

ARTIGO //////////////////////////////////////

por MARCO ANTONIO MARCOLIN, HELLEN LÍVIA DRUMOND MARRA, CAIO ABUJADI, CARLOS GUSTAVO SARDINHA MANSUR, MARTIN LUIZ MYCZKOWSKI, PHILIP LEITE RIBEIRO, RODRIGO LANCELOTE ALBERTO, BIANCA BOURA BELLINI

ARTIGO

ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA EM PSIQUIATRIA

Resumo:

Objetivo: O objetivo deste artigo foi retratar a experiência com Estimulação Magnética Transcraniana no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Medicina USP (HC-FMUSP), e sua aplicação na prática clínica psiquiátrica.

Métodos: Foi feita uma descrição geral dos princípios e histórico da Estimulação Magnética Transcraniana (EMT). E ainda, foram compilados os principais resultados de pesquisa por nós realizadas ao longo de 13 anos em áreas como depressão, esquizofrenia, transtorno obsessivo compulsivo, dependência química, comprometimento cognitivo, infância (autismo), entre outros. São abordadas também questões relativas à segurança e efeitos colaterais de importância para a prática clínica.

Resultados: São abordados junto com os principais estudos apresentados no corpo do texto.

Conclusão: A EMT é um procedimento de múltiplas indicações terapêuticas em transtornos psiquiátricos e neurológicos, além de ter potencial diagnóstico e utilidade no planejamento neurocirúrgico. Atualmente, tem aprovação pelo Conselho Federal de Medicina para tratamento de depressões e alucinações auditivas independentemente de protocolos de pesquisa. É um método inovador em seus aspectos técnicos: não invasivo, estímulo focal e indolor, simples de ser aplicado e com baixo risco para pesquisas em seres humanos, além de perfil benigno de efeitos colaterais.

Palavras-chaves: Estimulação Magnética Transcraniana, estimulação cerebral, aplicações clínicas, efeitos adversos.

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 aplicada há séculos. A Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) trouxe uma nova mudança para

esse cenário, pois, pela primeira vez, conseguiu-se oferecer uma estimulação 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 e mais recentemente em regiões profundas do cérebro.

Anthony Barker foi o primeiro a usar estimular o sistema nervoso central num voluntário sadio, em fevereiro de 1985 e confirmou a possibilidade de ativar o córtex humano sem dor ou grandes desconfortos. E foi ele quem encontrou o ponto do Limiar Motor (LM) estimulando área motora primária. Este parâmetro se utiliza até hoje como padrão fundamental na EMT.

Logo após a publicação dos primeiros estudos, na década de 90, confirmando os dados iniciais e demonstrando o papel da EMT influenciando modulação da atividade cerebral, houve um grande interesse em se usar essa técnica no tratamento dos transtornos psiquiátricos e neurológicos, além de outras áreas de interesse como a otorrinolaringologia, a oftalmologia e de forma consistente a neuropsicologia. Simultaneamente, a melhora do entendimento da fisiopatologia dos distúrbios psiquiátricos e neurológicos através das novas técnicas de neuroimagem ajudou a orientar melhor o tratamento com EMT em termos de parâmetros diversos, especialmente do local-alvo. Vários grupos de pesquisadores passaram a utilizar a EMT sobre o córtex humano, um grupo em especial na "Medical University of South Carolina - USA (George et al., 1994¹) explorando o córtex pré-frontal dorso lateral E.

O procedimento tem sido proposto não só para uso terapêutico, mas também no diagnóstico de diversos transtornos psiquiátricos, bem como afecções neurológicas; e mais recentemente como importante ferramenta no planejamento neurocirúrgico. (abordaremos essas indicações de forma mais detalhada adiante). Note-se que a recente aprovação da EMT pelo Conselho Federal de Medicina, contempla não só o tratamento das depressões e das alucinações auditivas, mas também o planejamento neurocirúrgico.



por **MARCO ANTONIO MARCOLIN, HELLEN LÍVIA DRUMOND MARRA, CAIO ABUJADI, CARLOS GUSTAVO SARDINHA MANSUR, MARTIN LUIZ MYCZKOWSKI, PHILIP LEITE RIBEIRO, RODRIGO LANCELOTE ALBERTO, BIANCA BOURA BELLINI**

Transcranial Magnetic Stimulation Nucleus, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina USP, São Paulo (SP), Brazil.

