

DORALÚCIA PEDROSA DE ARAÚJO

**DETERMINAÇÃO E MODULAÇÃO DA EXCITABILIDADE
CORTICAL PELA
ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA**

Brasília 2007

DORALÚCIA PEDROSA DE ARAÚJO

**DETERMINAÇÃO E MODULAÇÃO DA
EXCITABILIDADE CORTICAL PELA
ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA**

Tese de Doutorado apresentada ao
Curso de Pós - Graduação em
Ciências da Saúde como requisito
parcial para a obtenção do título de
Doutor em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília

Orientador:

Prof. Dr. Joaquim Pereira Brasil -
Neto

Brasília 2007

ARAÚJO, Doralúcia Pedrosa.

**DETERMINAÇÃO E MODULAÇÃO DA
EXCITABILIDADE CORTICAL PELA
ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA, Brasília, 2007.**

Nnn p.101

Tese (Doutorado) – Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde.

1. Epilepsia
2. Córtex Motor
3. Depressão
4. Acidente Vascular Encefálico
5. Estimulação Magnética Transcraniana
6. Hemiplegia
7. Purdue Pegboard Test.

TERMO DE APROVAÇÃO

DORALÚCIA PEDROSA DE ARAÚJO

**DETERMINAÇÃO E MODULAÇÃO DA EXCITABILIDADE
CORTICAL PELA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA
TRANSCRANIANA**

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora
no Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de
Brasília, pela seguinte banca examinadora:

ORIENTADOR: Prof. Dr. JOAQUIM PEREIRA BRASIL - NETO
Departamento de Ciências Fisiológicas – UnB

EXAMINADORES:

Prof.^a.Dra. MARIA CLOTILDES HENRIQUES TAVARES – UnB.

Prof. Dr. VALDIR FILGUEIRAS PESSOA – UnB.

Prof. Dr. RAPHAEL BOECHAT BARROS – Membro externo - HSL

Prof. Dr. JOVANY LUIS ALVES DE MEDEIROS – Membro externo –
UEPb

Suplente: Prof. Dr. DEMÓSTENES MOREIRA - UnB

DEDICATÓRIA

Ao professor Dr. JOAQUIM PEREIRA BRASIL-NETO,
um grande exemplo de profissional médico e cientista.

Aos meus filhos JOSÉ SILVEIRA NETO, JOSÉ ARAÚJO
NETO, FERNANDO VICTOR ARAÚJO SILVEIRA e FERNANDA
RAQUEL ARAÚJO SILVEIRA, que são a razão da minha vida.

Aos meus ALUNOS, que sem saber, preenchem a saudade
dos meus filhos e que com eles aprendi.

Aos meus PACIENTES que possibilitaram a realização
deste trabalho.

A você FISIOTERAPIA que é uma das minhas paixões

Las ideas no duran mucho. Hay que hacer algo con ellas

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)

AGRADECIMENTOS

A DEUS, que me deu essa oportunidade de fazer esse DOUTORADO e que, sem dúvida, eu não seria capaz sem o SEU apoio .

Ao meu orientador, prof. Dr. JOAQUIM PEREIRA BRASILENETO, um exemplo de pesquisador, reconhecido mundialmente, o que não alterou sua simplicidade. A ele o meu reconhecimento pelo meu crescimento científico. Tenho total consciência que o fato de ser sua orientanda me abrirá portas.

Aos professores Dr. CARLOS ALBERTO BEZERRA TOMAZ e Dr. VALDIR FILGUEIRAS PESSOA com os quais tive o privilégio de realizar disciplinas, e enriquecer os meus conhecimentos teóricos.

À professora. Dra. MARIA CLOTILDE HENRIQUES TAVARES, por sua amizade e por suas valiosas sugestões na ocasião da qualificação.

Ao prof. Dr. FELIPE FREGNI, por ter gentilmente respondido meus e-mails com suas sugestões.

Ao prof. Dr. RAPHAEL BOECHAT BARROS pelo apoio e disponibilidade nos exames dos pacientes.

À UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB, especialmente MARIA MARTA MARIANO e a todos que fazem parte do Laboratório de Neurociências e Comportamento.

A todos os que representam a UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA, especialmente à Reitora, professora Dra. MARLENE ALVES DE SOUZA, amiga e colega. Ao professor Dr. JOVANY LUIS ALVES DE MEDEIROS pela competência e simplicidade e à professora MARIA DO SOCORRO BARBOSA E SILVA.

Ao meu companheiro, WILSON PEREIRA DA SILVA pelo caráter, paciência e pelos ensinamentos de vida que me passa a cada momento.

Aos meus filhos “ZITO”, “ARAÚJO NETO”, “VICTOR” e “RAQUEL”, como são chamados na intimidade familiar, que me apoiaram, me incentivaram, me compreenderam e se sentem orgulhosos dessa minha conquista.

A minha netinha ANNA LUÍSA, por ela existir, e dar um sabor especial à minha vida.

Às amigas de sempre, GUIOMAR DE MEDEIROS CIRNE LOUREIRO, LÂNIA DE MEDEIROS PÔRTO, OLGA PEREIRA DA SILVA e KÁTIA HALULE que, mesmo longe, estiveram perto torcendo por mim.

Aos FAMILIARES e COLEGAS que diretamente ou indiretamente torceram por mim.

Ao Sr. ALLAN ROMÃO, comandante do 21º Batalhão de Bombeiros Militar da cidade Riacho Fundo I – DF pelo apoio, em ceder sujeitos saudáveis para a pesquisa.

À Sra. MARIA VICENTINI, por sua ajuda inestimável na confecção final da tese.

Hoje eu posso dizer que sou realmente feliz e que nada me fará pensar de outra forma, ao contrário eu saberei com dizer que sou feliz porque sou amada, porque eu amo e porque sou muito importante.

“Renate Just”

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu pai, JOSÉ ARAÚJO FREIRE (*in memoriam*), que era a personificação de pai, que me deu um nome e que era o meu ídolo.

À minha mãe, DORALICE PEDROSA DE ARAÚJO (*in memoriam*) que era a mãe mais cuidadosa desse mundo.

À minha colega ELIANE GONÇALO PINTO (*in memoriam*) que era um exemplo de responsabilidade e competência.

*“O Senhor é quem nos ensina e nos instrui a
acerca de tudo que devemos fazer. Coloque a
sua confiança em Deus, é o Espírito Santo
quem vai te fazer lembrar de tudo que você
estudou para defender sua tese. Você é uma
vitoriosa. Aquele que começou a boa obra na
tua vida, vai terminar. Confie no Senhor de
todo o teu coração e não te estribes no teu
próprio entendimento. Estou torcendo e
orando por você. Vai dar tudo certo, em nome
de Jesus. Beijos de sua amiga Eliane”*

LISTA DE ABREVIATURAS

APB – Abductor curto do polegar

AVE- Acidente vascular encefálico

AVEI- Acidente vascular encefálico isquêmico

EEG – Eletroencefalograma.

ECT – Eletroconvulsoterapia.

DSM – IV – Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Americana de Psiquiatria.

EMT – Estimulação magnética transcraniana

EMTr – Estimulação magnética transcraniana repetitiva

FDA – Food and Drug Administration (orgão regulador de drogas do governo americano).

GC – Grupo controle

GH – Grupo hemiplégico

HAM – D – Escala de Depressão de Hamilton

LM – Limiar motor

LTP – Potenciação de longa duração

LTD – Depressão de longa duração

MS – Membro superior

NMDA – N-metil-D aspartato.

NMDC – Número médio diário de crises

OMS – Organização Mundial de Saúde.

PEM- Potencial evocado motor

PEPS – Potenciais excitatórios pós-sinápticos.

PET – Tomografia por emissão de pósitron.

RM – Ressonância Magnética

SN – Sistema Nervoso

SNC – Sistema Nervoso Central

SPECT – Tomografia computadorizada por emissão de fóton único.

TC – Tomografia computadorizada.

