

O que é estimulação magnética transcraniana?

What is transcranial magnetic stimulation?

Vanessa Teixeira Müller¹, Pâmela Passos dos Santos²,
Thiago Carnaval², Marleide da Mota Gomes³, Felipe Fregni⁴

RESUMO

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma técnica capaz de induzir não invasivamente correntes elétricas em regiões corticais. Tem um grande potencial, tanto como uma ferramenta diagnóstica como terapêutica, em transtornos neuropsiquiátricos, tais como depressão e esquizofrenia, e neurológicos, como doença de Parkinson, dor crônica e epilepsia. Este artigo discute brevemente a EMT: fundamentos, tipos, aplicações, efeitos adversos e medidas de segurança.

Palavras-chave: estimulação magnética transcraniana, estimulação magnética transcraniana repetitiva, potencial evocado motor, epilepsia, depressão.

ABSTRACT

The transcranial magnetic stimulation (TMS) is a technique capable of inducing noninvasively electrical currents in cortical regions. It has great potential both as a diagnostic and therapeutic tool in neuropsychiatric disorders such as depression and schizophrenia, and neurological, as Parkinson's disease, chronic pain and epilepsy. This article briefly discusses the EMT: fundamentals, types, applications, adverse effects, and safety measures.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, evoked potential motor, epilepsy, depression.

¹ Doutoranda do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina, Instituto de Neurologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Aluno(a) de Iniciação Científica, Faculdade de Medicina, Instituto de Neurologia, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Professora-associada da Faculdade de Medicina, Instituto de Neurologia, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁴ Professor-associado de Medicina Física e Reabilitação e Neurologia da Escola de Medicina de Harvard (Harvard Medical School), Estados Unidos.

Endereço para correspondência: Dra. Vanessa Teixeira Müller

Programa de Epilepsia, Instituto de Neurologia Deolindo Couto, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Av. Prof. Venceslau Brás, 95 – 22290-140 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil

E-mail: vanessamuller@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A estimulação magnética transcraniana (EMT) foi inicialmente descrita por Anthony Barker em 1985, como um método não invasivo, indolor e relativamente simples. A técnica utiliza um aparelho capaz de produzir um campo eletromagnético, usualmente da ordem de 2 tesla, o qual é conduzido através de uma bobina. Esse campo eletromagnético atravessa o crânio estimulando uma área cortical próxima, por meio da indução de cargas elétricas no parênquima cerebral (indução eletromagnética – lei de Faraday)^{2,11}. Portanto, os efeitos obtidos com o uso da EMT devem-se ao campo elétrico que leva à despolarização do neurônio, movimentando a carga através da membrana neuronal excitável, e não ao campo magnético induzido. Em outras palavras, a EMT é uma estimulação elétrica sem eletrodos^{11,12,15}.

Há várias técnicas de EMT aplicadas para diferentes objetivos e, por ser segura, a EMT se mostrou uma ferramenta útil à neurofisiologia clínica, capaz de mapear o córtex cerebral e estabelecer sua excitabilidade¹¹. Já a EMT repetitiva (EMTr), uma modalidade mais poderosa e potencialmente mais perigosa, refere-se à aplicação de estímulos magnéticos a intervalos regulares. Ela é capaz de bloquear ou facilitar estruturas corticais, na dependência da área aplicada e da intensidade utilizada, e pode ser empregada no tratamento de diversos transtornos neuropsiquiátricos, como depressão e esquizofrenia, e neurológicos, como doença de Parkinson, dor crônica e epilepsia^{12,15}.

Esta revisão abordará os fundamentos da EMT, suas aplicações diagnósticas e terapêuticas principais e seus possíveis riscos aos pacientes.

FUNDAMENTOS

O aparelho de EMT é composto por uma unidade fixa e uma móvel (Figura 1). A unidade fixa contém um ou mais capacitores de armazenamento, um alternador de carga e circuitos para modelar a forma do pulso e a recuperação de energia, além do painel de controle. A parte móvel é composta pela bobina e pelo cabo que a conecta à parte fixa. O capacitor é conectado à bobina por um circuito elétrico, e a bobina posicionada próximo à cabeça do paciente gera um campo eletromagnético (Figura 3A). A variação da intensidade desse campo magnético gera, por sua vez, uma contracorrente elétrica paralela (corrente de Eddy), a qual pode atingir o parênquima cerebral a uma profundidade de 1,5 a 3,0 cm^{7,10,14}. Como o couro cabeludo e o osso do crânio possuem alta resistência elétrica, a pequena corrente elétrica fluente nessas estruturas diminui o desconforto que poderia ser causado por excitação de terminações nociceptivas¹¹.

A área estimulada depende de vários fatores como a intensidade e a variação em relação ao tempo do campo magnético, tipo de bobina e posicionamento no couro cabeludo. A bobina circular dotada de menor precisão estimula uma área maior, enquanto as bobinas coplanares, em formato de oito ou comumente chamadas de borboleta, são mais precisas, atuam de forma mais focal no encéfalo, sendo mais comumente utilizadas, principalmente no uso terapêutico¹⁰. Outras bobinas como a H em forma de cone vêm sendo testadas para aumentar a profundidade da estimulação. A representação dos componentes do equipamento de TMS, dos tipos de bobinas e do circuito encontra-se nas Figuras 1 e 2.

A intensidade do estímulo e a orientação adequada da bobina podem gerar despolarização neuronal e desencadeamento de potencial de ação de membra-

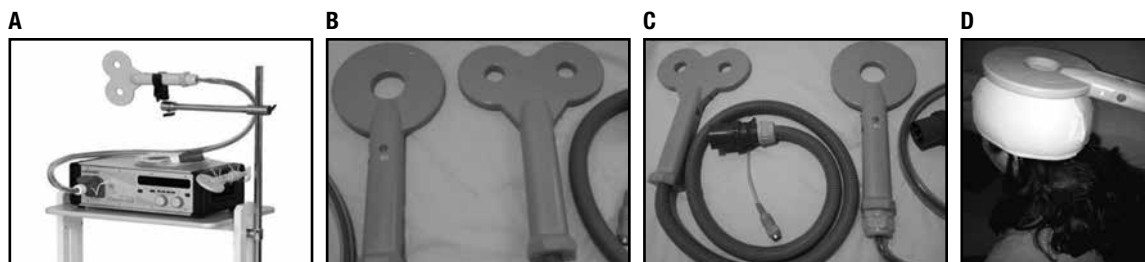


Figura 1. (A) Estimulador magnético transcraniano, com o capacitor e a bobina de estimulação – aqui, uma bobina em oito. (B) Diferentes bobinas de EMT (bobina circular à esquerda e bobina em oito à direita). (C) Bobinas com seus respectivos cabos conectores. (D) Bobina circular de EMT sobre a área motora primária.