Não é demais ressaltar que esta técnica promissora e inovadora apresenta algumas vantagens sobre as demais técnicas já existentes. A EMT é não invasiva e focal, indolor, simples de ser aplicada e considerada de baixo risco para pesquisas em seres humanos, além da multiplicidade de aplicações em diversas especialidades médicas.

Princípios básicos da EMT

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. Segundo este princípio ocorre geração de corrente elétrica em um circuito colocado sob efeito de um campo magnético variável.

Na EMT, uma bobina pequena recebe uma corrente elétrica alternada extremamente potente, logo, um campo magnético é gerado e oscila rapidamente; a bobina posicionada sobre o couro cabeludo transmite este estímulo para o córtex que o converte novamente em corrente elétrica (Marcolin e DaCosta 1999²).

O campo magnético atravessa vários materiais relativamente isolantes como a pele e os ossos com uma atenuação praticamente inexistente, ou seja, não sofre a impedância como no método de Eletroconvulsoterapia (ECT).

Quando a EMT é aplicada sobre o córtex motor, uma corrente elétrica é induzida nessa região, produzindo uma resposta muscular. 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. As únicas regiões do cérebro que ao serem estimuladas provocam um efeito imediato e facilmente observável são: o córtex motor primário, que provoca contrações nos grupos musculares correspondentes à região estimulada que podem ser observadas ou medidas em um aparelho de eletromiografia (EMG), e o córtex visual primário, sendo que, nesse caso, o paciente refere fosfenas e escotomas.

Formas de Estimulação Magnética Transcraniana e seus Parâmetros

Existem várias formas de se aplicar o estímulo gerado pelo campo magnético ao córtex cerebral, sendo que as três seguintes são as mais comumente utilizadas: pulso simples, pulso pareado e estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr). Pulsos simples podem ser usados para mapeamento do córtex motor e

estudo do tempo de condução do estímulo, assim como para mapeamentos cerebrais de regiões responsáveis por dores crônicas como, por exemplo, dor em membro fantasma ou para mapeamentos de tumores justapostos a regiões motoras. Já os pulsos pareados, são utilizados basicamente para realizar medidas de avaliação neurofisiológica (sobretudo na avaliação da fisiologia cerebral após acidente vascular cerebral, em pacientes com dor crônica e fibromialgia) (Mhalla et al.³). É provável, que num futuro próximo, essas medidas de excitabilidade cortical venham a fazer parte do diagnóstico e da escolha terapêutica de transtornos psiquiátricos (Greenberg et al.⁴).

Chamamos EMTr de alta frequência, quando os pulsos repetitivos ocorrem numa frequência superior a 1Hz; e de baixa frequência ou lenta, quando igual ou inferior a 1Hz. Tal classificação baseia-se nas diferenças fisiológicas encontradas entre os dois tipos de estimulação: em que altas frequências possuem efeito, em geral, excitatório, enquanto as de menor valor possuem efeito inibitório (Rossi et al.⁵).

Os pulsos repetidos têm algumas vantagens em relação aos pulsos únicos: os neurônios que são estimulados por essa técnica repetitiva apresentam descargas frequentes, gerando, subsequentemente, um aumento no tempo de refratariedade desses neurônios. Tal efeito pode gerar uma mudança na atividade cortical da área estimulada por um período prolongado e, portanto ocasionar efeitos comportamentais (Pascual-Leone et al., 1992⁶; Pascual-Leone et al., 1999⁷).

Há uma forma bastante nova de se utilizar a Estimulação por repetição chamada de EMTr com Theta-Burst. Trata-se de uma modalidade de tratamento na qual são aplicadas frequências combinadas (por ex: 50Hz com 5Hz). Ainda em fase recente de estudos.

Em relação à duração dos efeitos da EMTr, os estudos mostram que há uma relação direta com o tempo de tratamento por EMTr. Enquanto que uma sessão de EMTr modula a atividade cortical por minutos (Romero et al., 2002⁸), sessões repetidas de EMTr podem ter um efeito prolongado de meses (Dannon et al., 2002⁹).

