para o grupo placebo ($p = 0,040$)^{32,34}.

O consenso de 2016, mais recente do que o *guideline* europeu, elaborado pela Clinical TMS Society, avaliou a eficácia da EMT apenas na depressão maior e teve conclusões bem semelhantes ao *guideline* europeu. Concluiu que a EMTr direcionada ao CPFDL esquerdo durante 4-6 semanas é um tratamento efetivo e seguro para adultos com depressão maior unipolar que falharam a um ou mais cursos de antidepressivos³².

EMTr versus antidepressivos

Dois estudos compararam diretamente EMTr e antidepressivos¹. Um comparou EMTr-BF no CPFDL direito com o uso da venlafaxina (150-375 mg)^{1,35}; o outro, a EMTr-AF no CPFDL esquerdo com a fluoxetina^{1,36}. Os estudos não mostraram diferença em termos de eficácia entre os dois grupos, porém tiveram uma amostra pequena, e não havia grupo-controle¹.

EMTr versus ECT

Problemas metodológicos importantes, como a falta de estudos placebo-controlados, tornam difícil a comparação da eficácia entre as duas técnicas. Algumas metanálises mostraram que a EMTr tem uma eficácia menor do que a ECT, especialmente em pacientes portadores de depressão com sintomas psicóticos^{1,37-40}. Em pacientes com depressão sem sintomas psicóticos, os estudos são insuficientes para concluir a superioridade de qualquer um desses métodos de tratamento^{1,40}.

¹ Médica Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Otávio de Freitas, Recife, PE. Especialista em Dependência Química pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.
² Professor adjunto, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE.

EMTr na esquizofrenia (sintomas negativos)

Baseados na hipótese da disfunção pré-frontal na esquizofrenia, estudos foram realizados com o intuito de aumentar a atividade cortical na doença através da EMTr-AF no CPFDL. Essa estimulação pode ser eficaz nos sintomas negativos, através da liberação de dopamina no corpo estriado ventral. O cenário mais frequente dos estudos foi a utilização de EMTr-AF (10 Hz) no CPFDL esquerdo. Apesar da diversidade do perfil dos pacientes incluídos, o *guideline* europeu de 2014 propôs o tratamento com a EMTr-AF no CPFDL esquerdo para melhora dos sintomas negativos de esquizofrenia, atribuindo nível B de recomendação (provável eficácia)¹.

EMTr na esquizofrenia (alucinações auditivas)

Foi estabelecida como nível C de recomendação (possível eficácia) a EMTr-BF no córtex temporoparietal (TPC) esquerdo para alucinações auditivas. O *guideline* europeu cita várias metanálises concluindo a eficácia da EMTr-BF no TPC esquerdo, com um tamanho de efeito significativo variando entre 0,4 e 1, dependendo da publicação^{1,41-44}. No entanto, faltam mais estudos para determinar a real eficácia e os parâmetros de estimulação, assim como o protocolo de tratamento de manutenção para evitar recaídas¹.

Uma revisão publicada em 2014 por Slotema et al. analisou 25 estudos controlados e randomizados para avaliar a eficácia da EMTr em pacientes com alucinações verbais auditivas e psicose. A conclusão foi que a EMTr foi efetiva quando aplicada na frequência de 1 Hz no TPC esquerdo no tratamento das alucinações verbais auditivas. A EMTr aplicada no TPC direito não se mostrou superior ao placebo^{1,45}. Outra revisão realizada por Cole et al. também encontrou resultados positivos, mostrando a EMTr como um tratamento que pode aliviar sintomas negativos e positivos, principalmente alucinações auditivas em pacientes com esquizofrenia^{1,46}.

Uma metanálise publicada em 2015 por Dougall et al. analisou o uso da EMT na esquizofrenia, principalmente os pacientes com alucinações auditivas. Estudos com no mínimo cinco participantes foram incluídos. Os autores realizaram a comparação entre EMT e placebo ou medicações para a esquizofrenia e, baseados nessa revisão, concluíram que as evidências são insuficientes

para recomendar ou refutar o uso da EMT no tratamento dos sintomas de esquizofrenia^{1,47}.

EMTr em transtornos de ansiedade (transtorno de estresse pós-traumático - TEPT, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno do pânico)

Devido à heterogeneidade em termos de métodos e resultados dos trabalhos, não foi possível recomendar a técnica nesses casos. O *guideline* europeu de 2014 classificou a EMTr-AF no CPFDL direito no TEPT como nível C de evidência (possível eficácia)¹.