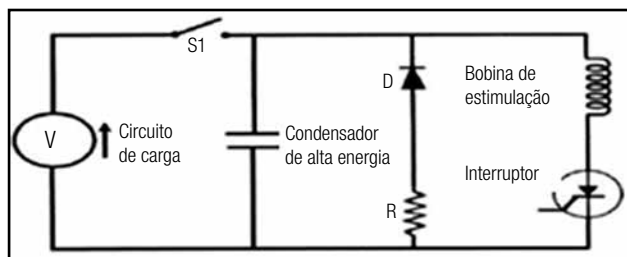


Figura 2. Diagrama esquemático simplificado de um estimulador (pulso único). (Fonte: Figura modificada de Pascual-Leone e Tormos-Muñoz, 2008¹⁰).

na e, *a posteriori*, potenciais excitatórios neuronais pós-sinápticos seguidos por inibitórios pós-sinápticos^{10,13}. O potencial excitatório pós-sináptico dura cerca de 1 ms, e o potencial pós-sináptico inibitório é de aproximadamente 100 ms¹⁰. Isso induz a períodos refratários de atividade, o que impede o ritmo oscilatório e o padrão de distribuição da rede neural normais. Isso já foi comprovado por meio de estudos de neuroimagem em humanos com tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética funcional, pois foram detectadas alterações de atividade locais abaixo da bobina com impacto distal, de atividade bi-hemisféricas e de atividade de redes córtico-subcorticais^{10,13,14}. Os efeitos micro e macroscópicos desses potenciais podem ser observados na Figura 3.

Além do efeito focal já comprovado, vários estudos demonstraram que, sob certas condições, a EMT pode também ter efeitos a distância mediados pela ligação entre regiões de um mesmo circuito cerebral¹⁴.

Existem várias técnicas de EMT: pulsos únicos ou repetitivos. A EMT com pulso único (EMT-p) é a modalidade mais amplamente utilizada, com o número de pulsos com intervalo variáveis de alguns segundos determinado pelo examinador. Já a EMT com pares de pulso (EMT-pp) gera dois pulsos consecutivos com intervalos de poucos ms entre eles. Ambos os métodos são utilizados predominantemente para diagnóstico. Já outro método que vem assumindo cada vez maior importância no cenário terapêutico é a EMT repetitiva (EMT-r). Nessa, são emitidos vários pulsos seguidamente de acordo com a frequência determinada: 1 – baixa frequência (≤ 1 Hz), que leva à diminuição da excitabilidade neuronal e resulta em inibição da atividade cortical; 2 – alta frequência (> 1 Hz, podendo chegar a 60 Hz), que assumiria um efeito oposto, levando ao aumento da excitabilidade neuronal e consequente estimulação da atividade cortical¹¹. Outras modalidades de EMTr

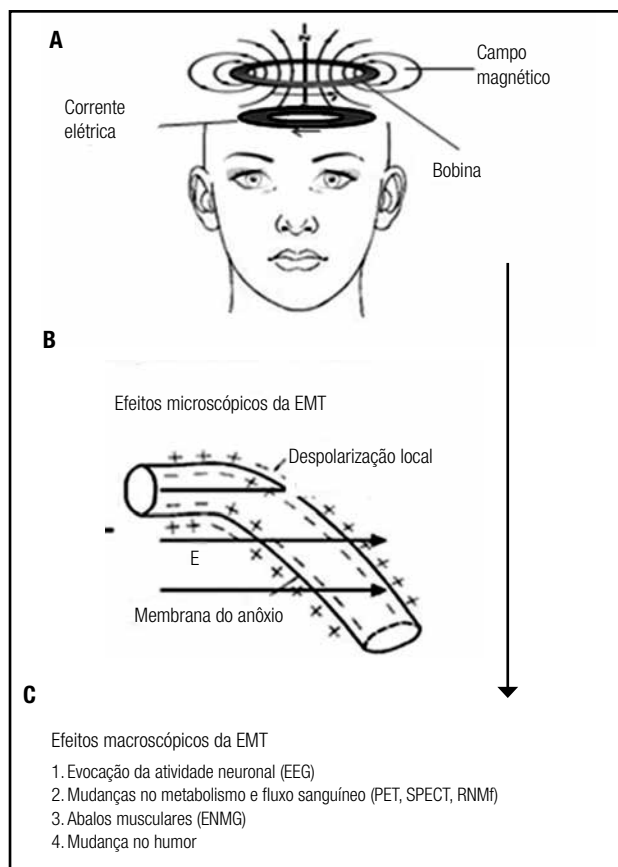


Figura 3. (A) Campo magnético induzindo contracorrente elétrica (corrente de Eddy). A corrente elétrica induzida provocará efeitos micro (B) e macroscópicos (C), que podem ser comprovados por diferentes exames neurofisiológicos e funcionais. (Fonte: Figura modificada de Speer *et al.*, 2000¹³).

existem, como a estimulação *theta burst*, por exemplo, que consiste basicamente em uma estimulação com sequência de três estímulos consecutivos de 50 Hz a cada 200 ms¹². No entanto, essa é uma técnica ainda não aplicada comumente.

APLICAÇÕES E PARÂMETROS DIAGNÓSTICOS

A EMT, com seus vários objetivos, possibilita a investigação de mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos corticais. Mais especificamente, a EMT-p é utilizada para mapear o córtex motor e estudar o tempo de condução motora central e a cronometria das relações causais do cérebro-comportamento. Ela pode proporcionar medidas de facilitação e inibição intracortical, bem como estudo de interações corticocorticais. A EMT-pp, por sua vez, pode ser aplicada ao estudo de conectividade corticocortical e as suas interações. Assim, ambas podem fornecer medidas de projeção corticoespinal, medidas

de inibição cortical e facilitação e estimulação cerebral, avaliar os circuitos de inibição corticocortical ou excitação etc.^{2,3}. Para a sua realização, há necessidade de conhecimento de alguns parâmetros, principalmente os quatro definidos a seguir.

A. *Potencial evocado motor (PEM)*: representa a ativação de fibras musculares das unidades motoras estimuladas no hemisfério contralateral. A EMT-p com a bobina posicionada em topografia do giro pré-central gera um estímulo na área motora primária que percorre o trato corticoespinal (TCE) até a fibra muscular contralateral ao hemisfério estimulado, gerando a contração dela, que é registrada por meio de eletro-neuromiografia por eletrodos superficiais^{2,3}, como representado nas Figuras 4A e 5. O traçado registrado corresponde ao PEM, representado por uma onda sigmoide de tamanho variável (amplitude e área)^{2,3}. A amplitude (valor absoluto em mV) e a latência do PEM variam com o aumento da intensidade do estímulo eletromagnético e com o grau de contração do músculo antes da estimulação, como pode ser observado nas Figuras 4 e 5.