O parâmetro intensidade é determinado a partir do Limiar Motor (LM) individual. Este parâmetro por definição corresponde a menor intensidade de estímulo (pulso simples) capaz de provocar potencial evocado motor (PEM) de amplitude mínima de 50 mV, no EMG (ou leves contrações involuntárias observáveis a olho nu), em 5 dentre 10 tentativas com pulsos magnéticos administrados quando o músculo-alvo está em repouso. O músculo observado é o Abdutor Curto do polegar que promove leve flexão do polegar.

A excitabilidade cortical pode ser influenciada por diversos

ARTIGO //

por **MARCO ANTONIO MARCOLIN, HELLEN LÍVIA DRUMOND MARRA, CAIO ABUJADI, CARLOS GUSTAVO SARDINHA MANSUR, MARTIN LUIZ MYCZKOWSKI, PHILIP LEITE RIBEIRO, RODRIGO LANCELOTE ALBERTO, BIANCA BOURA BELLINI**

fatores, dentre eles, o uso de medicamentos psicotrópicos. Desta forma, o Limiar Motor pode se alterar e a intensidade de estimulação deverá ser adequada de acordo com a terapêutica farmacológica em uso.

A correta determinação do alvo é essencial para a eficácia do tratamento. Existe uma forma de localização dos pontos em tempo real chamada neuronavegação, semelhante à usada em neurocirurgia, desenvolvida especificamente para a EMT. Com esta técnica usa-se uma imagem tridimensional do cérebro do paciente, reconstruída por um programa específico usando imagens de ressonância nuclear magnética volumétrica, previamente realizada. Desta forma, à medida que se manipula a bobina sobre o escalpe o sistema transmite a posição desta para o computador e mostra sua localização sobre o córtex. Algumas vantagens dessa técnica são aumentar muito a precisão de localização do alvo, além de permitir a monitorização da posição da bobina durante a sessão; caso está se desloque, imediatamente pode-se observar pelo monitor e proceder ao ajuste de posicionamento.

Estimulação Magnética Transcraniana EMT Profunda

Este desdobramento da EMT vem ganhando terreno a cada dia, desenvolvendo-se em alguns (ainda poucos) lugares do mundo, mas será uma técnica promissora de EMT tanto para tratamento de doenças neuropsiquiátricas quanto para pesquisa avançada em regiões até então inatingíveis de forma não cruenta.

As bobinas que vem sendo desenvolvidas tem formato diferente dessas convencionais, parecem mais um capacete sobre o crânio, têm um formato de H.

Na estimulação repetitiva convencional o estímulo não se aprofunda diretamente mais de 3 a 4 cm de encéfalo; os demais efeitos se dão por propagação do estímulo por conexões inter neurais. Na estimulação profunda o estímulo será dado diretamente no alvo profundo e é claro que os cuidados com esta técnica serão outros, em virtude do maior risco de efeitos colaterais.

A utilização deste método estará em breve em pesquisa no Brasil. O grupo de Estimulação Magnética Transcraniana do Instituto de Psiquiatria da USP está em fase de importação de dois sistemas de EMT profunda, estes serão inicialmente utilizados em dois projetos de pesquisa:

- 1—No tratamento de depressões bipolares para avaliarmos eficácia, alterações neuropsicológicas e efeitos colaterais
- 2—No tratamento da dor central com o objetivo principal de

estimular áreas do córtex pré-frontal e das fibras que ligam o giro do cíngulo com o núcleo accumbens e a área tegmental ventral.

A EMTr na prática clínica e literatura

Estudos de neuroimagem têm demonstrado que alguns transtornos psiquiátricos cursam com alterações focais da função cerebral, por exemplo, na depressão pode ocorrer uma hipotividade frontal e na esquizofrenia uma hiperatividade da região temporal, abrindo um interessante campo de tratamento, visando normalizar a atividade destas e de outras áreas cerebrais.

Os primeiros estudos foram realizados na depressão, posteriormente com pacientes esquizofrênicos. Recentemente, tentativas de tratamento de outros transtornos psiquiátricos têm sido realizadas, tais como: transtorno obsessivo-compulsivo, mania, transtorno de estresse pós-traumático, transtornos alimentares, dependência química, alterações cognitivas, etc...; além de aplicações em neurologia.