EMTr em transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)

Os estudos são bastante divergentes em relação a critérios de inclusão e parâmetros de estimulação, além de terem poucos pacientes envolvidos. Por enquanto, a EMTr não é recomendada para tratamento de TOC. Pesquisas com EMTr-BF guiada por ressonância magnética nuclear funcional, direcionada para a área motor suplementar, visando a um controle inibitório da atividade do córtex motor, têm sido testadas¹.

EMTr em transtorno conversivo

As desordens motoras conversivas necessitam de mais estudos de grande porte utilizando a EMTr a fim de poder recomendar ou refutar sua utilização terapêutica¹.

EMTr em abuso de substâncias, dependência e fissura

O *guideline* europeu encontrou cinco estudos classe II-III que apresentaram resultados positivos na redução da fissura pelo cigarro e, principalmente, na diminuição do consumo e da dependência de nicotina utilizando a EMTr-AF (10-20 Hz) no CPFDL esquerdo. No entanto, os estudos mostraram uma heterogeneidade na metodologia: condições de controle diferentes, número de sessões e perfil de pacientes incluídos¹; uma recomendação nível C de evidência (provável eficácia) na diminuição do consumo de cigarros utilizando EMTr-AF no CPFDL esquerdo¹.

Com relação à dependência de álcool, não há estudos placebo-controlados suficientes que possam recomendar o uso da técnica. Dependência de cocaína e metanfetamina também necessitam de mais estudos para que a EMTr seja recomendada¹.

Uma metanálise recente, publicada em 2016 no *American Journal on Addictions*, procurou estabelecer protocolos para o tratamento do *craving* para dependência de substâncias com a EMTr. A revisão foi feita com oito estudos randomizados e controlados. O resultado encontrado foi uma superioridade da estimulação ativa em relação ao placebo apenas nos estudos que enfocaram o protocolo de estimulação do CPFDL direito [g de Hedge = 1,48 (intervalo de confiança de 95% = 0,126-2,834); p = 0,032]. A ideia foi baseada em uma hipofunção do CPFDL direito encontrada em estudos de imagem de pacientes dependentes. Três estudos utilizaram EMTr-AF no CPFDL direito, um para cocaína, um para álcool e um para tabaco. O tamanho pequeno da amostra compromete a validade externa do estudo. A heterogeneidade dos estudos também foi um grande problema a ser considerado, incluindo principalmente os critérios de elegibilidade^{1,48}.

SITUAÇÃO DA EMTr NO BRASIL E NO MUNDO

A EMTr foi aprovada pelo FDA para tratamento de depressão nos EUA no ano de 2008⁶. Em 2 de maio de 2012, o Conselho Federal de Medicina publicou uma resolução sobre a EMT; reconhecida como ato médico válido para a utilização na prática médica nacional, seu uso foi autorizado exclusivamente para a realização em casos de depressão unipolar, depressão bipolar e alucinações auditivas na esquizofrenia. O uso para auxílio no planejamento de neurocirurgias também foi aprovado⁴⁹.

A Comissão Nacional de Honorários Médicos e Sociedades Brasileiras de Especialidade comunicou, através da Resolução Normativa 13/2013, a inclusão do procedimento de EMTr na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos de 2012. Os diagnósticos autorizados para tratamento foram depressão e alucinações auditivas em esquizofrenia. Os pacientes com depressão não respondedores a uma droga antidepressiva por um período de 4 semanas já têm direito ao procedimento. Inicialmente, o paciente tem direito a 12 sessões, podendo, após reavaliação médica, estender esse número para 20 ou 30 sessões. O tratamento de manutenção para os casos de depressão podem ser feitos a cada 7 ou 10 dias por um período máximo de 3 meses⁵⁰.

CONCLUSÃO/DISCUSSÃO

Uma quantidade significativa de evidências apoia a conclusão de que o tratamento da EMTr na fase aguda de um episódio depressivo maior unipolar exerce efeitos antidepressivos. Nesse caso, a EMTr-AF no CPFDL esquerdo é a mais recomendada, com estudos de melhor qualidade mostrando resultados satisfatórios. A EMTr pode ser proposta como uma opção terapêutica relevante para tratar depressão maior unipolar resistente aos antidepressivos. No entanto, mais estudos são necessários para estabelecer a eficácia da EMTr na depressão bipolar¹.

Nos casos de depressão com sintomas psicóticos, a ECT é o tratamento adjunto de primeira linha, não sendo recomendada a EMTr^{1,37}.