RESUMO

No presente estudo, realizamos a rEMT em 5 pacientes com epilepsia farmacologicamente intratável, registrando o número de crises por dia durante 3 meses pré-tratamento, 3 meses de tratamento com rEMT duas vezes por semana, e 3 meses pós-tratamento. Observamos uma redução média no número de crises de 22,0% (variação de 9,53% a 43,09%), a qual foi estatisticamente significativa, embora 2 dos 5 pacientes não tenham apresentado qualquer redução do número de crises. Este estudo demonstrou que há um significativo efeito de redução da hiper-excitabilidade cortical em epiléticos com o uso da rEMT, principalmente em pacientes com displasia cortical focal. O segundo experimento procurou avaliar o potencial terapêutico da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) de baixa frequência em pacientes deprimidos. Foram estudadas 3 pacientes, consideradas de difícil tratamento por seus psiquiatras clínicos. Durante toda a pesquisa, os pacientes permaneceram em uso dos antidepressivos que foram prescritos anteriormente pelos seus clínicos, com as dosagens inalteradas.

A paciente 1 apresentava quadro de depressão psicótica grave (38 pontos), não se observando melhora significativa. A paciente 2 também apresentava sintomas psicóticos, igualmente classificada como grave (34 pontos). Se, por um lado, esta paciente teve melhora clínica que pode ser considerada significativa (diminuição de mais de 50% na pontuação de da escala de depressão HAM – D), por outro lado sua pontuação ao final da pesquisa ainda era de depressão leve. A paciente 3 não apresentava sintomas psicóticos e sua depressão era classificada como moderada (22 pontos); ela apresentou melhora com o tratamento, terminando com 2 pontos. Sugere-se que a EMTr de baixa frequência é uma forma segura e eficaz de tratamento para a depressão quando associada às medicações antidepressivas. No terceiro experimento o nosso estudo teve por objetivo usar a EMT para comparar a destreza manual da mão “sadia” de 18 pacientes hemiplégicos e avaliar a excitabilidade do córtex motor não envolvido pela lesão cerebral. Os pacientes foram comparados com 18 controles normais pareados por idade e sexo. Verificamos que existe um déficit motor significativo no membro superior “sadio” dos hemiplégicos; mais ainda, esse déficit se faz acompanhar de um aumento do limiar motor do córtex não afetado.

SUMMARY

In the present study, we performed rTMS in five patients with intractable epilepsy, recording the number of daily seizures during 3 months before treatment, 3 months of treatment with bi-weekly rTMS sessions, and for 3 months after treatment. We have found a mean reduction of 22% in the number of daily seizures, during the period of treatment (range: 9.23 % to 43.09%). This reduction was statistically significant, although 2 of the 5 patients did not experience any reduction in the mean daily number of seizures. These findings demonstrate that there is a significant effect of rTMS in reducing cortical hyper-excitability in epileptics. In another study, we used rTMS to treat intractable depression in 3 patients. Patient 1 had severe psychotic depression (Hamilton score=38), and did not benefit from rTMS. Patient 2 also had psychotic symptoms, and there was a 50% reduction in her depression score, although she still had mild depression after treatment. The third patient, without psychotic symptoms, had moderate depression (score=22) and had significant improvement (final score=2). We suggest that slow-frequency rTMS is a safe adjunctive treatment for depression. Our third study aimed at using TMS to compare manual dexterity and

motor cortex excitability for the “healthy” hand of hemiplegic patients. We have found significant motor deficits in the unaffected hand of hemiplegics; moreover, this was associated with an increased motor threshold of the healthy cerebral hemisphere.

SUMÁRIO	Páginas
INTRODUÇÃO	01
História e Evolução da Estimulação Magnética transcraniana	01
Princípios da EMT	06
Efeitos Modulatórios da EMT sobre a Excitabilidade do SN	07
Depressão e EMT	11
Outras Aplicações Clínicas da EMT	13
Outras Doenças Psiquiátricas	13
Doenças neurológicas	14
Objetivo Geral	22
Objetivos Específicos	22
Hipóteses Experimentais	22
MATERIAL E MÉTODOS	23
Instrumentos	23
Considerações Éticas	23
Experimento I – Sujeitos	24
Procedimento	25
Experimento I I – Sujeitos	27
Procedimento	28
Experimento III – Sujeitos	29
Procedimento	29
RESULTADOS – Provas Terapêuticas	31
Experimento I – Epilepsia	31
Experimento II – Depressão	40
Experimento III – AVE	41

DISCUSSÃO	49
Experimento I – Epilepsia	49
Experimento II – Depressão	52
Experimento III – AVE	53
CONCLUSÕES	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
APÊNDICES	69
ANEXOS	84

APÊNDICES	Páginas
1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido “1”	69
2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido “2”	70
3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido “3”	71
4 – Protocolo Usado na Epilepsia	72
5 – Quadro 1 – Diagnóstico Síndrômico no Experimento I	73
Quadro 2 – Medicação usada pelos epiléticos	73
6 – Escore dos Sintomas Subjetivos	74
7 – Avaliação Fisioterapêutica	77
8 – Artigo 1	93
Artigo 2	97

ANEXOS	Páginas
1 – Escala Modificada de Espasticidade de Ashworth	74
2 – Protocolo de Desempenho Físico de Fugl-Meyer	79
3 – Mini – Mental	83
4 – Inventário de Dominância Manual de Edimburgh	85
5 – Escore do “<i>Purdue Pegboard Test</i>”	86
6 – Escala de Hamilton – HAM – D	87

- LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Purdue Pegboard Iest
- Figura 2 - NMDC no Experimento I
- Figura 3 - Evolução do Escore de HAM – D – Experimento II

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Variação do limiar motor - SLBS
- Tabela 2 – Agenda de crises - SLBS
- Tabela 3 - Variação do limiar motor - LAFC
- Tabela 4 – Agenda de crises - LAFC
- Tabela 5 - Variação do limiar motor - MOP
- Tabela 6 – Agenda de crises - MOP
- Tabela 7 - Variação do limiar motor - RM
- Tabela 8 – Agenda de crises - RM
- Tabela 9 - Variação do limiar motor - OM
- Tabela 10 - Agenda de crises - OM
- Tabela 11 – Evolução do NMDC
- Tabela 12 – SLBS
- Tabela 13 – ANOVA - SLBS
- Tabela 14 – LAFC
- Tabela 15 – ANOVA LAFC
- Tabela 16 – MOP
- Tabela 17 – ANOVA MOP
- Tabela 18 – RM
- Tabela 19 – ANOVA RM
- Tabela 20 – OM
- Tabela 21 – ANOVA- OM
- Tabela 22 – Todos os pacientes (exceto SLBS)
- Tabela 23 – ANOVA todos os pacientes (exceto SLBS)
- Tabela 24 – Identificação do GH
- Tabela 25 – *Purdue Pegboard* - GC
- Tabela 26 – *Purdue Pegboard* - GH

- Tabela 27 – *Purdue Pegboard* – GH x GC
- Tabela 28 – *Purdue Pegboard* – GH x GC – estatística
- Tabela 29 – Medida do limiar motor – GC x GH
- Tabela 30 – Medida do limiar motor – GC x GH – Hemisfério sadio
- Tabela 31 – Medida do limiar motor – GC x GH – Hemisfério direito

INTRODUÇÃO

HISTÓRIA E EVOLUÇÃO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA

O interesse pelos possíveis efeitos do eletromagnetismo sobre a fisiologia humana teve início no final do século XIX e início do século XX, quando o mundo sofria grandes transformações, e a energia elétrica passava, cada vez mais, a fazer parte do cotidiano.

Em 1880 Thomas Alva Edison apresentou a primeira lâmpada incandescente com corrente elétrica contínua. A energia elétrica nos centros urbanos parecia revolucionar alguns hábitos, o que gerava grande satisfação, mas também receio quanto a possíveis efeitos deletérios do eletromagnetismo sobre a saúde da população, como ocorre hoje em dia, com apreensão acerca dos campos magnéticos emitidos por aparelhos celulares e antenas de transmissão (BRASIL-NETO, 1996).

