

ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA PARA A REABILITAÇÃO DAS DOENÇAS DO CÉREBRO

*Inês Tello R. M. Rodrigues**

Resumo: Com o aumento da esperança média de vida, aumenta também a comorbilidade de patologias associadas ao envelhecimento e a consequente busca por novas terapias e abordagens de tratamento das doenças do cérebro. Neste contexto específico, as técnicas de neuromodulação, onde se enquadra a Estimulação Magnética Transcraniana (TMS), têm tido avanços promissores e suscitado grande interesse por parte da comunidade científica pelo seu potencial terapêutico. A TMS resulta da produção de campos magnéticos variáveis no tempo, induzindo a produção de correntes eléctricas no córtex cerebral, modificando a excitabilidade intra-cortical e activando estruturas corticais e subcorticais distantes ao longo de conexões específicas. Pretende-se, com este artigo, apresentar uma breve revisão da literatura sobre este tema de forma a evidenciar as diferentes aplicações clínicas desta técnica na reabilitação de pessoas com doenças neurológicas.

PRINCÍPIOS DA CORRENTE MAGNÉTICA TRANSCRANIANA

A TMS é considerada uma técnica de neuromodulação não invasiva porque não implica nenhum procedimento doloroso nem envolve instrumentos que rompam as barreiras naturais do corpo humano.

Esta técnica é baseada no princípio da indução electromagnética, ou seja, um pulso de corrente electromagnética passa por uma bobine, colocada sobre a cabeça da pessoa, e tem uma intensidade e duração suficiente para passar o escalpe e osso e chegar ao cérebro com uma atenuação negligenciável.

A intensidade do campo magnético varia de acordo com os parâmetros do equipamento utilizado, mas em geral, é de aproximadamente 1,5

* Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde – Universidade Católica Portuguesa

a 2,5 Tesla, na contiguidade da bobina. A mudança rápida na intensidade do campo magnético promove, dentro do crânio, a indução de um campo eléctrico, perpendicular ao campo magnético. Este campo eléctrico induzido pela TMS muda ao longo da fibra nervosa e resulta numa corrente trans-membranosa. Se a corrente, amplitude, duração e direcção forem adequadas, o campo electromagnético irá despolarizar os neurónios e criar potenciais de acção. Quanto maior a intensidade do campo eléctrico no córtex cerebral, maior a extensão da despolarização de membranas celulares e, consequentemente, maior a área de activação neuronal. A resposta cortical à TMS, além de depender destas variáveis, depende igualmente do formato da bobina. Neste sentido, há uma tendência para utilizar bobinas em forma de 8 por produzirem campos magnéticos mais focais em relação a outros equipamentos.

Importa salientar que a sigla TMS pode conduzir a interpretações erradas dos princípios electrofísicos que regem esta técnica. Em rigor, os efeitos neuromoduladores da TMS resultam de uma corrente eléctrica induzida pelo campo magnético e por esse motivo, em contexto académico, salienta-se que os resultados decorrem da “Interferência eléctrica sem eléctrodos”.

A história da criação da TMS, à luz de tantas outras na ciência, tem tanto de inesperado como de revolucionário. Foi apenas em 1985 que Barker e a sua equipa foram capazes de concretizar uma resposta motora em seres humanos após estimulação transcraniana do córtex motor. Desde então, o número de artigos e investigações clínicas com recurso a TMS tem crescido de forma exponencial. Dez anos após a publicação do estudo pioneiro de Barker, o número de artigos publicados com referência à TMS era já de 150 e actualmente ultrapassa os 1700 numa simples pesquisa na Medline.

Os primeiros estudos utilizavam apenas um único pulso electromagnético (*single-pulse TMS*) e visaram sobretudo o córtex motor pela facilidade em desencadear um potencial evocado e pela aplicação clínica na caracterização e diagnóstico de doenças neuromusculares degenerativas. Com o avançar do desenvolvimento tecnológico, foram criadas bobinas mais sofisticadas que permitiam a administração de pulsos repetidos com diferentes intensidades e frequências (*repetitive transcranial magnetic stimulation – rTMS*).

A escolha do tipo de TMS atende a contextos clínicos distintos e com diferentes objectivos, estando a *single-pulse TMS* particularmente associada ao estudo dos mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos das

vias motoras e a *rTMS* à análise de fenómenos de neuroplasticidade e ao tratamento de doenças neurológicas ou psiquiátricas, como será seguidamente discutido.

ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA REPETITIVA (RTMS)

A *rTMS* refere-se à aplicação de pulsos electromagnéticos em intervalos regulares. Por convenção, quando são utilizadas frequências iguais ou inferiores a 1Hz, é denominada por baixa frequência e, em contraposição, todas as frequências acima deste valor são consideradas frequências altas.

A literatura descreve a diminuição temporária de excitabilidade do córtex motor quando são utilizadas baixas frequências (frequências inibitórias) (Chen & Seitz, 2001; Touge et al., 2001) enquanto o efeito oposto é obtido com *rTMS* de alta frequência (Pascual-Leone et al., 1994).

A *rTMS* pode modificar o processamento cerebral (Pascual-Leone et al., 1998; Hallett 2000; Fregni & Pascual-Leone, 2001), podendo promover disfunções temporárias em diferentes áreas corticais. A título de exemplo, a estimulação temporal e frontal inferior pode resultar num defeito de linguagem transitório (Epstein et al., 1998). O efeito da *rTMS* sobre o desempenho de diferentes tarefas tornou esta técnica uma importante ferramenta na investigação do papel fisiológico de diferentes áreas cerebrais e no tratamento de inúmeras patologias cerebrais.

Durante a TMS, o operador pode controlar a localização da estimulação através de diversos sistemas de neuronavegação que podem utilizar os dados de ressonâncias prévias ou através de modelos de cálculo este-reotáxico.

SEGURANÇA DA TMS

A TMS tem sido continuamente aperfeiçoada e actualmente é considerada confiável e de baixo risco para a investigação em seres humanos (Wassermann, 1998).

As contra-indicações absolutas para seu uso são a existência de *pace-makers* cardíacos, aparelhos electrónicos ou objectos metálicos intracranianos e falhas ósseas no crânio. As descrições de crises convulsivas após TMS são muito raras na literatura, quer em voluntários saudáveis, quer em doentes neurológicos, com ou sem epilepsia. Paradoxalmente, vários

autores não conseguiram “activar” focos epilépticos em doentes com crises parciais complexas e de difícil controle (Tergau et al, 1999).

Estudos de anatomia patológica em animais não reportam qualquer alteração microcelular após aplicação contínua de TMS. Adicionalmente, Gates et al. (1992) não encontraram quaisquer lesões orgânicas no tecido cerebral de dois indivíduos que receberam mais de 2.000 estímulos antes de uma lobectomia antero-temporal para o tratamento de epilepsia.

A utilização clínica da TMS obedece a normas éticas e a procedimentos bem estabelecidos (Wassermann, 1998) que minimizam quaisquer riscos e fazem com seja considerada uma técnica segura para a modulação não-invasiva de regiões corticais.

APLICAÇÃO DA TMS PARA O TRATAMENTO DA DEPRESSÃO *MAJOR*

Pascual-Leone et al. (1996) realizaram um dos primeiros estudos aleatorizados com rTMS para o tratamento da depressão *major*. Neste estudo exploratório, os autores estimularam diversas regiões e obtiveram melhores resultados no córtex pré-frontal esquerdo, apesar da pequena duração dos efeitos. Posteriormente, Triggs et al. (1999) e Avery et al. (1999), aprimoraram o protocolo e estimulando apenas o córtex pré-frontal esquerdo, obtiveram resultados muito significativos, atingindo uma redução superior a 50% na escala de Hamilton em metade dos doentes (Triggs et al., 1999) e com efeito duradouro – mais de 1 ano em alguns sujeitos (Avery et al., 1999). Presentemente, a utilização de rTMS para o tratamento da depressão *major* faz parte integrante das opções terapêuticas e foi aprovada pela *Food And Drug Administration* (FDA) nos EUA (Rotenberg, Horvath & Pascual-Leone, 2014).

APLICAÇÃO DA TMS NAS DOENÇAS DO MOVIMENTO

A TMS tem fornecido importantes informações para a compreensão da fisiopatologia das doenças do movimento, particularmente na doença de Parkinson e na Dystonia. As aplicações clínicas incluem o estudo da excitabilidade do córtex motor, o funcionamento dos circuitos inibitórios e excitatórios, o estudo das interações entre os sistemas sensoriais e motores e as consequentes respostas plásticas do cérebro.