No estudo da condução córtico-motora, cinco a seis registros de PEM consecutivos são considerados suficientes. Contudo, esse valor foi estimado arbitrariamente^{3,8}. A estimulação deve ser feita bilateralmente em músculos homônimos (direita e esquerda), simultaneamente ou não. A amplitude e a latência do PEM podem variar com a mesma intensidade do estímulo, dependendo do estado de relaxamento do músculo-alvo. Esse fenômeno denomina-se facilitação (Figura 4C). Por exemplo, uma leve contração simultânea é realizada usualmente como forma de aumentar a eficácia da TMS. Recomenda-se que a contração muscular seja feita igualmente em ambos os lados, mesmo quando a estimulação fora empregada apenas de um lado. Em caso de impossibilidade de realizar a contração em um dos lados (paresia ou plegia), não se deve induzir contração no lado hígido, pois poderá gerar um resultado incorreto^{3,8}. A interpretação da PEM é feita, principalmente, pela análise da razão entre PEM e a resposta motora (M) referente ao potencial de ação muscular registrado pela eletromiografia. A razão PEM/M costuma ser menor que 1 e seu valores de normalidade são específicos para cada músculo, havendo um desvio-padrão (DP), dentro do qual o valor encontrado ainda é normal. Sendo assim, quando há um desvio maior

que 2-3 DP abaixo da média, considera-se a presença de perda nas células corticomoto-neuronais, como ocorre em doenças neurodegenerativas (doença do neurônio motor), acidente vascular cerebral (AVC) e mielopatia compressiva (Figura 5C)^{3,8}. Essa redução pode também ser encontrada em doenças que aumentem a dispersão da condução corticoespinal, como na desmielinização por esclerose múltipla.

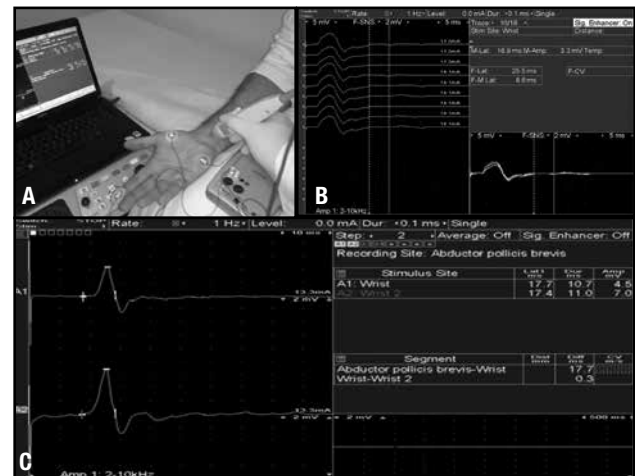


Figura 4. (A) Neurocondução motora periférica do nervo mediano pela eletro-neuromiografia. (B) Onda F obtida mediante estimulação do nervo mediano em punho. (C) Elucidação de um potencial evocado motor após EMT pulso único. Repare que o potencial evocado motor (PEM) apresenta latência maior e amplitude reduzida, e já na onda inferior, após o mecanismo de facilitação, o PEM apresenta latência menor e amplitude maior.

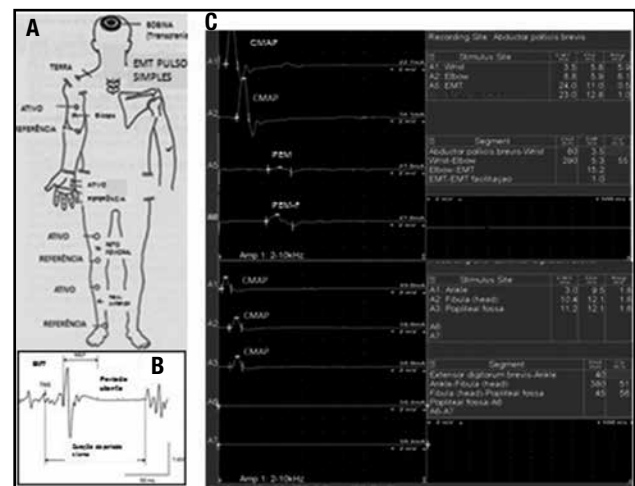


Figura 5. (A) Representação do posicionamento da bobina de EMT e posição dos eletrodos de captação nos músculos efetores para captação do potencial evocado motor (PEM). (B) Representação do potencial evocado motor e do período silente (PS). (C) Elucidação pela ENMG dos potenciais compostos musculares de ação (CMAP) dos nervos mediano e fibular profundo e dos PEM (1ª curva sem facilitação e 2ª curva com facilitação) pela EMT com captação no músculo abductor curto do polegar e a ausência de PEM com captação no músculo tibial anterior em um paciente com estenose de coluna torácica.

B. *Período silente (PS)*: é reproduzido na aplicação de estímulo transcraniano durante a contração voluntária do músculo efetor e se apresenta logo após o PEM. Nessa ocasião, habitualmente se observa atividade eletromiográfica ausente (Figura 5B)^{2,5}. A aplicação clínica desse parâmetro ainda não é bem estabelecida, havendo controvérsias nos estudos clínicos. Entretanto, acredita-se que o PS se relacione a fenômenos de inibição cortical.

C. *Limiar motor (LM)*: refere-se à menor intensidade de estímulo capaz de gerar um PEM com amplitude mínima de 50 μ V no músculo em repouso ou 200 μ V no músculo contraído, após pelo menos cinco dentre 10 pulsos magnéticos administrados^{2,3,5}. Diferenças na projeção corticoespinal são responsáveis pela distinção entre o LM de diferentes grupamentos musculares, sendo o LM referente aos músculos das mãos menor do que o dos braços, membros inferiores e tronco. Além disso, há variações interindivíduos dentro da normalidade, o que supostamente ocorre por causa da presença de polimorfismos genéticos em canais iônicos^{3,5}. O aumento do LM ocorre quando há danos no trato corticoespinal, como nos casos de AVC, lesão medular ou doença do neurônio motor (principalmente em estágio avançado), como pode ser visualizado na Tabela 1. Já a redução do LM está relacionada a uma hiperexcitabilidade dessa via motora, presente em pacientes com esclerose lateral amiotrófica em estágio inicial e em portadores de epilepsia generalizada idiopática sem tratamento, por exemplo^{3,8}. Deve-se estar atento para o uso de drogas com atuação no sistema nervoso central, pois podem causar uma modificação na excitabilidade neuronal capaz de alterar o LM.