• Depressão

O potencial da EMTr para o tratamento da depressão é o mais intensamente explorado nas pesquisas, sendo que mais da metade da literatura em EMT se refere à depressão. Centenas de estudos já foram realizados até o presente. Inicialmente foram controversos, pela diversidade de parâmetros utilizados e/ou limitações metodológicas. Atualmente não resta dúvida sobre a eficácia de EMTr no tratamento deste transtorno; comprovada por estudos mais recentes, além de várias meta-análises (ex. Loo et al, 2005¹⁰). Para esta indicação há inclusive liberação para realização do procedimento fora de projetos de pesquisa, segundo determinação do Conselho Federal de Medicina.

No início houve grande interesse em comparar a eficácia da EMT com a da Eletroconvulsoterapia (ECT), o que ficou comprovado em diversos artigos, para citar um clássico: Lisanby et al., 2000⁽¹¹⁾.

Além do efeito antidepressivo próprio da EMTr, observou-se num estudo pioneiro, realizado neste serviço, que a técnica acelerou e potencializou de forma significativa a resposta antidepressiva da amitriptilina em relação ao grupo placebo (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, 2005¹²).

Existem duas possibilidades de aplicação da EMTr no tratamento da depressão. Alta frequência aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, com intuito de aumentar a atividade



daquela área que estaria hipofuncionante na depressão (Pascual-Leone et al., 1996¹³). Posteriormente, Menkes et al. (1999¹⁴) sugeriram 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 EMTr de baixa frequência (à 1 Hz) sobre o córtex pré-frontal dorsolateral direito, com intuito de diminuição da atividade naquela área.

Manutenção

Há poucos trabalhos que abordem especificamente a duração do efeito antidepressivo da EMTr ou sua utilização como tratamento de manutenção. Apesar da necessidade de outros estudos que explorem esta questão, tem-se notado resultados promissores. Um trabalho, com pacientes sem uso de medicação, revela que os benefícios foram mantidos por cerca de 5 meses (Demirtas et al.¹⁵). Outro mostra uma duração média de remissão de 119 dias (cerca de 4 meses) e chama a atenção para duas variáveis associadas com uma longa duração do tempo de remissão: idade jovem e um maior número de sessões de EMTr seriam fatores para menor chance de uma recidiva precoce (Cohen et al.¹⁶). Alguns estudos mostram uma boa resposta dos pacientes quando tratados com EMTr e seguidos com tratamento farmacológico (antidepressivos), provavelmente, por uma melhora da neurotransmissão, alteração de sensibilidade/população de receptores e de outros mecanismos. Portanto, a farmacoterapia poderia estabilizar o curso clínico após a EMTr (Schüle et al.¹⁷).

Gestação e Depressão Pós Parto (DPP)

O tratamento farmacológico é uma das possibilidades, no entanto sempre oferece algum risco, visto que todos os antidepressivos atravessam a placenta e podem levar a malformações ou, mais tardiamente, a alterações comportamentais ou de desenvolvimento nos filhos das pacientes tratadas com esta modalidade de terapia. Nenhuma droga psicotrópica, incluindo os antidepressivos, foi aprovada pela FDA (Food and Drug Administration) para ser utilizada durante a gestação.

A EMTr é localizada, portanto não atinge o feto, podendo ser uma alternativa eficaz e segura para o tratamento farmacológico; que já começa a ser testada em diversos centros no mundo. O primeiro relato na literatura de utilização de EMTr na gestação foi de Nahas et al. (1999¹⁸), com a descrição de um caso de paciente depressiva no segundo trimestre da gravidez, tratada com EMTr de baixa frequência, em região pré-frontal direita com sucesso.

Quando comparada à ECT, a EMTr poderia ser mais segura, visto que a primeira tem alguns inconvenientes, como a necessidade do

uso de anestésicos e aparato hospitalar, o maior risco de ocorrerem convulsões, o déficit cognitivo posterior às aplicações e a necessidade do jejum, que pode trazer prejuízos à mulher grávida e ao feto em desenvolvimento. Um estudo aponta a EMTr como uma alternativa possível para a depressão na gestação como alternativa à ECT, apesar dos poucos relatos de casos publicados (Klirova et al., 2008¹⁹), sendo que a ECT poderia ser indicada às pacientes que não respondessem à EMTr.

Em nosso serviço iniciamos protocolo de pesquisa, randomizado, duplo-cego para o tratamento da depressão na gestação.