A doença de Parkinson é uma patologia neurodegenerativa crónica que envolve a perda e atrofia de neurónios em áreas específicas do cérebro, nomeadamente na via nigroestriatal e na área tegmental ventral (neurónios dopaminérgicos). O efeito de benéfico da TMS, na doença de Parkinson, tem sido descrito em diversos estudos mas apenas quando aplicado um protocolo de estimulação com altas frequências (Shukla & Vaillancourt, 2014; Elahi & Chen, 2009).

APLICAÇÃO DA TMS NAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS E MOTORAS APÓS AVC

Para compreender o mecanismo facilitador da TMS na reabilitação de diversas sequelas cognitivas ou motoras após um acidente vascular cerebral, é importante clarificar o fenómeno de inibição interhemisférica. Esta inibição mútua dos dois hemisférios permite, num cérebro saudável, o desenvolvimento de áreas especializadas e uma optimização dos recursos neuronais. Após uma lesão cerebral (p.e. AVC) este equilíbrio fisiológico fica comprometido e podem surgir compensações desadequadas que inviabilizem a recuperação (Murase et al., 2004).

O objectivo terapêutico da rTMS é reverter a excitabilidade neuronal patológica ao diminuir a hiperactividade do hemisfério não lesado através de estimulação com baixas frequências ou, pelo contrário, aumentar a facilitação do hemisfério afectado através de um protocolo de estimulação com altas frequências.

Através de diferentes protocolos, a literatura reporta o efeito benéfico em casos de hemiparésia (Khedr et al., 2010;), espasticidade (Kakuda et al., 2011), neglect (Brighina et al., 2003) e disfagia (Khedr & Abo-Elfetoh, 2010).

O CASO PARTICULAR DA AFASIA

A afasia é uma perturbação adquirida da linguagem após lesão cerebral em áreas que efectuem o processamento linguístico (normalmente a rede fronto-parieto-temporal do hemisfério esquerdo).

A revisão da literatura indica que tanto o HE como o HD participam, em diferentes circunstâncias, na recuperação da linguagem e na resposta à intervenção terapêutica. O papel do hemisfério contra-lateral

à lesão na recuperação dos defeitos linguísticos permanece controverso. De uma maneira geral existe uma maior activação no hemisfério direito em doentes afásicos quando comparados com controlos (Cao et al, 1999) no entanto esta activação não é sinónima de recuperação (Prince & Crinion, 2005). Acompanhando esta linha de investigação, a aplicação de rTMS num protocolo de inibição nas áreas contralaterais à lesão revelou-se benéfica na recuperação da linguagem de pessoas com afasia (Naeser et al., 2005; Hamilton, 2010) e com efeitos estáveis nas avaliações de controlo (Barwood et al., 2012).

CONCLUSÃO

A TMS tem sido amplamente utilizada como uma ferramenta de investigação na neurofisiologia clínica e na reabilitação de determinadas doenças do cérebro. No entanto, os parâmetros mais eficazes de estimulação ainda não estão totalmente definidos e são necessários estudos futuros garantir o consenso entre peritos. As evidências sugerem que uma maior intensidade do estímulo e um maior número de sessões de tratamento aumentam a eficácia. Emerge, no entanto, investigar mais profundamente os mecanismos neuronais subjacentes a esta técnica e explorar novas aplicações futuras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AVERY, D. H., CLAYPOOLE, K., ROBINSON, L., NEUMAIER, J. F., DUNNER, D. L., SCHEELE, L., WILSON, L. & ROY-BYRNE, P. (1999). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Medication-Resistant Depression: Preliminary Data. *J Nerv Ment Dis*, 187(2), 114-7.
- BARKER, AT., JALINOUS, R. & FREESTON, IL. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*. 2:1107.
- BARWOOD, C. S., MURDOCH, B. E., WHELAN, B. M., LLOYD, D., RIEK, S., O'SULLIVAN, J. D., COULTHARD, A. & WONG, A. (2012). Improved receptive and expressive language abilities in nonfluent aphasic stroke patients after application of rTMS: an open protocol case series. *Brain Stimulation*, 5, 274-286.
- BRIGHINA, F., BISIACH, E., OLIVERI, M., PIAZZA, A., LA BUA, V., DANIELE, O. & FIERRO, B., (2003). 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect in humans. *Neuroscience Letters*, 336, 131-133.