D. *Tempo de condução motora central (TCMC)*: este seria o tempo que leva à condução do impulso nervoso do córtex ao músculo-alvo captado (córtex-músculo). Estima-se o TCMC pela subtração da latência total do PEM pelo tempo de condução pe-

riférica motora (TCPM). O tempo de condução periférica motora seria o tempo de saída do estímulo pelas raízes espinhais até sua chegada ao músculo-alvo. A mensuração da TCMP, por sua vez, pode ser calculada principalmente por dois métodos, o mais usado pela maior facilidade é a estimulação magnética dirigida sob a porção cervical ou lombar da coluna (para membros superiores ou inferiores, respectivamente). Nesse caso, obtém-se o TCMP de acordo com a respectiva fórmula: $TCMC = PEM - TCP - 0,5 \text{ ms}$. Esse valor representa, respectivamente, o intervalo sináptico central. O outro método seria a partir da realização de um estímulo elétrico sob o nervo mediano no punho e fibular profundo no nível da cabeça da fibula, segundo a seguinte fórmula $(F + M - 1)/2$. Nessa fórmula, F indica a menor latência em milissegundos de uma série de 10 ondas F; M é a latência da onda M em ms e 1 ms corresponde ao atraso central estimado de F, no momento de sua chegada ao motoneurônio por via antidrômica (Figura 4A e B). O quociente 2 é necessário a fim de considerar de uma só vez o percurso antidrômico e ortodrômico da onda F^{2,3,5}. Ambos os métodos podem superestimar o valor da TCMP. Alterações do TCMC podem ser encontradas na presença de lesões axonais e degeneração das fibras de condução rápida (por exemplo: nas doenças desmielinizantes), o que pode gerar aumento do TCMC pelo retardo na transmissão do impulso⁸.

Há ainda outros parâmetros que podem ser mensurados na EMT-p, além daqueles obtidos na EMT-pp, como aqueles relacionados à inibição ou facilitação intracortical em que os mecanismos fisiológicos envolvidos nesses fenômenos ainda são incertos, ainda que seu uso seja válido. Dessa forma, a análise dos parâmetros da EMT assume grande importância, uma vez que suas alterações podem indicar prognóstico ou corroborar o diagnóstico de determinadas doenças, como resumido na Tabela 1, baseada no artigo de Chen *et al.* (2011).

Tabela 1. Principais doenças que cursam com alterações dos parâmetros neurofisiológicos obtidos pela EMT com base nas descrições de Chen *et al.*²

Doença	Parâmetros neurofisiológicos	Importância da EMT
Mielopatia	TCMC aumentado com TCMP normal	Possui sensibilidade de 100% e especificidade de 84,4% em diferenciar a presença ou ausência de alteração medular, vista em RNM
Mielopatia associada à radiculopatia	TCMC e TCMP aumentados	Pode detectar compressão da medula incipiente, ou seja, antes do desenvolvimento de sinais clínicos ou radiológicos
Determinação do nível de compressão medular	TCMC aumentado no nível da compressão medular	Enquanto o exame de imagem pode revelar diversos níveis de compressão medular, a EMT pode revelar qual o nível com compressão mais importante. Aplicabilidade principalmente em mielopatia cervical

Continua

Doença	Parâmetros neurofisiológicos	Importância da EMT
Doença do neurônio motor (DNM)	TCMC e tempo de latência do PEM aumentados. Na ELA, o LM sofre uma redução no estágio inicial e, com o avanço da doença, ocorre um aumento do LM	O interesse está, principalmente, na detecção da disfunção do neurônio motor superior em estágio subclínico A sensibilidade varia de 50% a 100%, dependendo da fase da doença em que se encontra o paciente Seu uso também assume importância no seguimento de pacientes com ELA
Compressão medular x DNM	TCMC aumentado	O TCMC na DNM está prolongado apenas em alguns segundos, enquanto esse aumento é maior na compressão medular. Além disso, a DNM causa aumento do TCMC em músculos inervados por nervos com origem acima do forame magno (p. ex.: trapézio e língua)
Desordens do nervo facial	Presença, ausência e alterações da RM (amplitude e latência)	A condução do nervo facial é avaliada pela estimulação em três níveis: córtex, no meato acústico interno e periféricamente distante do forame estilomastoide Na paralisia de Bell há hipoe excitabilidade unilateral à EMT mantida independentemente da resposta/melhora clínica. Dessa forma, uma RM normal torna esse diagnóstico menos provável Uma RM anormal bilateral sugere uma polirradiculoneuropatia (síndrome de Guillain-Barré, infecção por SIDA, doença de Lyme ou sarcoidose) Na lesão traumática a EMT assume importância na demonstração da integridade do nervo facial A ausência de RM unilateral nos três níveis em vigência de paralisia facial afasta o diagnóstico de paralisia de Bell e aproxima a possibilidade de trauma ou paralisia por herpes-zóster
Esclerose múltipla (EM)	TCMC aumentado	A mensuração do TCMC integrado a um escore multimodal de potencial evocado revelou correlação com a escala EDSS, principal escala utilizada para acompanhamento da EM, inclusive mantendo correlação nas mudanças de estágio/nível conforme o acompanhamento longitudinal Permite, assim, um acompanhamento da incapacidade motora e monitorização do tratamento
Acidente vascular cerebral (AVC)	Presença, ausência e amplitude do PEM	A importância da TMS no AVC encontra-se principalmente no estabelecimento do prognóstico. Sendo assim, achados que sugerem boa recuperação são: (1) presença de PEM no membro parético em resposta à estimulação do hemisfério afetado; e (2) ocorrência de PEM ipsilateral no músculo normal após estimulação do córtex pré-motor do hemisfério afetado. Já achados que sugerem mau prognóstico são: (1) presença de PEM ipsilateral no membro parético após estimulação do hemisfério não afetado; e (2) ausência de PEM ipsilateral no membro parético, concomitantemente a um aumento da amplitude da PEM contralateral no membro normal, em resposta à estimulação do hemisfério não afetado Além disso, a EMT após o AVC é capaz de demonstrar a reorganização espacial cortical decorrente da neuroplasticidade
Epilepsia	Aumento ou redução do LM	O uso da EMT na epilepsia está relacionado à determinação da excitabilidade cortical, a qual varia conforme o tipo de crise, período (interictal ou pós-ictal) e utilização de DAE O LM está reduzido em pacientes com GI sem tratamento ou em até 48h após uma crise. Já em pacientes com crise GI ou parcial em tratamento com DAE o LM está geralmente aumentado
Migrânea	Duração do PS e LM reduzido	Ainda é controverso, mas estudos apontam para a presença de redução do PS em casos de migrânea com ou sem aura. Por outro lado, também há registro de PS prolongado em migrânea crônica Em pacientes com migrânea com aura foi encontrado um LM reduzido na EMT occipital, o que seria sugestivo da hiperexcitabilidade da área e consequente indução de fosfenas
Transtornos do movimento (TM)	PS, LM e TCMC	A EMT conferiu maior contribuição para o entendimento da fisiopatologia dos TM, assumindo um papel de pouca importância no diagnóstico Na DP os seguintes achados podem estar presentes: LM em repouso reduzido na presença de rigidez intensa, LM em atividade aumentado na presença de bradicinesia acentuada e PS reduzido (pode estar prolongado quando houver uso de drogas dopaminérgicas) Na atrofia de múltiplos sistemas e na paralisia supranuclear progressiva o TCMC pode estar prolongado Já na presença de transtorno obsessivo-compulsivo ou de tique pode ser encontrado um LM reduzido O PS pode estar encurtado na distonia facial e da mão (sem alteração após injeção de toxina botulínica), na mioclonia cortical e na síndrome de Tourette, enquanto no tremor essencial e no tremor tarefa-específico o PS é normal