Um fenômeno peculiar ocorria na esfera visual, com indivíduos relatando fosfenos quando se aproximavam de fontes de eletromagnetismo. Para estudar esse sintoma inusitado, voluntários eram colocados com a cabeça dentro de grandes bobinas para se avaliar possíveis efeitos deletérios do campo magnético e tentar reproduzir os fosfenos, a essa altura chamados de “magneto-fosfenos”.

O primeiro pesquisador dos efeitos do eletromagnetismo sobre o sistema nervoso central foi D’Arsonval (1896), físico e médico. No final de um trabalho em 1896, intitulado “Aparelho para medir correntes alternadas de todas as frequências, o autor escreveu: “Em uma comunicação verbal, feita há mais ou menos um mês à Sociedade, eu anunciei que um campo magnético alternante com uma intensidade de

110 volts, 30 ampères e com uma frequência de 30 ciclos por segundo, produz, quando se coloca a cabeça dentro da bobina, fosfenos e vertigem, e em algumas pessoas, síncope”. D’ Arsonval é lembrado por haver desenvolvido o galvanômetro com Deprez em 1882; com Bernard, ele usou um termo-acoplador para demonstrar que o sangue venoso é mais quente do que o arterial (BRASIL-NETO, 1996).

Sem saber da existência do trabalho de d’Arsonval, Beer relatou posteriormente uma sensação de luz cintilante (fosfenos) produzida por um campo magnético aplicado à cabeça (BEER, 1902).

Sylvanus P. Thompson, também desconhecendo o trabalho de D’Arsonval, construiu uma grande bobina de 32 espiras (com 9 polegadas de diâmetro e 8 polegadas de comprimento) e aplicou 800A de corrente a ela (THOMPSON, 1910). O voluntário colocava sua cabeça na bobina e relatava a percepção de “uma iluminação tênue e inconstante, sem cor ou de coloração avermelhada”, sendo mais brilhante nos campos periféricos. O efeito podia ser percebido com os olhos abertos e à luz do dia. Alguns voluntários relataram uma estranha sensação de paladar.

Knight Dunlap não estava convencido de que o experimento de Thompson era válido (DUNLAP, 1911, citado por BRASIL-NETO, 1996). Esse autor achava que o fenômeno era de natureza psicológica. Então, decidiu realizar um experimento com um protocolo mais completo, comparando a descarga da bobina com uma descarga controle, aplicada sobre uma resistência. Todos os voluntários submetidos à estimulação real relataram uma sensação de luminosidade. Nenhum dos indivíduos submetidos à estimulação falsa (“sham”) apresentou essa sensação. Quando a frequência da corrente era de 25 hz, os voluntários relataram que todo o campo visual era iluminado.

Magnusson e Stevens construíram duas bobinas especiais com sessões transversas elípticas (MAGNUSSON e STEVENS, 1911, 1914, citado por BRASIL-

NETO, 1996). As bobinas podiam ser utilizadas individualmente ou agregadas coaxialmente. Correntes diretas e alternadas foram passadas através das bobinas em torno da cabeça dos voluntários. De modo nada surpreendente, nenhuma sensação foi percebida quando se passava corrente direta; entretanto, quando a corrente direta era iniciada ou desligada, sensações eram experimentadas. Com corrente alternada aplicada ao redor da cabeça, a frequência de piscamento da imagem parecia seguir a frequência da corrente, sendo mais brilhante a 20-30 Hz.

Mais de trinta anos se passaram antes que a pesquisa com EMT fosse reiniciada. Nessa época, já se sabia que sensações visuais podiam ser produzidas por estimulação da retina, do nervo óptico e do córtex occipital. Walsh (1946, citado por Brasil-Neto, 1996) realizou um experimento com uma bobina com cerne de ferro, posicionada adjacente ao olho, e a energizou com uma corrente alternada, com frequência variando de 5 a 90 Hz. Com um fluxo constante de corrente alternada, a sensação visual desapareceu em poucos segundos, e mais rapidamente quando a frequência era alta e a intensidade baixa. A sensação visual poderia ser prolongada movendo-se os olhos. A recuperação geralmente ocorria em menos de 1 minuto.

Barlow e colegas ampliaram as observações de Walsh demonstrando que quando a corrente aumentava, a luminosidade ocupava áreas maiores do campo visual (BARLOW *et al.*, 1947, citado por BRASIL-NETO, 1996).

Kolin, desejando demonstrar que um campo magnético alternante poderia estimular nervos, construiu uma bobina de estimulação circundando uma barra magneticamente permeável (KOLIN *et al.*, 1959). Ele isolou o pólo de seu eletromagneto com um plástico. Obteve uma preparação de nervo ciático e gastrocnêmio de rã e enrolou o nervo ciático ao redor do pólo isolado. Uma intensa contração do músculo gastrocnêmio foi obtida, com corrente de 60 a 1000 Hz aplicada à

bobina. Para completar a investigação, mergulhou a preparação nervo - músculo em uma placa de Petri cheia de salina. A placa foi colocada sobre o pólo magnético e corrente alternada foi aplicada à bobina, resultando em contração tetânica. Esse experimento forneceu provas conclusivas de que o campo magnético podia induzir corrente suficiente em um volume condutor para estimular um nervo motor.

A era moderna da Estimulação Magnética (EM) foi inaugurada por Bickford e Fremming, os quais foram capazes de provocar contrações do músculo esquelético em rãs, coelhos e voluntários humanos utilizando um campo magnético em pulsos (BICKFORD e FREMMING, 1965). Nos seis voluntários humanos, contrações musculares foram obtidas nos músculos inervados pelos nervos ulnar, peroneiro e ciático. A duração do pulso era de aproximadamente 300 microssegundos e a intensidade do pulso era de 20.000 a 30.000 G.

Em 12 de fevereiro de 1985, Anthony Barker, chefe de um departamento em Sheffield (Inglaterra) e Reza Jalinous, então estudante de graduação, pesquisavam o uso da estimulação magnética periférica por ser menos dolorosa do que a elétrica. Demonstraram, aplicando uma estimulação magnética em Merton, pesquisador do *Hospital for Mental Diseases* de Londres, que era possível estimular o córtex motor humano sem causar dor ou desconforto. Eles posicionaram uma bobina sobre o escalpo suprajacente ao córtex motor e registraram potenciais de ação sobre o abductor do dedo mínimo contra-lateral (BARKER *et al.*, 1985). Essa demonstração causou considerável interesse científico, e os primeiros estimuladores desenhados para uso clínico de rotina foram construídos na Universidade de Sheffield para cinco grupos no Reino Unido e Estados Unidos, que desejavam avaliar a técnica (MILLS, 1999).

No início dos anos 90, apenas um grupo nos EUA e outro na Inglaterra estudavam essa técnica; naquela época, entre outras coisas, investigava-se o risco de se

provocar uma convulsão com Estimulação Magnética Transcraniana (EMT). Pascual-Leone e colaboradores, em 1992, publicaram um artigo em que descreveram uma crise convulsiva tônico - clônica generalizada em uma voluntária sadia que recebia EMT de alta frequência (PASCUAL-LEONE *et al.*, 1992).

PRINCÍPIOS FÍSICOS DA EMT

A princípio, trata-se de uma forma de estimulação elétrica sem eletrodos (por indução eletromagnética - lei de Faraday), não havendo necessidade de craniotomia. Os efeitos obtidos com o uso repetitivo da EMT não são devidos ao campo magnético, mas sim ao campo elétrico que leva a uma despolarização do neurônio. A carga se movimenta através de uma membrana neuronal excitável, criando um potencial transmembrana. Se suficiente, este causa uma despolarização e inicia um potencial de ação que se propaga pelo nervo. Os efeitos da EMT repetitiva não são apenas na área cortical atingida diretamente pelo campo magnético, pois uma série de circuitos e conexões cerebrais se encarregam de levá-lo a áreas distantes do cérebro (KECK, 2003).