- CAO, Y., VIKINGSTAD, EM., GEORGE, KP., JOHNSON, AF. & WELCH, KA. (1999). Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. *Stroke*, 30: 2331-40.
- CHEN, R. & SEITZ, RJ. (2001). Changing cortical excitability with low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 57:379-380.
- ELAHI, B. & CHEN, R. (2009). Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function—Systematic review of controlled clinical trials. *Movement Disorders*, 24 (3), 357-363.
- EPSTEIN, CM, LAH, JJ, MEADOR, K, WEISSMAN, JD, GAITAN, LE & DIHENIA, B. (1998). Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation. *Neurology*, 47, 1590-1593.
- FREGNI, F. & PASCUAL-LEONE, A. (2001). Estimulação magnética transcraniana: uma nova ferramenta para o tratamento da depressão? *Rev Psiq Clin*, 28, 253-265.
- GATES, J., DHUNA, A. & PASCUAL-LEONE, A. (1992). Lack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation. *Epilepsia*, 33, 504-8.
- HALLETT M. (2000). Transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Nature*, 406,147-150.
- HAMILTON, R. H., SANDERS, L., BENSON, J., FASEYTAN, O., NORISE, C., NAESER, M., MARTIN, P. & COSLETT, H. B. (2010). Stimulating conversation: enhancement of elicited propositional speech in a patient with chronic non-fluent aphasia following transcranial magnetic stimulation. *Brain and Language*, 113(1), 45-50.
- KAKUDA, W., ABO, M., KOBAYASHI, K., MOMOSAKI, R., YOKOI, A., FUKUDA, A., ITO, H., TOMINAGA, A., UMEMORI, T. & KAMEDA, Y. (2011). Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis. *Brain Injury*, 25, 496-502.
- KHEDR, E. M. & ABO-ELFETO, N. (2010). Therapeutic role of rTMS on recovery of dysphagia in patients with lateral medullary syndrome and brainstem infarction. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 81, 495-499.
- KHEDR, E. M., ETRABY, A. E., HEMEDA, M., NASEF, A. M. & RAZEK, A. E. (2010). Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta Neurologica Scandinavica*, 121, 30-37.
- MURASE, N., DIQUE, J., MAZZOCCHIO, R. & COHEN, L.G. (2004). Influence of interhemispheric interaction on motor function in chronic stroke. *Annals of Neurology*, 55, 400-409.
- NAESER, M. *et al.* (2005). Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain and Language*, 93, 95-105.

- TERGAU, F., NAUMANN, U., PAULUS, W. & STEINHOFF, B. (1999). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet*, 353, 2209.
- TOUGE, T., GERSCHLAGER, W., BROWN, P. & ROTHWELL, J. C. (2001). Are the after effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clinical Neurophysiology*, 112 (11), 2138-2145.
- PASCUAL-LEONE, A., RUBIO, B., PALLARDO, F. & CATALA, D. (1996). Beneficial effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, 348, 233-8.
- PASCUAL-LEONE, A., VALLS-SOLE, J., Wassermann, E.M. & Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117 (4), 847-858.
- PASCUAL-LEONE, A., VALLS-SOLE, J., BRASIL-NETO, JP., CAMMAROTA, A., GRAFMAN, J. & HALLETT, M. (1994). Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 44, 884-891.
- PASCUAL-LEONE, A., TORMOS, J. M., KEENAN, J., TARAZONA, F., CANETE, C., CATALÁ MD. (1998). Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 15, 333-343.
- PRICE, C. J. & CRINION, J. (2005). The latest on functional imaging studies of aphasic stroke. *Curr Opin Neurology*, 18, 429-34.
- ROTENBERG, A., HORVATH, J. C. & PASCUAL-LEONE, A. (2014). The Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Device and Foundational Techniques. *Transcranial Magnetic Stimulation Neuromethods*, 89, 3-13.
- SHUKLA, A. & VAILLANCOURT, D. (2014). Treatment and Physiology in Parkinson's Disease and Dystonia: Using Transcranial Magnetic Stimulation to Uncover the Mechanisms of Action. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. DOI 10.1007/s11910-014-0449-5.
- WASSERMANN, EM. (1998). 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*, 108,1-16.