TCMC: tempo de condução motora central; TCMP: tempo de condução motora periférica; RNM: ressonância magnética transcraniana; EMT: estimulação magnética transcraniana; DNM: doença do neurônio motor; PEM: potencial evocado motor; ELA: esclerose lateral amiotrófica; LM: limiar motor; SIDA: síndrome da imunodeficiência adquirida; EM: esclerose múltipla; EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke; AVC: acidente vascular cerebral; DAE: droga anti-epiléptica; GI: crise generalizada idiopática; PS: período silente.

APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Segundo o *Food and Drugs Administration* (FDA – 1994), a EMT-p apresenta um insignificante risco aos pacientes submetidos à técnica, entretanto a EMTr só foi aprovada em 2007, desde que utilizados os preceitos e padrões de segurança definidos no Consenso realizado em Bethesda em 1996 e publicados em 1998 por Wasserman¹⁵. No Brasil, desde março de 2006, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) liberou o uso da EMTr, saindo esse procedimento da prática experimental para uso clínico ambulatorial. Já o Conselho Federal de Medicina autorizou, no primeiro semestre de 2012, o uso clínico da EMT apenas para tratamento de depressão e de alucinações auditivas (CFM). Entretanto, a utilidade terapêutica da EMT foi considerada para outros transtornos neuropsiquiátricos, tais como mania aguda, transtornos bipolares, pânico, obsessões/compulsões, esquizofrenia, catatonia, estresse pós-traumático ou drogadição, e para doenças neurológicas como doença de Parkinson, distonia, tiques, gagueira, zumbido, espasticidade, ou epilepsia, reabilitação de afasia ou da função da mão após AVC e dor crônica¹¹. No entanto, essas afecções têm uma base fisiopatológica muito heterogênea e parece improvável que essa técnica seja eficaz para todas elas.

Epilepsia

Tendo em vista que a epilepsia apresenta desequilíbrio entre influências excitatórias e inibitórias no córtex, a EMT poderia influenciar nesse desequilíbrio. Sua aplicação em epilepsia foi motivo de certa apreensão nas fases iniciais dos estudos, principalmente por causa da pequena margem que separava os prováveis efeitos terapêuticos do risco de indução de crises epiléticas¹. Tais questionamentos foram abandonados após demonstração categórica de que o uso da EMT com pulsos unitários ou pareados, com finalidade diagnóstica, ou repetitiva para uso terapêutico, dentro de limites bem estabelecidos e com parâmetros adequados de intensidade e frequência, era seguro e não apresentava nenhum efeito epileptogênico⁶.

Existem algumas vantagens do uso da EMTr em comparação com outros tratamentos para epilepsia. O perfil de efeitos adversos da EMTr é benigno e leve. Considerando que pacientes com epilepsia refratária fazem uso de diversas drogas antiepilépticas (DAE) e, portanto, são expostos a um risco aumentado de efeitos adversos, a EMTr pode ser um trata-

mento adjuvante vantajoso para esses pacientes, pois esse método não aumenta o risco de efeitos adversos e interações medicamentosas⁶.

Alguns artigos compararam a frequência de crises convulsivas antes e após a EMTr. Mudanças individuais na frequência das crises foram relatadas em 55 pacientes em sete de 13 estudos. Nesses relatos, a maioria dos pacientes apresentava menor frequência de crises em duas a oito semanas após o tratamento¹. Concluindo, o tratamento com EMTr em pacientes com epilepsia refratária é seguro e pode trazer benefício para aqueles sem indicação cirúrgica¹. Embora haja escassez de estudos randomizados com grupos homogêneos de pacientes, há evidências de que pacientes com lesões neocorticais serão beneficiados com esse tratamento, mais do que aqueles com lesões mesiais, o que pode significar uma limitação desse método não invasivo^{6,7}.

Depressão

Atualmente, a depressão é o principal foco de uso clínico da EMT. Estudos sugerem que a provável causa da depressão é uma hipoatividade do córtex pré-frontal (CPF) esquerdo. Dessa maneira, o uso da EMTr de alta frequência no CPF esquerdo (ou da EMTr de baixa frequência no CPF direito) balancearia a atividade das duas áreas e, portanto, acarretaria uma melhora clínica⁶. Como a EMTr permite, de maneira não invasiva e indolor, a neuromodulação focal da atividade cortical, diversos estudos mostraram que a EMTr pode melhorar a depressão em pacientes resistentes às drogas antidepressivas, com poucos e leves efeitos colaterais. A EMTr pode normalizar a atividade do CPF e, dessa forma, melhorar a depressão. Todavia, esse mecanismo de ação ainda não está claro e requer mais estudos para sua elucidação^{6,11,12,14}.

Estudos de neuroimagem demonstraram que EMTr de alta frequência pode induzir aumento focal no metabolismo cerebral em pacientes que sofrem de depressão, o qual apresentou associação com melhora da depressão⁶. No entanto, ainda é difícil dizer se os efeitos da EMTr sobre a depressão são reais ou se são efeitos placebo¹².

Epilepsia e depressão

Sabe-se que o tratamento da depressão em pacientes com epilepsia é frequentemente negligenciado pelos neurologistas. No entanto, apesar de as drogas anti-

depressivas serem consideradas prioritárias no tratamento da depressão, as interações medicamentosas e os potenciais efeitos epileptogênicos dessas drogas representam um óbice terapêutico. Além do mais, as DAE *per se* podem não ser eficientes para estabilizar o humor em pacientes depressivos. Portanto, tratamentos que reduzem a depressão sem piorar o risco de crises epiléticas ou, melhor ainda, com a possibilidade de aumentar o controle das crises epiléticas estão sendo avaliados⁶.