No tratamento da depressão pós-parto (DPP), nosso grupo tem um estudo já concluído, em fase de publicação. Os principais resultados mostram que a EMTr tem potencial para melhorar tanto sintomas depressivos quanto função cognitiva e social das pacientes com DPP. Os efeitos na esfera cognitiva/social são particularmente interessantes, devido ao aumento das demandas sociais associadas com as mudanças na organização familiar que ocorrem neste período. Se corroborados por outros estudos, estes resultados poderão indicar a EMTr como o tratamento de escolha para DPP.

• Esquizofrenia

Na fisiopatologia da alucinação auditiva existe um possível aumento da atividade cerebral no lobo temporal. 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. Por isso, na maioria dos trabalhos, foram feitas aplicações na região do córtex temporo-parietal (Burt et al., 2002²⁰).

Hoffman e al. em 1999⁽²¹⁾ realizaram um estudo duplo cego, crossover em três pacientes esquizofrênicos com alucinações auditivas persistentes. Utilizaram EMTr de baixa frequência (1 Hz) na área temporo-parietal esquerda (80% do limiar motor). Os três pacientes demonstraram grande melhora na intensidade das alucinações. Vários estudos semelhantes e bem controlados chegaram a resultados semelhantes, sendo que a EMTr figura em algoritmos de tratamento de esquizofrenia e foi recentemente aprovada pelo Conselho Federal de Medicina como método para o tratamento de alucinações auditivas em esquizofrenia.

A eficácia da EMTr nos sintomas negativos permanece incerta.

• Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)

O tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)

ARTIGO //

por **MARCO ANTONIO MARCOLIN, HELLEN LÍVIA DRUMOND MARRA, CAIO ABUJADI, CARLOS GUSTAVO SARDINHA MANSUR, MARTIN LUIZ MYCZKOWSKI, PHILIP LEITE RIBEIRO, RODRIGO LANCELOTE ALBERTO, BIANCA BOURA BELLINI**

com EMT ainda está em franca investigação experimental. Uma vez que a fisiopatologia do transtorno aparentemente está ligada a hiperatividade de circuitos profundos, envolvendo o sistema límbico e núcleos da base, o emprego da EMT é particularmente desafiante. Alguns estudos controlados demonstraram resposta positiva mas igual ao placebo, mesmo aplicando diferentes técnicas. Um deles, realizado em nosso serviço, utilizou alta frequência aplicada ao CPFDL-D de pacientes com TOC resistente, resultando em importante efeito placebo. Isso demonstra a importância de realizar estudos controlados, apesar da crença de que pacientes com TOC apresentem pobre resposta placebo (Mansur et al., 2011²²). Até o momento, os resultados mais interessantes foram obtidos por Mantovani e colaboradores (Mantovani et al., 2010²³) utilizando frequências inibitórias aplicadas à área motora suplementar. Estes dados carecem ainda de replicação para sua aplicação clínica.

• Dependência química

O uso continuado de substâncias psicoativas alteram vários processos de neuromodulação, que tendem a cristalizar e manter o usuário em um ciclo de uso - abstinência- uso (Volkow and Li, 2004²⁴).

A neuromodulação proporcionada pela EMTr vem sendo estudada por vários grupos de pesquisa, podendo vir a tornar-se técnica importante, quando associada a outras técnicas nos múltiplos comprometimentos destes pacientes. Embora, os estudos atuais ainda apresentem limitações metodológicas importantes, podemos citar os seguintes, que usaram alta frequência para redução de fissura em diferentes dependências: Johann et al. (2003²⁵) usando uma única sessão na dependência de nicotina; Politi et al. (2008²⁶) com 10 sessões na dependência de cocaína; e Mishra et al. (2010²⁷) para dependência alcoólica.

Nosso grupo, (Ribeiro et al, 2011²⁸) num estudo duplo cego randomizado, tem resultados muito animadores no tratamento da dependência de cocaína.

A estimulação magnética profunda, pode se tornar técnica promissora nessa área.

• Idoso: comprometimento cognitivo leve e demência

O período de transição entre o envelhecimento normal e o diagnóstico de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) ou de Demência de Alzheimer (DA) muito inicial provável não tem, até o momento, abordagem específica de tratamento, deixando uma lacuna no arsenal terapêutico. A EMTr tem potencial para melhorar a cognição de idosos ativando redes neurais que atuam

sobre a memória.