A EMT pode ser de pulsos únicos ou repetitivos. Em relação ao número de pulsos repetitivos por unidade de tempo, existem dois tipos de EMT, baixa frequência ($\leq 1\text{Hz}$) e alta frequência ($> 1\text{Hz}$), com efeitos opostos. O uso da estimulação magnética de alta frequência aumenta o fluxo sanguíneo cerebral na área, medido através de PET (tomografia por emissão de pósitrons), com conseqüente aumento da atividade cerebral. A estimulação de baixa frequência, por outro lado, diminui a atividade cerebral (SPEER *et al.*, 2000).

Para calcular a intensidade do estímulo é comum utilizar como referência o limiar motor, que é a intensidade mínima de estímulo capaz de produzir movimentos visíveis na musculatura da mão contra-lateral em pelo menos 3 de 5 pulsos simples emitidos sobre o córtex motor.

EFEITOS MODULATÓRIOS DA EMT SOBRE A EXCITABILIDADE DO SISTEMA NERVOSO.

Segundo Pascual - Leone (PASCUAL-LEONE *et al.*, 1998), a EMTr pode ser aplicada em diferentes paradigmas para estudo de vários aspectos da excitabilidade cortical. Esses diferentes paradigmas avaliam diferentes aspectos do sistema neurotransmissor. Esses autores relatam, ainda, que a EMTr parece ter efeitos na excitabilidade cortical e os efeitos podem ser facilitatórios (alta frequência) ou inibitórios (baixa frequência) e dependem da frequência, intensidade, duração e série de pulsos. Não obstante a variabilidade inter-individual da modulação da excitabilidade cortical por EMTr, esta ainda não teve investigação sistemática. Nesse estudo, ele usou as frequências de 1, 10, 15 e 20 Hz, examinando os efeitos através das variações do potencial evocado motor; e observou efeitos modulatórios diferentes sobre a excitabilidade cortical para as diversas frequências utilizadas.

Ziemann usou EMTr com pulsos pareados com estímulos condicionantes de baixo limiar, registrando que o efeito desses estímulos condicionantes sobre os estímulos-teste pode ser inibitório (a intervalos de 2-5 ms) ou facilitatório (a intervalos de 7-20 ms) (ZIEMANN,1999). Os dois fenômenos, chamados de inibição intra - cortical e facilitação intra - cortical, respectivamente, são devidos à ativação de circuitos interneuronais no córtex motor pelo estímulo condicionante.

Segundo Maeda, a EMTr é capaz de modular a excitabilidade do córtex motor e os efeitos aparecem ao longo do tratamento (MAEDA *et al.*, 2000a). Diferentes estudos empregando diferentes parâmetros de EMTr relatam uma modulação diferente da excitabilidade córtico-espinhal, variando da inibição à facilitação.

A variabilidade intra-individual desses efeitos e sua reprodutibilidade não são claras (MAEDA *et al.*, 2000b). Foram examinados os efeitos modulatórios sobre o córtex motor em três frequências (1, 10 e 20 Hz), em diferentes períodos, em 20 voluntários saudáveis e observada significativa inibição dos PEMs (potenciais evocados motores) seguidos à EMTr a 1 Hz bem como facilitação significativa de PEMs seguidos à EMTr a 20 Hz em dois dias consecutivos. A 1 Hz e a 20 Hz, o efeito modulatório produzido por EMTr a 20 Hz foi melhor no segundo dia. Contudo, não houve mudança significativa na excitabilidade córtico - espinhal após EMTr a 10 Hz, tanto no primeiro dia como no segundo dia. Esses autores concluíram que há dúvidas ainda quanto aos parâmetros a serem empregados na estimulação com fins terapêuticos, sobretudo quando aplicada em vários dias diferentes.

Chen relatou estudos que sugerem que os efeitos da EMTr na excitabilidade córtico-espinhal podem depender da frequência, duração, intervalos e intensidade da estimulação (CHEN *et al.*, 1997). Após aplicação da EMTr ao córtex motor primário, respostas a um estímulo supraliminar foram inibidas ou facilitadas, dependendo da frequência de estimulação e da série de aplicações, observando-se efeitos similares à Depressão de Longa Duração (LTD) e à Potenciação de Longa Duração (LTP). Contudo, devido ao grande grau de variabilidade inter-individual, alguns sujeitos não mostraram qualquer modulação dependente da frequência de EMTr no tamanho do PEM. Além do mais, os resultados intra-individuais não foram sempre reproduzidos em um dia diferente.

Pascual-Leone demonstrou um período de 3-4 minutos de aumento da excitabilidade depois de 10 pulsos de 20 Hz EMTr a 150% do limiar motor (LM) (PASCUAL-LEONE *et al.*, 1998).

Berardelli observou um aumento na excitabilidade córtico - espinhal mais de 900

ms depois de um trem de EMTr a 5Hz a 120% do limiar motor (BERARDELLI *et al.*, 1998). Um aumento no fluxo sanguíneo cerebral foi observado 10 minutos depois de uma estimulação a 1 Hz do córtex motor (a uma intensidade de 120% LM dos sujeitos, total de 1800 pulsos).

Potschka estudou os efeitos da exposição crônica de ratos a campos magnéticos de frequência igual à das fontes de energia elétrica (50Hz) enquanto os animais eram submetidos a procedimentos de “*kindling*” da amígdala. O “*kindling*” é a indução experimental de atividade neuronal epileptogênica. Esses autores observaram um efeito inibitório desses campos magnéticos sobre a susceptibilidade ao “*kindling*” (POTSCHKA *et al.*, 1998).

Romero *et al.* investigaram o efeito modulatório da estimulação por EMTr de baixo limiar e demonstraram que ela diminui a excitabilidade do córtex motor (ROMERO *et al.*, 2002). O estudo consistiu em dois experimentos separados. Sujeitos receberam uma série de estímulos com duração de 10 minutos a uma frequência de 1 Hz de EMTr. No primeiro experimento (pulso simples), a excitabilidade cortical foi avaliada pela amplitude do potencial evocado motor (PEM) antes e depois de aplicação da EMTr. No segundo experimento, pulsos pareados foram empregados. A excitabilidade córtico - espinhal foi mensurada pela amplitude do PEM, com um significativo efeito duradouro por cerca de 10 minutos depois de completada a série de estímulos. Houve notável variabilidade inter-individual bem como intra-individual no efeito da EMTr, produzindo uma diminuição na excitabilidade intra-cortical como avaliado no experimento 2. Os autores concluíram que a estimulação de EMTr de baixa frequência diminui a excitabilidade cortical depois da aplicação. Esses efeitos parecem ser produzidos principalmente por um aumento da inibição cortical.

Vários autores pesquisaram as alterações de neurotransmissores com a

estimulação repetitiva do córtex pré-frontal, usualmente utilizada nos estudos que envolvem depressão. Estudos realizados com ratos demonstraram um aumento na liberação de dopamina no hipocampo, estriado e núcleo acumbens, sendo nesta região acompanhado por um aumento de glutamato extra-celular. Um gradual aumento do metabólito de serotonina, ácido-5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), ocorreu no núcleo accumbens após a estimulação frontal e caudal a 2 Hz. Enquanto o aumento de dopamina se deu apenas no período de estimulação, o aumento de serotonina durou mais de 60 minutos após o estímulo. Foi demonstrado também um aumento no número de receptores 5-HT_{1A} em diferentes regiões frontais e uma “*down-regulation*” de 5-HT_{2A} no córtex frontal e estriado. Ao contrário do que ocorre com a ECT (eletroconvulsoterapia), não houve um aumento na liberação de noradrenalina no hipocampo ou de ácido homovanílico e acetilcolina no núcleo acumbens (PADBERG *et al.*, 2003).

No campo das provas terapêuticas, a EMT é uma nova técnica capaz de estimular o cérebro humano, com algumas vantagens sobre as já existentes e considerada de baixo risco para pesquisas em seres humanos (FREGNI e MARCOLIN, 2004). Segundo esses autores, um aspecto importante é a duração dos efeitos da EMTr (Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva). Os estudos mostram que a duração dos efeitos tem uma relação direta com o tempo de tratamento com EMTr. Enquanto que uma sessão de EMTr modula a atividade cortical por minutos (ROMERO *et al.*, 2002), sessões repetidas de EMTr podem ter um efeito prolongado de meses (FREGNI e MARCOLIN, 2004). Várias sessões de EMTr são necessárias para anular-se o efeito compensatório (feedback) do tecido cerebral.