Os pesquisadores citam algumas abordagens para elucidar o mecanismo fisiopatológico da depressão e sua relação com a epilepsia como uso da neuroimagem e ensaios clínicos com a estimulação vasovagal e EMT, por exemplo. Parece que a característica principal para o desenvolvimento de depressão em pacientes com epilepsia é também a hipoatividade do lobo pré-frontal. Os autores especulam que as mudanças da atividade cortical induzidas por repetitivas descargas epiléticas possam ser responsáveis pela hipoatividade do lobo pré-frontal e pela depressão. Estabelecida a possibilidade da conexão entre epilepsia e depressão, não é surpreendente que DAE apresentem efeitos antidepressivos⁶. Todavia, os autores idealizam que o melhor tratamento para os pacientes com epilepsia com depressão seria um que não causasse hipoatividade cortical generalizada ou hiperatividade generalizada, em outras palavras, um tratamento focal com efeitos neuromoduladores no foco epilético. Nessa esfera, destaca-se a EMT repetitiva (EMT-r), que é uma técnica não invasiva, praticamente indolor, que neuromodula a atividade cortical de forma focal. Ela melhora a depressão a partir da redução da excitabilidade do foco epilético e da consequente redução de seus efeitos inibitórios para outras áreas, como o córtex pré-frontal. Isso ocorre por meio de mecanismos diversos às DAE, não piorando a epilepsia e, certamente, não interagindo com as DAE⁶.

Alguns autores, a partir da sua revisão da literatura, destacaram que a atividade da EMTr não é restrita apenas ao local estimulado. Uma modulação na área pré-frontal (para depressão) pode diminuir a atividade do foco epilético, e vice-versa, como pode ser observado na Figura 6. Além disso, quando comparada às DAE, a EMTr apresenta poucos efeitos colaterais, e, quando esses ocorrem, são temporários em sua maioria⁶.

Transtornos do movimento

A aplicabilidade terapêutica da EMTr no tratamento clínico de transtornos do movimento ainda não foi consolidada devido à diversidade de parâmetros como intensidade e duração da EMTr nos estudos realizados até o momento. Sendo assim, atualmente o nível de recomendação para seu uso clínico é baixo e sua aplicabilidade ocorre principalmente em nível experimental⁹.

A distonia focal do membro superior (principalmente a câimbra do escritor) pode ser tratada com possível eficácia por meio da EMTr de baixa frequência com estimulação pré-motora contralateral⁹.

O tremor essencial provavelmente possui eficácia na abordagem terapêutica baseada na aplicação da EMTr de baixa frequência no nível do cerebelo e córtex motor⁹. Contudo, há ressalvas nos achados encontrados tanto na distonia focal quanto no tremor essencial, tendo em vista que até o momento existem poucos artigos e, em sua maioria, não são sobre ensaios randomizados e controlados.

Na doença de Parkinson, os mecanismos terapêuticos da EMT ainda não estão bem estabelecidos. Existem dois métodos que compartilham eficácia provável, um deles é o referente à EMTr na área motora suplementar e o outro no córtex motor⁹. Esse último corresponde ao método utilizado por Pascual-Leone e Tormos-Muñoz¹⁰, no qual houve melhora no tempo de reação e no desempenho pelo teste *Grooved Pegboard* em pacientes com doença de Parkinson. As bases fisiológicas desse efeito ainda são desconhecidas, mas acredita-se que a EMTr aumenta a sensibilidade da M1 ou, então, repõe o *drive* excitatório do tálamo ventral sobre M1, que é deficiente na doença de Parkinson. Enquanto isso, outros estudos de menor porte relatam melhora com a estimulação do córtex pré-motor, mas ainda sem recomendações específicas. Outro método de eficácia possível utilizado para a doença de Parkinson é o de EMTr de alta frequência da área pré-frontal dorsolateral do córtex esquerdo devido à síndrome depressiva vinculada a essa região cortical⁹.

Em resumo, a EMTr mostrou resultados significativos não apenas nos sintomas motores da DP, mas também nos não motores como os do humor, por exemplo. Porém, os resultados ainda são heterogêneos e sujeitos à confirmação⁷.