Em recente metanálise, Guse et al. (2010²⁹) avaliou a resposta cognitiva da EMTr de alta frequência sobre córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo de pacientes com doenças psiquiátricas/neurológicas e em voluntários saudáveis. Ficou evidenciada melhora cognitiva seletiva em memória, funções executivas e aprendizado. Os parâmetros da EMTr que levaram a efeitos cognitivos mais significantes foram: frequências mais altas (entre 10 e 20 Hz), com 10 a 15 sessões consecutivas e intensidade entre 80-110% do limiar motor. Notou-se que a melhora foi maior nos pacientes do que nos indivíduos saudáveis.

Outro recente estudo avaliou o sinergismo da associação da EMTr ao treino cognitivo (TCog) sobre a cognição pacientes com doença de Alzheimer (DA) leve a moderada em uso de anticolinesterásico (Bentwich et al., 2011³⁰). A EMTr foi aplicada em diferentes áreas cerebrais (Broca e Wernicke, CPFDL esquerdo e direito, parietal direito e esquerdo). Porém, trata-se ainda de um estudo aberto com pequena amostra (n=8).

Há um estudo realizado em pacientes idosos com CCL (amnésico) em que foi aplicada uma única sessão de EMTr no CPFDL, levando a melhora transitória imediata da memória associativa (Solé-Padullés et al., 2006³¹).

Nardone et al., (2010³²), em artigo de revisão, comparou a eficácia a longo prazo da EMTr de alta frequência versus baixa frequência, aplicada bilateralmente sobre os CPFDL direito e esquerdo em pacientes com DA leve a moderada, assim como seus efeitos sobre a excitabilidade cerebral. Houve melhora significativa do grupo da EMTr de alta frequência sobre os grupos sham e EMTr de baixa frequência ao mini exame do estado mental, escala de depressão geriátrica e escala de atividades instrumentais de vida diária.

Nosso grupo, num ensaio clínico duplo-cego randomizado, com 30 pacientes obteve melhora da memória em teste ecológico (Rivermead Behavioural Memory Test) e atenção (Stroop) após 10 sessões de EMTr. A melhora da memória persistiu após seguimento de um mês.

INFÂNCIA

Técnica não-invasiva, a estimulação cerebral pode trazer grandes benefícios nesta população talvez mais do que a plasticidade já bem conhecida em adultos. Embora a sua utilização continue a ser limitada em crianças, existem dados suficientes para estimular o uso racional e seguro. (Rubio-Morell et al., 2011³³).

• Autismo

Até hoje, três trabalhos foram publicados com a técnica de EMT para tratamento de indivíduos com o diagnóstico de Autismo.



Os protocolos envolveram o mesmo grupo de pesquisadores, coordenados por Manuel F. Casanova, da Universidade de Louisville (EUA).

A partir da teoria proposta de uma disfunção do sistema inibitório local, sugerindo uma disfunção eletrofisiológica, Sokhadze et. al. (2009³⁴) experimentaram protocolos de EMTr inibitórios (de 0,5 a 1.0 Hz) com uma a duas sessões por semana por 21 dias, no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. Foram usados indivíduos adolescentes e adultos jovens com autismo de alto funcionamento. Avaliou-se a melhora do comportamento restrito, repetitivo e hiperatividade, além de algumas funções executivas. Outro trabalho continuou com uma fase de seguimento, foi feita por 21 dias em córtex pré-frontal dorsolateral direito com uma melhora na função executiva de análise imediata de erros. (Sokhadze E. M. et al. 2012³⁵).

Novos protocolos, técnicas e regiões do sistema nervoso central devem ser testados para melhor entendimento dos possíveis benefícios da EMT nos indivíduos com transtorno invasivo do desenvolvimento, inclusive um em curso no nosso grupo.

- **Outras pesquisas em EMT na infância/Adolescência**

Estudos atuais com EMTr em adolescentes têm focado principalmente na depressão. Outras áreas de interesse tem sido o tratamento de atenção e hiperatividade (TDAH) e esquizofrenia.

Outros transtornos Psiquiátricos

A eficácia da EMTr para o tratamento deste outros transtorno ansiosos como TEPT, fobias, TAG, Transtornos alimentares e Síndrome do Pânico encontra-se ainda em fase inicial de investigação.