Outro ponto importante é que a EMTr tem um efeito mais pronunciado sobre a atividade cerebral de pacientes com distúrbios neurológicos ou psiquiátricos, do que em

sujeitos normais (FREGNI e MARCOLIN, 2004). Uma possível explicação para esse fato seria que cérebro doente teria o poder de compensação menor para retornar à atividade basal pré - EMTr do que o cérebro sadio. Alternativamente, a modulação da atividade em um cérebro patológico poderia restituir a atividade cerebral normal, portanto, mais resistente a possíveis efeitos compensatórios do tecido nervoso. A descoberta desse potencial efeito modulatório da EMT sobre a excitabilidade cortical levou ao seu uso experimental em diversas patologias, como veremos a seguir.

DEPRESSÃO E EMT

Menkes sugeriu que a depressão maior deva ser resultado de uma diminuição da função do lobo frontal esquerdo em relação ao direito (MENKES *et al.*, 1999). Baseado nesta hipótese, este pesquisador propôs o tratamento com a estimulação magnética transcraniana de baixa frequência sobre o córtex frontal direito com intuito de produzir diminuição da atividade naquela área.

O primeiro estudo com EMT aplicada em pacientes deprimidos foi em 1995 (HOFICH *et al.*, 1995), no qual foram descritos resultados pobres em dois pacientes resistentes às drogas; porém, nesse estudo, foi utilizada uma estimulação de 0,3 Hz aplicada sobre o vértex, e por isso ambos os córtices eram estimulados. Em 1995, Kolbinger estudou 15 pacientes com depressão maior e relatou que aqueles que receberam 250 estímulos sobre o vértex, com intensidade abaixo do limiar motor, por 5 dias consecutivos, apresentaram melhora nos seus sintomas depressivos (KOLBINGER *et al.*, 1995).

O primeiro pesquisador a utilizar EMT aplicada sobre um dos córtices apenas foi George (GEORGE *et al.*, 1995). Nesse estudo, ele mostrou que a estimulação de alta

freqüência sobre o córtex pré-frontal esquerdo melhorava os sintomas depressivos em 6 **pacientes** resistentes à terapêutica com medicações e, o mais importante, em um desses **pacientes** os efeitos clínicos da EMT estavam associados com a normalização do **hipometabolismo** pré-frontal como demonstrado pelo PET.

Em 1996, Pascual-Leone *et al.* publicaram um importante artigo no Lancet, sendo o primeiro grupo a desenhar um estudo randomizado, controlado com placebo, em 17 pacientes, demonstrando melhora significativa da depressão, avaliada por meio das pontuações pela escala de Hamilton e inventário de Beck (PASCUAL-LEONE *et al.*, 1996).

Um recente estudo (GRUNHAUS *et al.*, 2003) compara os resultados da EMT com a eletroconvulsoterapia (ECT) em pacientes com depressão sem sintomas psicóticos, mostrando eficácia semelhante entre os dois métodos.

Dezenas de ensaios clínicos com EMT e depressão já foram publicados, inclusive no Brasil (BRASIL-NETO *et al.*, 2003), (FREGNI e MARCOLIN, 2004), (BOECHAT-BARROS, 2004), além de algumas revisões e 2 meta-análises. A primeira meta-análise analisou 5 estudos comparáveis entre si, com um total de 81 pacientes e demonstrou resultados benéficos da EMT (MACNAMARA *et al.*, 2001). A segunda consistiu em uma grande meta-análise de 9 estudos abertos, 23 estudos controlados e 3 comparações com ECT (BURT *et al.*, 2002). Em relação aos estudos não controlados, os autores sugerem que tanto a EMT de alta quanto a de baixa freqüência tem efeitos antidepressivos, embora a relevância clínica ainda seja incerta. Nos 23 estudos controlados analisados, os autores concluem que tanto a EMT de baixa quanto a de alta freqüência têm efeitos antidepressivos estatisticamente superiores aos do grupo controle, com estimulação falsa, e também sugere que a alta freqüência pode não ser necessária para aumentar os efeitos antidepressivos. Também consideram importante o

fato de a EMT de baixa frequência não necessitar de uma aprovação especial pela FDA (*Food and Drug Administration*) nos Estados Unidos da América. Mesmo assim, o autor considera a importância clínica duvidosa. No último grupo que envolve três estudos comparando a EMT com a eletroconvulsoterapia (ECT), foi considerado que existe uma pequena vantagem do ECT sobre a EMT, porém não pode ser considerada estatisticamente significativa e, quando excluídos os pacientes com sintomas psicóticos, esta vantagem tende a diminuir ainda mais. Os autores concluem referindo que a EMT tem eficácia imediata na redução dos sintomas depressivos, e que nos estudos controlados o efeito estatístico foi grande enquanto o efeito clínico foi modesto, em contraste os estudos que envolviam comparações com ECT e apresentaram efeitos clínicos maiores, o que pode ter sido devido a um aumento no tempo de tratamento nesses estudos (MACNAMARA *et al.*, 2001).

OUTRAS APLICAÇÕES CLÍNICAS DA EMT

Outras Doenças Psiquiátricas

A depressão é, sem dúvida, o transtorno psiquiátrico mais estudado com a EMT, entretanto existem diversos estudos envolvendo outras patologias mentais. Greenberg demonstrou uma melhora significativa no ímpeto compulsivo por 8 horas após a estimulação do córtex pré-frontal lateral direito, em pacientes com Transtorno Obsessivo Compulsivo (GREENBERG *et al.*, 1997).

Em relação ao uso da EMT na esquizofrenia, Feinson e colaboradores relataram melhora apenas nos sintomas do humor, ansiedade e nervosismo (FEINSON *et al.*, 1998). Porém, em 1999, Hoffman e colaboradores demonstraram o fim das alucinações

auditivas por 2 semanas ou mais em 3 pacientes comparados com 3 controles que utilizaram estimulação falsa (placebo) (HOFFMAN *et al.*, 1999).

Em um estudo de 1998, Grisar e colaboradores demonstraram uma grande melhora dos sintomas de stress pós-traumático, mensurado pela Escala de Avaliação Clínica Global, porém essa melhora foi principalmente curta e transitória (GRISARU *et al.*, 1998a). Esse mesmo pesquisador, no mesmo ano, apresentou resultados demonstrando melhora significativa em pacientes com mania (GRISARU *et al.*, 1998b), com um raciocínio oposto ao da depressão, isto é, estimulação de alta frequência no hemisfério cerebral direito. Recentemente foi demonstrado que a aplicação de EMT em pacientes com depressão bipolar não aumenta significativamente o risco de desencadear uma crise de mania (NAHAS *et al.*, 2003).

Doenças Neurológicas

O primeiro estudo sobre o uso da EMT envolvendo pacientes parkinsonianos foi realizado por Pascual-Leone, que utilizou uma estimulação de 5 Hz a 90 % do limiar motor observando significativo aumento na velocidade no teste *Grooved Pegboard*, utilizado para medir a velocidade psicomotora (PASCUAL-LEONE *et al.*, 1994).

Em relação à Câimbra do Escrivão, Siebner e colaboradores demonstraram uma melhora significativa na pressão ao escrever em 9 pacientes comparados com 9 controles sadios, utilizando uma EMT de 1 Hz no córtex motor esquerdo (SIEBNER *et al.*, 1997). Com relação aos tiques, informações preliminares sugerem que a EMT a 1 Hz pode reduzir a frequência dos mesmos (KARP *et al.*, 1997).

Na epilepsia, o uso da EMT de baixa frequência vem sendo pesquisado, baseando-se na hipótese de redução da excitabilidade cortical. Tergau e colaboradores

demonstraram a redução de crises em 5 pacientes (TERGAU *et al.*,1999).