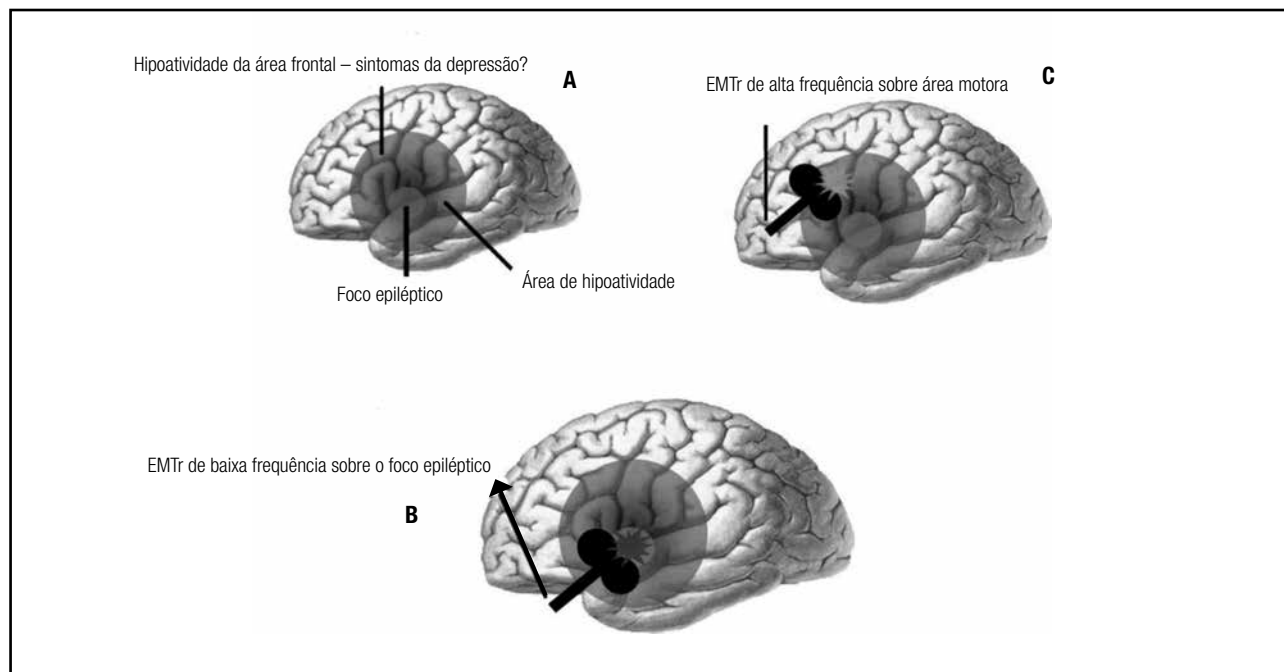


Figura 6. Modelo esquemático: **(A)** do foco epiléptico que provoca redução da atividade cerebral no córtex adjacente. Esse efeito da inibição interictal possivelmente leva aos sintomas de depressão se o lobo pré-frontal for envolvido; **(B)** com demonstração de que a EMTr de baixa frequência pode ser utilizada no foco epiléptico. Isso possivelmente reduz a atividade inibitória interictal do foco epiléptico ao lobo pré-frontal, levando a uma melhora da depressão; **(C)** com demonstração de que a EMTr de alta frequência pode ser utilizada para aumentar a atividade do lobo pré-frontal, que é potencialmente responsável pela depressão. Esse aumento da atividade do lobo pré-frontal pode teoricamente modular o foco epiléptico e eventualmente melhorar a epilepsia (Fonte: Fregni *et al.*, 2005⁶ – reprodução autorizada).

Outros transtornos do movimento, como a síndrome de Tourette, ataxia cerebelar, doença de Huntington e mioclonias, possuem estudos com resultados positivos, contudo ainda sem nível de recomendação⁷.

Acidente vascular cerebral

O uso da EMT após AVC objetiva corrigir a plasticidade cortical anormal ao modificar a excitabilidade local. A área lesionada e sua periferia encontra-se hipofuncionante, resultando na perda da influência inibitória sobre o hemisfério contralateral. Assim, sofrendo menor inibição, o córtex sadio contralateral torna-se hiperativo, levando a um aumento da inibição sob a área lesada por meio das projeções transcalosas e potencializando a hipotividade dessa área. Dessa forma, há duas formas de atuação da EMTr: estimulando a atividade do hemisfério com a área lesionada (alta frequência) ou inibindo a atividade do hemisfério sadio (baixa frequência). A indicação da EMT traz benefício nos casos em que haja déficit motor, afasia ou heminegligência⁹. Na presença de afasia, a maior parte dos estudos

existentes emprega a inibição do córtex sadio como método terapêutico. Contudo, a área a ser estimulada depende do tipo de afasia. No caso do tipo não fluente ou de Broca, opta-se pela EMTr de baixa frequência aplicada sob o giro frontal inferior do córtex sadio. Assume-se que esse método possua uma possível eficácia.

Na vigência de déficit motor pós-AVC, há eficácia provável em ambos os métodos de EMTr: estimulação da área lesada por baixa frequência ou inibição do hemisfério sadio por alta frequência⁹.

Apesar do avanço, as seguintes alterações pós-AVC permanecem sem nível de recomendação: (1) tratamento da afasia de Broca por meio da EMTr de alta frequência da área lesada; (2) terapêutica para afasia de Wernicke; (3) heminegligência⁹.

As terapêuticas de neuromodulação com uso da EMT possuem crescente evidência de sua aplicação na literatura, demonstrando-se eficazes no processo de neuroreabilitação, entretanto ainda há necessidade de novos protocolos para a aplicação em pacientes com lesões múltiplas, por exemplo⁷.

Dor crônica

A dor crônica (DC) corresponde a uma dor refratária ao tratamento convencional e persistente por mais de seis meses, a qual pode ser classificada de acordo com sua origem como neuropática, não neuropática (ou somática), psicogênica ou sem causa estabelecida. As técnicas de neuromodulação estão se desenvolvendo para promover mudança no padrão cortical desses pacientes e retorno da ativação normal de centros de processamento da dor⁷.

O tratamento da DC por meio da EMTr é eficaz segundo vários estudos, principalmente no caso da dor neuropática. Nesse caso, a estimulação baseia-se no uso da EMTr em alta frequência (≥ 5 Hz) sobre o córtex motor contralateral à dor, respeitando a somatotopia cortical. A eficácia do tratamento é significativa, ocorrendo efeito analgésico maior que 30% em 46%-62% dos pacientes⁹.

Já o tratamento da DC não neuropática ainda é controverso, necessitando de mais estudos na área. Contudo, uma eficácia provável foi relatada no tratamento da fibromialgia, ainda que haja grande heterogeneidade nos resultados e parâmetros utilizados⁹.

É necessário, porém, maior atenção quanto à utilização e ao desenvolvimento de protocolos, associando sempre que possível o tratamento com neuromodulação a tratamentos farmacológicos e físicos para aumentar a especificidade de ativação neuronal e resposta clínica⁷.

Tinnitus

A EMTr pode ser usada no tratamento do *tinnitus* subjetivo corroborando sua desativação. O mecanismo que origina o *tinnitus* pode ser uma lesão coclear aguda (por exemplo: infecção e ototoxicidade) ou crônica (por exemplo: presbiacusia, traumatismo sonoro crônico), responsáveis por mudanças centrais como a desafereciação auditiva, resultando em plasticidade neuronal cortical e subcortical. A percepção subjetiva dessas mudanças ocorreria na forma de um zumbido. Sendo assim, o objetivo da EMTr seria modular a atividade do córtex auditivo como forma de eliminar/reduzir o *tinnitus*. A maior parte dos ensaios clínicos utiliza a EMr de baixa frequência aplicada sob o córtex temporoparietal esquerdo, como forma de solucionar a disfunção neuronal relacionada à hiperatividade dessa área⁹. Contudo, apesar da sua provável eficácia superior ao placebo, ainda

há incertezas, com grande variabilidade de resposta entre os pacientes, possivelmente relacionada ao tempo de evolução do *tinnitus*, causa e lateralidade. Portanto, ainda são necessárias mais investigações para otimizar o resultado desse método em pacientes com *tinnitus*⁷.

Esquizofrenia

A aplicabilidade da EMT na esquizofrenia possui eficácia comprovada no tratamento de alucinações auditivas resistentes, que costumam ocorrer por causa da ativação de áreas relacionadas à percepção da fala. Portanto, a EMTr deve ser de baixa frequência, aplicada sobre o córtex temporoparietal como forma de reduzir a excitabilidade dessa área⁹. O futuro dos estudos de EMTr na esquizofrenia talvez esteja na realização de aplicações de EMTr estereotáxicas, após mapeamento específico de regiões hiper e hipotativas, com a finalidade de inibir e/ou estimular áreas de forma mais individualizada. Porém, deve ser considerado também que uma das limitações que existe na avaliação da relação entre sintomas e alterações estruturais é a natureza transitória da maioria dos sintomas, especialmente das alucinações⁷.