Considerando os conflitos de interesse, vale salientar que dois dos estudos multicêntricos, randomizados e placebo-controlados que comprovaram a eficácia da TMS na depressão maior foram patrocinados por indústrias envolvidas com a comercialização das máquinas utilizadas para a EMT³².

Algumas questões sobre o tratamento com a EMTr na depressão ainda precisam ser melhor analisadas. Em que fase usar? De forma adjunta aos antidepressivos, potencializando seus efeitos? Como primeira opção? Após o uso da ECT sem sucesso? Essas respostas ainda não foram elucidadas. Muitos estudos foram realizados com pacientes com depressão maior unipolar resistentes a múltiplas intervenções farmacológicas. O nível de resistência pode ter impacto na resposta da EMTr no tratamento da depressão. É preciso reconsiderar o momento ideal de utilizar a EMTr como recurso terapêutico¹.

Uma lacuna importante existente nos estudos é a determinação da duração dos efeitos terapêuticos da EMTr a longo prazo. A manutenção do tratamento também não tem evidência suficiente quanto ao tempo que deve ser mantida e à frequência com que deve ser realizada¹.

Resultados negativos em pesquisas que avaliaram a eficácia da EMT na esquizofrenia precisam ser revisados considerando a idade dos pacientes incluídos nos estudos, geralmente acima de 50 anos. Além disso, vários estudos foram realizados com pacientes refratários à medicação e com alucinações auditivas há bastante tempo. Talvez

¹ Médica Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Otávio de Freitas, Recife, PE. Especialista em Dependência Química pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. ² Professor adjunto, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE.

uma intervenção mais precoce pudesse ter resultados mais promissores no curso da doença¹.

Pesquisas na área de dependência química e EMTr são escassas, existem poucos estudos de qualidade metodológica, com amostras pequenas de pacientes e muita variabilidade nos parâmetros de estimulação e nos critérios de elegibilidade⁴.

As gestantes necessitam de pesquisas específicas direcionadas para esse grupo peculiar de pacientes. Ainda não há consenso sobre o uso da técnica em crianças e gestantes⁶.

O uso do neuronavegador pode ser uma ferramenta promissora nos novos estudos, determinando mais precisão e, conseqüentemente, melhor eficácia terapêutica²³.

A dificuldade de fazer estudos controlados com a EMTr envolve encontrar condições ideais de placebo e de um mascaramento eficiente, além de definir desfechos primários e uniformizar o perfil de pacientes para inclusão. Existe uma heterogeneidade importante de metas e parâmetros de estimulação entre os estudos. Dessa forma, para avaliar a eficácia da técnica, é preciso analisar criteriosamente a metodologia de cada pesquisa¹.

Artigosubmetidoem27/01/2016,aceitoem22/03/2016. Os autores declaram não haver conflito de interesses. Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Maria Cristina Montenegro, Rua Amélia, 114/112, Espinheiro, CEP 52011-050, Recife, PE. E-mail: mariac_montenegro@yahoo.com.br

Referências

1. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014;125:2150-206.
2. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med.* 2006;354:1231-42.
3. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med.* 2006;354:1243-52.
4. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry.* 2007;52:46-54.
5. Brunoni AR, Shiozawa P, Simis M. Neuromodulação por estimulação magnética transcraniana (EMT) e por estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). In: Forlenza OV, Miguel EC, editores. *Clínica Psiquiátrica de Bolso.* São Paulo: Manole; 2014. p. 625-39.
6. Rosa MA, Rosa MO. Estimulação magnética transcraniana em psiquiatria: guia básico. 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 2013.
7. Brasil-neto JP, Boechat-Barros R. Estimulação magnética transcraniana. In: Fregni F, Boggio PS, Brunoni AR. *Neuromodulação terapêutica.* São Paulo: Sarvier; 2012. p. 53-64.
8. Brunoni AR, Boggio PS, Fregni F. Estimulação elétrica no sistema nervoso central: uma breve revisão histórica. In: Fregni F, Boggio PS, Brunoni AR. *Neuromodulação terapêutica.* São Paulo: Sarvier; 2012. p. 3-20.
9. Kolin A, Brill NQ, Broberg PJ. Stimulation of irritable tissues by means of an alternating magnetic field. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1959;102:251-3.
10. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985;1:1106-7.
11. Bickford RG, Guidi M, Fortesque P, Swenson M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magnetoelectrical technique. *Neurosurgery.* 1987;20:110-6.
12. Zyss T. [Will electroconvulsive therapy induce seizures: magnetic brain stimulation as hypothesis of a new psychiatric therapy]. *Psychiatr Pol.* 1992;26:531-41.
13. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Toro C, Wassermann EM, Hallett M. Resetting of essential tremor and postural tremor in Parkinson's disease with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve.* 1994;17:800-7.