Nas doenças cérebro-vasculares, a EMT tem sido utilizada para melhor entendimento da fisiopatologia e no tratamento dos déficits motores resultantes. Desrosiers *et al.* compararam o desempenho motor e sensorial da extremidade superior sadio de pacientes com AVE (acidente vascular encefálico), de idade avançada, com aquele de sujeitos saudáveis da mesma faixa etária (DESROSIERS *et al.*,1996). Esses autores observaram que, durante o período de reabilitação ativa depois de um AVE, as intervenções de reabilitação enfatizam a recuperação da função motora do lado plégico/parético. O outro lado (o lado sadio) é frequentemente considerado um ponto de referência e assume-se que esse lado não tenha nenhum déficit.

Pesquisas antigas sugeriram ausência de diminuição da força do membro superior (MS) sadio, na comparação com sujeitos saudáveis (. Outros estudos da função sensório-motora do MS sadio sugeriram uma redução da performance do mesmo em sujeitos com AVE (NETZ *et al.*, 1997) As diferenças entre estudos podem ser explicadas em parte pelo lado da lesão, tempo pós - AVE, tipos de tarefas apresentadas, e nível de independência dos sujeitos. As diferenças no tempo pós - AVE podem explicar esses resultados contraditórios. Alguns estudos eram apresentados com pacientes a longo prazo (período de reabilitação terminado), outros com pacientes no processo de recuperação (a curto prazo ou fase de reabilitação). Outra explicação potencial das diferenças entre estudos concerne diferenças no nível de independência dos sujeitos, que não é relatado.

Nos estudos de Desrosiers e Colaboradores foi utilizado o *Purdue Pegboard* e a Caixa de Teste de Blocos. Esse teste consiste na transferência de blocos, um de cada vez, em um período de tempo de 60 segundos; é medido o número máximo de blocos de madeira transferidos de um lado a outro de uma caixa dividida ao meio. A destreza

manual fina era medida pela tarefa unilateral do *Purdue Pegboard Test*, desenvolvido no ano de 1948 pelo psicólogo *Joseph Tiffin* da *Purdue University*. É um teste validado, sendo que em seu princípio, foi largamente utilizado na seleção de empregados para trabalhos industriais, e posteriormente começou a ser utilizado em uma série de trabalhos científicos, onde se deseja avaliar a coordenação e destreza manual. Consiste de uma prancha que em seu topo possui 4 recipientes localizados, um ao lado do outro, horizontalmente e abaixo delas, na vertical, 2 fileiras centrais com 25 orifícios pequenos (0,2 mm de diâmetro).

Os 2 recipientes mais externos possuem 25 pinos cada, o recipiente localizado imediatamente à esquerda do centro contém 45 discos, enquanto que o recipiente localizado à direita do centro possui 20 aros. A tarefa consiste em pegar pinos individuais e encaixá-los nos orifícios das fileiras, com ou sem os respectivos aros e discos. São possíveis 5 formas, chamados sub-testes, para aplicação do teste: 1) apenas com a mão direita; 2) apenas com a mão esquerda; 3) com ambas as mãos; 4) mão direita + mão esquerda + ambas as mãos; 5) montagem (as 2 mãos trabalham simultaneamente). O tempo de desempenho é de 30 segundos para os sub-testes de 1 a 4 e de 60 segundos para o sub-teste 5. (Figura 1)



Fig. 1 -Purdue Pegboard Test

Fonte: Desrosiers, et al, 1995

Nesse estudo de Desrosiers *et al.* (1996) foi utilizado um tipo de sub-teste adaptado, que consiste em manipular pinos pequenos em uma tábua, tão depressa quanto possível, em um período de tempo de 30 segundos. A pontuação é avaliada pelo número de pinos encaixados.

As quatro tarefas unilaterais do *Test d'Evaluation des Membres Superieurs de Personnes Agees* -TEMPA (levantar e mover um jarro de café, levantar uma jarra de água e colocar em um vidro, lidar com moedas, e levantar e mover objetos pequenos) foram avaliadas na função global do membro superior (MS). Cada tarefa tinha o tempo registrado em segundos. A coordenação motora era estimada com o teste índice-nariz. Um dinamômetro foi usado para medir força de preensão. Diferenças significativas foram observadas entre os dois grupos (normal e hemiplégico) para destreza manual grosseira e fina, coordenação motora e cinestesia do dedo polegar (DESROSIERS *et*

al.,1996).

Quais seriam as possíveis explicações para a deterioração da função da mão sadia dos hemiplégicos? Um mecanismo poderia ser a não-utilização da mão sadia em tarefas complexas, mas apenas em atividades simples da vida diária (de auto-higiene, por exemplo). Isso levaria a uma falta de treinamento cotidiano.

Outra explicação seria que algumas tarefas complexas, como as dos testes aplicados, poderiam exigir a integridade de ambos os hemisférios cerebrais; se assim fosse, entretanto, esperaríamos uma performance mais pobre da mão sadia em casos de AVEs mais graves; isso, entretanto, não foi observado (DESROSIERS *et al.*,1996).

Os déficits ipsilaterais em sujeitos hemiparéticos poderiam ser devidos à interrupção da projeção ipsilateral dos tratos córtico-espinhais. Embora a maior parte das fibras córtico espinhais decusse no bulbo, uma proporção significativa permanece sem cruzar e forma o trato córtico-espinhal ventral. Além disso, é possível que uma lesão em um hemisfério, resultante de uma causa vascular, interrompa as vias córtico-bulbar e córtico-reticular e conseqüentemente afete estruturas subcorticais envolvidas no controle motor da mão sadia (DESROSIERS *et al.*,1996).

Também é possível que a debilidade no lado parético interfira com a estabilização mecânica do corpo, necessária para o movimento eficaz do lado sadio (DESROSIERS *et al.*,1996).

Uma outra possibilidade que postulamos, e que não foi levantada por outros autores, seria de que a lesão de um hemisfério interfira com a inibição trans-calosa, resultando em hiperexcitabilidade do hemisfério sadio, o que poderia ser deletério para o movimento. Nessa linha, foi relatada uma redução dos mecanismos de inibição intracortical no hemisfério sadio de pacientes (SHIMIZU *et al.*, 2002). Em aparente conflito com essa hipótese, Netz (NETZ *et al.*, 1997) relatou um aumento do limiar motor (LM)

do hemisfério sadio de pacientes hemiplégicos.

Algumas das alterações neuroplásticas após AVE são importantes para a recuperação dos déficits funcionais, mas outras alterações podem ser aberrantes ou não relevantes para a recuperação, ou seus papéis permanecem não elucidados. A significância de respostas motoras ipsilaterais do hemisfério não-afetado para recuperação motora tem sido considerada duvidosa (NETZ *et al.*, 1997), uma vez que as fibras ipsilaterais córtico-espinhais representam menos de 10 % do output do córtex motor, a maioria das quais finalmente cruza no próprio segmento medular. Além do mais, a função da hiperexcitabilidade cortical motora do hemisfério não afetado de pacientes com AVE não está clara. Não sabemos se a hiperexcitabilidade tem um efeito benéfico ou insignificante sobre a recuperação das mãos paréticas.

Outros autores (MURASE *et al.*, 2004) confirmaram, com estudos de inibição inter-hemisférica, uma inibição excessiva exercida pelo hemisfério cerebral sadio sobre o doente. Resta a dúvida sobre os possíveis efeitos da não-inibição do hemisfério sadio pelo afetado na performance motora do membro superior sadio.

A EMTr pode ajudar no processo de reabilitação de pacientes com Acidente Vascular Encefálico (AVE) (FREGNI e MARCOLIN, 2004). A modulação da atividade cerebral com a EMT pode suprimir a plasticidade cortical anormal deletéria que pode ocorrer após o AVE. Essa supressão pode promover a plasticidade cortical favorável aos processos de reabilitação (FREGNI e MARCOLIN, 2004). Esses autores aplicaram EMTr de baixa frequência (1 Hz) no lobo parietal saudável de pacientes com negligência devida à lesão isquêmica do lobo parietal. A inibição com EMTr de baixa frequência (1 Hz) da região parietal saudável mostrou uma diminuição da hêminegligência nesses pacientes. A negligência espacial após AVEI parietal não é resultado único da lesão isquêmica, ela também é causada pela hiperatividade no lobo

saudável. Portanto, a EMTr inibitória no hemisfério saudável trouxe os benefícios clínicos observados.