Efeitos adversos/Segurança

Até 1996 havia o relato de 6 casos de crises convulsivas, sem sequelas clínicas tardias, induzidas pela EMTr de alta frequência. Em função deste risco, pesquisadores de diversos centros mundiais reuniram-se em Bethesda (EUA) em 1996 para a Conferência do NIH (National Institute of Health) e estabeleceram os limites de parâmetros de estimulação considerados seguros, tais como intensidade do pulso, frequência utilizada, número de estímulos e tempo da sessão. Após a adoção destas regras internacionais não houve nenhum relato de crise induzida pela EMTr.

Posteriormente a essa conferência a posição adotada foi publicada em um artigo de consenso por Eric Wassermann (1998³⁶).

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 também pode ser relatado. Além disso, poucos pacientes queixam-se do click (ruído) durante a sessão, o que pode ser resolvido com uso de protetores auriculares. Alguns pacientes sentem contrações faciais leves homolaterais ao estímulo que é resultante de estimulação de nervos periféricos, e também é extremamente bem tolerada.

Há relatos de indução hipomaniaca com o uso de EMTr de alta frequência em pacientes com transtorno bipolar durante estimulação da região cortical pré-frontal E.

Quanto à segurança para o aplicador, apenas um estudo foi realizado (Karlström et al, 2006³⁷). Neste sugere-se que uma distância segura seria de 70 cm a partir do centro da bobina até a mão do aplicador.

ARTIGO //

por **MARCO ANTONIO MARCOLIN, HELLEN LÍVIA DRUMOND MARRA, CAIO ABUJADI, CARLOS GUSTAVO SARDINHA MANSUR, MARTIN LUIZ MYCZKOWSKI, PHILIP LEITE RIBEIRO, RODRIGO LANCELOTE ALBERTO, BIANCA BOURA BELLINI**

Referências

- 1 - George MS, Wassermann EM. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and ECT. *Convuls Ther* 1994;10:251-254.
- 2 - Marcolin MA, Da Costa CA. Estimulação Magnética Transcraniana - Uma propedêutica neurológica e uma terapêutica psiquiátrica. *Psiquiatria Biológica*, 1999; 7: 69-75.
- 3 - Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain.*, 2010; 149: 495-500.
- 4 - Greenberg BD, Ziemann U, Cora-Locatelli G, Harmon A, Murphy DL, Keel JC, Wassermann EM. Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology*. 2000; 54:142-7.
- 5 - Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009; 120: 2008-2039.
- 6 - Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cohen L, Hallett M. Seizure induction and transcranial magnetic stimulation. *Lancet*, 1992; 339: 997
- 7 - Pascual-Leone A, Bartres-Faz D, Keenan JP. Transcranial magnetic stimulation: studying the brain behaviour relationship by inducing "virtual lesions". *Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1999; 354: 1229-1238.
- 8 - Romero, J.R.; Anshel, D.; Sparing, R.; Gangitano, M.; Pascual-Leone, A. Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 2002,113:101-7.
- 9 - Dannon PN, Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals--preliminary report. *Biol Psychiatry*, 2002; 113: 687-90.
- 10 - Loo CK, Mitchell PB. A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *Journal of Affective Disorders*, 2005;88:255-67
- 11 - Lisanby SH, Datto CJ, Szuba MP. ECT and TMS: past, present, and future. *Depress Anxiety*, 2000; 12: 115-7.
- 12 - Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, Mansur C, Myczkowski ML, Moreno RA, Marcolin MA. Transcranial magnetic stimulation accelerates the

antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*, 2005; 57: 162-6.

13 - Pascual-Leone, A.; Rubio, B.; Pallardo, F.; Catala, M.D. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral pré-frontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, 1996; 348: 233-237.

14 - Menkes DL, Bodnar P, Ballesteros RA, Swenson MR. Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF r-TMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999; 67: 113-5.

15 - Demirtas-Tatlidede A, Mechanic-Hamilton D, Press DZ, Pearlman C, Stern WM, Thall M, Pascual-Leone A. An open-label, prospective study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the long-term treatment of refractory depression: reproduce; 69: 930-4.

16 - Cohen RB, Boggio PS, Fregni F. Risk factors for relapse after remission with repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Depress Anxiety*, 2009; 26: 682-8.

17 - Schüle C, Zwanzger P, Baghai T, Mikhael P, Thoma H, Möller HJ, Rupprecht R, Padberg F. Effects of antidepressant pharmacotherapy after repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: an open follow-up study. *J Psychiatr Res.*, 2003; 37:145-53.