14. George MS, Wasserman EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*. 1995;6:1853-6.
15. Brasil-Neto JP, Araújo VP, Carneiro CR. Postexercise facilitation of motor evoked potentials elicited by ipsilateral voluntary contraction. *Muscle Nerve*. 1999;22:1710-2.
16. Brasil-Neto JP, Boechat-Barros R, da Mota-Silveira DA. [The use of slow-frequency transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression at Brasília University Hospital: preliminary findings]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61:83-6.
17. Caumo W. Segurança no uso da neuromodulação. In: Fregni F, Boggio PS, Brunoni AR. *Neuromodulação terapêutica*. São Paulo: Sarvier; 2012. p. 30-45.
18. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:2008-39.
19. Epstein CM, Davey KR. Iron-core coils for transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 2002;19:376-81.
20. Rossi S. Safety of TMS with a note on regulatory aspects. In: Miniussi C, Paulus W, Rossini PM. *Transcranial brain stimulation*. Boca Raton: CRC Press; 2012. p. 415-27.
21. Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul*. 2013;6:1-13.
22. Machado A, Haertel LM. *Neuroanatomia funcional*. 3ª ed. São Paulo: Ateneu; 2014.
23. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:1255-62.
24. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry*. 2003;160:835-45.
25. McDonald WM, Durkalski V, Ball ER, Holtzheimer PE, Pavlicova M, Lisanby SH, et al. Improving the antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation: maximizing the number of stimulations and treatment location in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2011;28:973-80.
26. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;108:1-16.
27. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11:131-47.
28. Brunoni AR, Teng CT, Correa C, Imamura M, Brasil-Neto JP, Boechat R, et al. Neuromodulation approaches for the treatment of major depression: challenges and recommendations from a working group meeting. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68:433-51.
29. Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11:119-30.
30. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007;62:1208-16.
31. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:507-16.

¹ Médica Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Otávio de Freitas, Recife, PE. Especialista em Dependência Química pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.
² Professor adjunto, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE.

32. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder. *Brain Stimul.* Forthcoming 2016.
33. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38:543-51.
34. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry.* 2015;14:64-73.
35. Bares M, Kopecek M, Novak T, Stopkova P, Sos P, Kozeny J, et al. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study. *J Affect Disord.* 2009;118:94-100.
36. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Gallucci-Neto J, Barbosa ER, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1171-4.
37. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry.* 2000;47:314-24.
38. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:873-84.
39. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depress Anxiety.* 2013;30:614-23.
40. Ren J, Li H, Palaniyappan L, Liu H, Wang J, Li C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;51:181-9.
41. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:416-21.
42. Tranulis C, Sepehry AA, Galinowski A, Stip E. Should we treat auditory hallucinations with repetitive transcranial magnetic stimulation? A metaanalysis. *Can J Psychiatry.* 2008;53:577-86.
43. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009;108:11-24.
44. Demeulemeester M, Amad A, Bubrovsky M, Pins D, Thomas P, Jardri R. What is the real effect of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on hallucinations? Controlling for publication bias in neuromodulation trials. *Biol Psychiatry.* 2012;71:e15-6.
45. Slotema CW, Blom JD, van Lutterveld R, Hoek HW, Sommer IE. Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations. *Biol Psychiatry.* 2014;76:101-10.
46. Cole JC, Green Bernacki C, Helmer A, Pinninti N, O'reardon JP. Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the treatment of schizophrenia: a review of the literature to date. *Innov Clin Neurosci.* 2015;12:12-9.

47. Dougall N, Maayan N, Soares-Weiser K, McDermott LM, McIntosh A. Transcranial magnetic stimulation for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2015;41:1220-2.
48. Enokibara M, Trevizol A, Shiozawa P, Cordeiro Q. Establishing an effective TMS protocol for craving in substance addiction: is it possible? *Am J Addict.* 2016;25:28-30.
49. Brasil, Conselho Federal de Medicina. Resolução n. 1.986, de 02 de maio de 2012 [Internet]. Diário Oficial da União, 02 maio 2012. Seção I, p. 88. portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2012/1986_2012.pdf
50. Brasil, Comissão Nacional de Honorários Médicos. Resolução normativa CNHM n. 13, de 2013 [Internet]. amb.org.br/_arquivos/downloads/883209001358955255_RNCNHM013_2013_timbrado_ok.pdf