Outros autores (MARTIN *et al.*, 2004) mostraram que pacientes com afasia de Broca após um AVE isquêmico na área frontal esquerda podem melhorar a nomeação após a EMTr de baixa frequência na área de Brodmann 45 à direita (contralateral à lesão). Essa área tem uma atividade aumentada em pacientes que apresentam uma afasia refratária após AVEI.

Seguindo a mesma linha de raciocínio, pacientes com AVE localizado no córtex motor podem se beneficiar do tratamento com EMTr aplicada sobre o córtex motor sadio (contralateral à lesão). Nessa linha, MANSUR e colaboradores (MANSUR *et al.*, 2005) investigaram o uso da estimulação magnética transcraniana repetitiva de baixa frequência nos hemisférios não afetados visando diminuir a inibição inter-hemisférica do hemisfério afetado e melhorar a função motora em pacientes que sofreram AVE há mais de 12 meses. Os pacientes mostraram uma melhora no desempenho motor usando o *Purdue Pegboard Test* (teste de destreza manual) após a utilização da EMTr do córtex motor no hemisfério sadio em comparação com a pseudo-estimulação – EMTr.

Esses estudos sugeriram que a estimulação cortical é útil como terapia para a recuperação de apoplexia (FREGNI e MARCOLIN, 2004). Devido à interação inter-hemisférica, esses autores levantaram a hipótese de que um possível alvo para a EMTr seria o córtex motor contralateral sadio, suprimindo a inibição excessiva do hemisfério lesado e promovendo a recuperação .

Por tudo o que acaba de ser exposto, consideramos a Estimulação Magnética Transcraniana um novo método físico de diagnóstico e tratamento das doenças neurológicas, que vem se somar aos já utilizados há mais tempo pela Fisioterapia e Neurologia.

Os experimentos relatados nesta tese foram realizados ao longo dos 7 anos de minha permanência no programa de pós-graduação da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, durante os quais nos dedicamos ao estudo das potencialidades deste novo método físico de propedêutica e tratamento.

As patologias estudadas são freqüentes em nosso meio; todas têm, na sua fisiopatologia, importantes alterações da fisiologia cortical, como demonstrado pelos métodos de imagem funcional, e portanto seriam candidatas a uma intervenção terapêutica pela estimulação magnética transcraniana.

OBJETIVO GERAL

Verificar a utilidade da estimulação magnética transcraniana como uma ferramenta de mensuração ou e/ou modulação da excitabilidade cortical em pacientes neuro - psiquiátricos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Reduzir a excitabilidade cortical na epilepsia de difícil controle.
- Reduzir a excitabilidade cortical do córtex pré - frontal direito na depressão, visando possível melhora clínica
- Quantificar a excitabilidade cortical do hemisfério sadio na hemiplegia por lesão do córtex motor, através da determinação do limiar motor
- Correlacionar o limiar motor com a performance do membro superior “sadio”

HIPÓTESES EXPERIMENTAIS

H1. A EMTr de baixa frequência é capaz de reduzir a excitabilidade cortical quando aplicada em sessões de tratamento;

H2. O limiar motor à EMT pode ser um indicativo do grau de excitabilidade cortical.

H3. A excitabilidade do córtex motor sadio deve estar aumentada devido à falta de inibição trans-calosa pelo hemisfério cerebral lesado.

MATERIAL E MÉTODOS

Instrumentos

Este estudo envolveu três experimentos: O primeiro, realizado em pacientes com epilepsia recrutados no Ambulatório de Epilepsia do Hospital de Base de Brasília (HBDF); o segundo, em pacientes com depressão refratária a medicamentos atendidos no Hospital Universitário de Brasília (HUB); e o terceiro, em pacientes com seqüelas de AVE (hemiparesia/hemiplegia), atendidos na Clínica-Escola de Fisioterapia da Universidade Paulista – Campus Brasília (UNIP).

Neste estudo, utilizamos um estimulador magnético *Dantec*® *Maglite*, o qual teve o seu uso aprovado pela agência de saúde norte-americana *FDA*, em 1993, sob o registro – K931923.

Considerações Éticas

Todos os experimentos foram submetidos à análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília - UnB e aprovados sem restrições. Os voluntários que participaram das pesquisas foram informados sobre os procedimentos dos testes a serem aplicados e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participarem dos estudos (Vide Apêndice 1, 2 e 3).

Experimento I: Epilepsia

Sujeitos

A amostra foi composta por cinco pacientes, sendo 1 do sexo feminino e 4 do sexo masculino, com idades de 05 a 55 anos (média = 27,2). Todos tinham um diagnóstico de epilepsia refratária à terapia medicamentosa, sem indicação cirúrgica (um paciente já havia sido operado, sem resultados satisfatórios). Os medicamentos foram mantidos em todos os pacientes ao longo do estudo: 4 pacientes usavam carbamazepina (paciente 1, paciente 2, paciente 3 e paciente 4); paciente 2 também usava topiramato e paciente 5 usava clobazam; paciente 4 usava lamotrigina, fenitoína e fenobarbital. (Vide Apêndice)

Os dados para preenchimento dos critérios de inclusão dos sujeitos foram retirados dos respectivos prontuários médicos.

Esses critérios foram:

- Terem epilepsia intratável por meios medicamentosos
- Não serem candidatos à cirurgia de epilepsia
- Não serem mulheres grávidas ou lactantes
- Apresentarem idade entre 05 e 55 anos.

Os critérios de exclusão dos sujeitos foram:

- Não possuírem marca-passo cardíaco ou implantes metálicos intracranianos
- Não apresentarem demência ou perda da capacidade de julgamento.

Procedimento:

A técnica de estimulação magnética transcraniana repetitiva consistiu na aplicação de uma bobina magnética redonda sobre o couro cabeludo do sujeito sobre a posição CZ do Sistema Internacional 10-20 de colocação de eletrodos para eletrocefalografia. Essa bobina era ligada a um estimulador magnético *Dantec Mag-Lite*[®], gerando um campo magnético na bobina e, conseqüentemente, sobre o crânio do sujeito. Esse campo magnético produzia, de forma totalmente indolor, movimentos involuntários breves. Em 4 dos 5 pacientes, foram feitas duas sessões semanais em 12 semanas consecutivas, com 20 estímulos repetitivos, 5 vezes com intervalo de 1 minuto entre as séries; a frequência da estimulação utilizada foi de 0,3 hz com intensidade 5% abaixo do limiar motor. Num dos pacientes, as sessões de estimulação foram feitas durante 4 semanas.

O lado “A” da bobina tem a corrente elétrica fluindo no seu interior no sentido anti-horário, e estimula melhor o hemisfério cerebral esquerdo; O lado “B” da bobina tem características opostas. Para assegurar um equilíbrio nos efeitos sobre os hemisférios cerebrais, o lado aplicado (A e B) era alternado a cada sessão.

Para determinação do limiar motor, a cada sessão, o limiar de excitabilidade do córtex motor era determinado. Esse limiar, expresso em porcentagem da potência máxima de estimulação do aparelho, era detectado através da observação da mínima intensidade capaz de produzir uma contração muscular visível na mão relaxada, em pelo menos 5 de 10 tentativas.

Cada paciente mantinha uma agenda de crises, na qual era registrado o número

de crises por dia, durante os 3 meses anteriores ao tratamento, durante o tratamento e nos 3 meses posteriores. Para cada paciente, foi preenchida uma ficha de anamnese (Vide Apêndice). Os sujeitos foram avaliados pelo número de crises, durante os 3 meses anteriores ao tratamento, durante 3 meses de tratamento e nos 3 meses seguintes ao tratamento, todos dentro dos critérios de inclusão (Vide Apêndice “Diagnóstico Sindrômico”).