ELETROENCEFALOGRAFIA

O registro da atividade do EEG imediatamente antes, durante e após a EMT é exequível, desde que certos desafios técnicos sejam abordados e precauções sejam tomadas. São duas técnicas que se complementam perfeitamente e, por meio do correto registro de EEG com EMT, tem-se uma técnica com a resolução temporal de poucos ms. A EMT provoca efeitos em longo prazo no EEG ou, por outro lado, é possível provocar interrupções específicas e assim estudar processos cognitivos específicos. É ainda possível estudar alterações de conectividade, bem como nos ritmos oscilatórios cerebrais. Muito possivelmente, será a EEG uma das melhores técnicas para analisar os efeitos sutis da EMT, em termos de reatividade e conectividade funcional, bem como de alterações induzidas por protocolos de tratamento. Serve ainda para a monitorização ao longo da sessão de EMT e poderá ter também importantes aplicações no campo diagnóstico⁷.

SEGURANÇA E EFEITOS ADVERSOS

Existem riscos potenciais da EMT devidos à despolarização neuronal, à alteração da excitabilidade das redes corticais e aos efeitos diretos eletromagnéticos do equipamento. Devem-se distinguir pelo menos três tipos de efeitos adversos relacionados temporalmente à EMT^{9,11,15}. Os primeiros são imediatos ou em curto prazo. O segundo grupo está relacionado com o campo, à doença (tratamento medicamentoso neurológico ou psiquiátrico subjacente) ou com a fisiologia (crianças, mulheres grávidas e muito idosos). O terceiro é o risco em longo prazo associado à exposição crônica à radiação eletromagnética da EMT e diz respeito principalmente aos profissionais envolvidos na aplicação da EMT. A Tabela 2, baseada em Rossi *et al.*¹¹, que atualiza as diretrizes de Wasserman¹⁵, sintetiza esses efeitos adversos.

A EMT-r apresenta mais riscos que a EMT-p e a EMT-pp. O efeito secundário mais grave da EMT-r é o de crise epilética no momento do tratamento, que pode surgir por ativação excessiva de células piramidais, propagação de excitação para os neurônios vizinhos e/ou redução dos mecanismos de inibição¹. No entanto, parece que o risco de crises em pacientes com epilepsia submetidos à EMT-r é pequeno, e o

risco de outros efeitos adversos leves é comparável ao observado quando a EMT-r é utilizada para tratar outras doenças¹. Além disso, pacientes de maior risco (uso de drogas neuroativas e/ou presença de lesões epileptogênicas) com indicação de realização da EMT-r necessitam de uma análise individual, em que se deve avaliar o risco-benefício do procedimento⁸.

As síncope também ocorrem raramente em vigência da EMT, sendo mais frequentes e de menor gravidade quando comparadas às crises epiléticas. Costumam estar relacionadas à ansiedade e ao desconforto físico, de forma semelhante ao que ocorre com outros procedimentos não invasivos ou minimamente invasivos⁸.

Assim, a EMT é considerada segura. Entre outros efeitos adversos relacionados à EMT de ocorrência menos expressiva estão a cefaleia, geralmente de curta duração e com melhora espontânea, o desconforto no local do estímulo, pequenas alterações cognitivas e sintomas psiquiátricos, como a indução de mania, por exemplo^{11,15}.

É possível concluir que a EMT é uma técnica de neuromodulação não invasiva com largo limite de segurança, desde que sejam respeitados os limites preconizados nos consensos e protocolos de segurança.

Tabela 2. Efeitos adversos mais comumente encontrados durante o uso da estimulação magnética transcraniana (adaptada de Rossi *et al.*¹¹)

Efeitos colaterais	EMT pulso único	EMT pulso pareado	EMTr baixa frequência	EMTr alta frequência
Indução de CE	Raro	Não reportado	Raro	Possível
Indução de hipomania	Não	Não	Raro	Possível na estimulação do lobo pré-frontal esquerdo
Síncope	Possível, mas não relacionada à EMT. Epifenômeno			
Dor de cabeça, dor local, dor cervical, dor de dente, parestesia (transitórios)	Possível	Possível	Possível	Possível
Alterações transitórias na audição	Possível	Possível	Possível	Possível
Alterações transitórias da cognição	Não	Não	Geralmente negligenciadas	Geralmente negligenciadas
Aquecimento pela bobina no couro cabeludo	Não	Não	Não reportado	Ocasionalmente reportado
Indução de correntes em circuitos elétricos	Teoricamente possível, mas só descrita quando a EMT foi aplicada na proximidade destes artefatos elétricos (marcapasso, estimuladores cerebrais, implantes cocleares etc.)			
Mudanças estruturais cerebrais	Não reportado	Não reportado	Inconsistente	Inconsistente
Histotoxicidade	Não	Não	Inconsistente	Não reportado
Outros efeitos biológicos transitórios	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Mudanças no nível sérico de TSH e LH

CE: crise epilética; EMT: estimulação magnética transcraniana.

REFERÊNCIAS

1. Bae EH, Schrader LM, Machii K, et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav.* 2007;10(4):521-8.
2. Chen R, Cros D, Curra A, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(3):504-32.
3. Chiappa KH. Evoked potentials in clinical medicine. 3rd ed. New York: Lippincott-Raven; 1997.
4. Conselho Federal de Medicina. Processo-Consulta CFM n° 7.435/08 – Parecer CFM n° 37/11. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/pareceres/CFM/2011/37_2011.htm>. Acesso em: 17 Set, 2012.
5. Delisa JA, Lee HJ, Baran EM, et al. Nerve conduction velocity and clinical neurophysiology. 3rd ed. New York. Raven Press; 1994.
6. Fregni F, Schacter SC, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation treatment for epilepsy: can it also improve depression and vice versa? *Epilepsy Behav.* 2005;7:182-9.
7. Fregni F, Boggio PS, Brunoni AR. Neuromodulação terapêutica: princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia reabilitação, psiquiatria. São Paulo: Sarvier; 2012.
8. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(5):858-82.
9. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Poulet E, et al. French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rEMT): safety and therapeutic indications. *Neurophysiol Clin.* 2011;41(5-6):221-95.
10. Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz JM. Estimulación magnética transcranial: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *Rev Neurol.* 2008;46(Supl 1):S3-10.
11. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al.; Safety of EMT Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-39.
12. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology.* 2007;68(7):484-8.
13. Speer AM, Kimbrel TA, Wasserman EM. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 2000;48:1133-41.
14. Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Coubard OA. Transcranial magnetic stimulation (EMT) in basic and clinical neuroscience research. *Rev Neurol Paris.* 2011;167(4):291-316.
15. 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):1-16.