18 - Nahas Z, Bohning DE, Molloy MA, Oustz JA, Risch SC, George MS. Safety and Feasibility of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Anxious Depression in Pregnancy: A Case Report. *J Clin Psychiatry*. 1999: 50-2.

19 - Klirova M, Novak T, Kopecek M, Mohr P, Strunzova V. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy. *Neuro Endocrinol Lett.*, 2008; 29: 69-70.

20 - Burt T, Lisanby H, Sackeim H. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. *International Journal of Neuro psychopharmacology*, 2002, 5:73-10.

21 - Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry*, 1999; 1: 130-2.

22 - Mansur CG, Myczkowski ML, de Barros Cabral



S, Sartorelli M do C, Bellini BB, Dias AM, Bernik MA, Marcolin MA. Placebo effect after prefrontal magnetic stimulation in the treatment of resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 2010; 13:217–227.

23 - Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 2010;13:217–227.

24 - Volkow, N. D., and Li, T. K. "Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry." *Nature reviews. Neuroscience*, 2004; 5: 963-70.

25 - Johann, M., Wiegand, R., Kharraz, A., Bobbe, G., Sommer, G., and Hajak, G. Transcranial Magnetic Stimulation for Nicotine Dependence. *Psychiatr Prax*, 2003, 30: 129-5131.

26 - Politi, E., Fauci, E., Santoro, A., and Smeraldi, E. Daily sessions of Transcranial Magnetic Stimulation to the Left Prefrontal Cortex Gradually reduce Cocaine Craving. *American J Addict*, 2008, 17:345-6.

27 - Mishra, B. R., Nizamie, S. H., Das, B., and Praharaj, S. K. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence : a sham-controlled study. *Addiction*, 2010, 105:49-55.

28 - Ribeiro PL, Arnaut D, Marra H, Bellini BB, Lancelote CA, Mansur CG, Myczowski ML, Baltieri DA, Marcolin MA. Poster Presentation at World Biological Association Congress, Prague, 2011. Publications at the Congress Annals (no annals publishing house available)

29 - Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm.*, 2010; 117:105-22.

30 - Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Shorer R, Peretz R, Khaigrekht M, Marton RG, Rabey JM. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *J Neural Transm.*, 2011, 118:463–471.

31 - Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Clemente IC, Molinuevo JL, Bargalló N, Sánchez-Aldeguer J, Bosch B, Falcón C, Valls-Solé J. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on brain function and cognition among elders with memory dysfunction. A randomized sham-controlled study. *Cereb Cortex.*, 2006; 16:1487-93.

32 - Nardone R, Bergmann J, Christova M, Caleri F, Tezzon F, Ladurner G, Trinka E, Golaszewski S. Effect of Transcranial Brain Stimulation for the treatment of Alzheimer Disease. *Int J Alzheimers Dis.*, 2012; 2012:2-5.

33 - Rubio-Morell B, Rotenberg A, Hernández-Expósito S, Pascual-Leone Á. The use of noninvasive brain stimulation in childhood psychiatric disorders: new diagnostic and therapeutic opportunities and challenges. *Rev Neurol.*, 2011; 53:209-25.

34 - Sokhadze EM, El-Baz A, Baruth J, Mathai G, Sears L, Casanova MF. Effects of Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Gamma Frequency Oscillations and Event-Related Potentials During Processing of Illusory Figures in Autism. *J Autism Dev Disord.*, 2009; 39: 619-34

35 - Sokhadze EM, Baruth JM, Sears L, Sokhadze GE, El-Baz AS, Casanova MF. Prefrontal Neuromodulation Using rTMS Improves Error Monitoring and Correction Function in Autism. *Appl Psychophysiol Biofeedback.*, 2012; 37:91-102.

36 - Wassermann EM. Risk and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: Report and Suggested Guidelines from the International Workshop on the Safety of rTMS. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 1998; 108:1-16.

37 - Karlström EF, Lundström R, Stensson O, Mild KH. Therapeutic staff exposure to magnetic field pulses during TMS/rTMS treatments. *Bioelectromagnetics*, 2006; 27: 156-8. 10 - Hollister, L. E., Mortzenbecker, F. P. & Degan, R. O. – Withdrawal reactions from chlordiazepoxide ("Librium") *Psychopharmacologia* 2: 63- 68, 1961