Como uma tentativa de avaliar alguns aspectos não facilmente quantificáveis, subjetivos, da sintomatologia epiléptica, solicitamos a cada paciente que desse um valor numérico (escore), de 0 a 10, aos seguintes itens: (Vide Anexos, “Escore dos Sintomas Subjetivos”).

-intensidade das crises;

-sensação de bem-estar.

Da mesma forma, solicitamos a eles que registrassem se estavam ausentes ou presentes os seguintes sintomas, em cada período:

-aura;

-cefaléia;

-tonturas;

-náuseas.

Foram tratados cinco pacientes:

Nº 1 – paciente 1	(Tabelas 1 e 2 em anexo)
N.º 2 – paciente 2	(Tabelas 3 e 4 em anexo)
N.º 3 – paciente 3	(Tabelas 5 e 6 em anexo) .
Nº 4 – paciente 4	(Tabelas 7 e 8 em anexo)
N.º 5 – paciente 5	(Tabelas 9 e 10 em anexo)

Experimento II: Depressão

Sujeitos

Participaram três pacientes do sexo feminino, com idades de 31 a 54 anos (média = 38,3), com diagnóstico de episódio depressivo maior segundo o DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Americana de Psiquiatria), considerados de difícil tratamento por seus psiquiatras, seja devido à não-resposta ou à intolerância medicamentosa. As pacientes 1 e 2 apresentavam sintomas psicóticos associados mas, por diferentes motivos, não estavam em uso de neurolépticos durante a realização do presente estudo: a primeira, por estar em investigação clínica dos sintomas que apresentava, sendo posteriormente diagnosticada discinesia tardia devido ao uso prévio desta medicação; a segunda, por ter diagnóstico muito recente de sintomas psicóticos, não tendo ainda iniciado o uso de medicação específica.

Foram considerados como critérios de exclusão:

- Terem idade inferior a 18 anos (por questões legais e capacidade de entendimento ou julgamento em relação ao protocolo),
- Terem idade superior a 55 anos (visando eliminar um possível diagnóstico diferencial com quadros demenciais, que podem iniciar com sintomas depressivos),
- Serem analfabetos (por ser necessário ler e assinar o termo de consentimento),
- Serem incapazes de entender substancialmente o projeto ao qual se submeteram,
- Estarem grávidas ou com risco de engravidar no período das aplicações,
- Serem portador de “clipes” metálicos de aneurismas intracerebrais ou de marca-passos cardíacos

Procedimento

Os pacientes foram atendidos no Setor de Neurofisiologia Clínica do Hospital Universitário de Brasília. Em cada paciente foram aplicadas 8 sessões de estimulação magnética transcraniana de baixa frequência - 0,5 Hz - sendo 2 sessões por semana, cada uma com 5 séries de 20 estímulos com intervalo de 1 minuto entre cada série, aplicados sobre o córtex pré-frontal dorso-lateral direito, 5 cm à frente do ponto ótimo para estimular o primeiro interósseo dorsal (Menkes *et al.*, 1999). Para se calcular a intensidade do estímulo usamos como referência o limiar motor, que é a intensidade mínima de estímulo capaz de produzir movimentos visíveis da musculatura da mão contralateral em pelo menos 3 de 5 pulsos simples aplicados sobre o córtex motor. Os estímulos foram de intensidade igual à do limiar motor do paciente.

O limiar motor médio das pacientes 1 e 2 foi de 33,12 % da potência máxima do aparelho, e da paciente 3 de 40%. Foram avaliadas as modificações na Escala de Hamilton de 17 itens (HAM-D). Segundo Boechat (2004) essa escala apresenta três versões, com 17, 21 ou 24 itens. Originalmente Hamilton descreveu 21 itens, posteriormente retirou 4 itens que são: variação diurna do humor, desrealização, sintomas paranóides e sintomas obsessivos, reduzindo assim para 17 itens. Essa versão se tornou a mais utilizada nos estudos publicados e sua pontuação varia de 0 a 52 (Moreno e Moreno, 2000; Hoffman e Stern, 2004., citado por Boechat, 2004).

Experimento III: Destreza Manual do Membro Superior Sadio de Pacientes Hemiplégicos

Sujeitos

Participaram 18 pacientes portadores de hemiplegia/hemiparesia devido a acidente vascular encefálico. Os pacientes tinham a idade entre 25 e 75 anos de idade (média = 40,61), sendo 8 homens e 10 mulheres.

Foram excluídos pacientes com hemiparesia de duração inferior a seis meses, com afasia, com deficiência auditiva diagnosticada ou alterações no Mini-Teste do estado mental 'Mini-Mental' (Bertolucci *et al*, 1994), com diagnóstico de depressão e pacientes com deficiência visual não corrigida, em uso de drogas que pudessem afetar a performance motora ou que tivessem exercitado o membro superior imediatamente antes do experimento.

Procedimento

A estimulação magnética não foi aplicada de forma terapêutica, em sessões, mas sim como um método propedêutico, para possibilitar a determinação de um parâmetro da fisiologia do córtex motor contralateral ao AVE: o limiar motor, que é uma medida de excitabilidade neuronal determinado da mesma forma que para os experimentos I e II.

Os pacientes foram submetidos, além da pesquisa do limiar motor, ao *Purdue Pegboard Test* (Desrosiers *et al.*, 1995), para avaliação da destreza manual com o lado sadio. Foram pesquisadas possíveis inter-relações entre o limiar motor

determinado pela estimulação magnética transcraniana e o escore obtido no *Purdue Pegboard Test*.

A destreza manual do membro superior "sadio" foi avaliada utilizando-se o *Purdue Pegboard Test* (Desrosiers *et al.*, 1995), sendo computada a média de 3 tentativas de colocação rápida do maior número possível de pinos na fileira vertical em 30 segundos.

A avaliação inicial constou de uma ficha com dados pessoais, diagnóstico clínico e funcional e exame radiológico (Tomografia Computadorizada) determinando a localização da lesão. A avaliação Fisioterapêutica (vide anexo "Avaliação Fisioterapêutica") constou de três fases divididas em exame motor, sensorial e cognitivo através da aplicação do Mini-Mental (vide anexo "*Mini Mental State Examination, MMSE*") corrigido para a escolaridade (Bertolucci *et al.*, 1994), que se tornou importante instrumento de rastreio de comportamento cognitivo, como instrumento de pesquisa, sendo largamente empregado em estudos epidemiológicos; grau de espasticidade, verificado através da Escala Modificada de Espasticidade de *Ashworth* (vide Anexo), (Bohannon e Smith, 1987).

O Protocolo de desempenho físico de *Fugl-Meyer*, Vide anexo . (Fugl-Meyer *et al.*, 1975), o qual apresenta cinco domínios: a função motora (do membro superior e inferior), o equilíbrio (em pé e sentado), a função sensorial (tato superficial e sensação de posição), a dor e amplitude articular de movimentos e possibilita identificar os distúrbios de movimento na hemiplegia pós-AVE. Para avaliar a dominância manual utilizamos o *Test de Edimburgh*- Vide Anexo (Oldfield, 1971).

RESULTADOS: Provas Terapêuticas

Experimento I – Epilepsia:

O número médio diário de crises (NMDC) foi calculado somando-se todas as crises no período e dividindo-se esse valor pelo número de dias de observação. O número médio diário de crises (NMDC) diminuiu (vide “Agenda de Crises” em anexo) em três pacientes e aumentou em dois durante o tratamento com EMTr. Um deles foi tratado por apenas um mês; o melhor resultado foi obtido num paciente com suspeita de displasia cortical focal (redução de 43,09 % no NMDC). No grupo total de pacientes, houve uma redução significativa ($p < 0,001$) no NMDC de 22,8 %, conforme a Tabela 11.

Paciente	NMDC pré-EMT	NMDC d/ EMT	NMDC pós-EMT
paciente 1	0,154 (SE = 0,072)	0,192 (SE = 0,079)	0,192 (SE = 0,136)
paciente 2	0,506 (SE = 0,124)	0,470 (SE = 0,125)	0,361 (SE = 0,087)
paciente 3	1,951 (SE = 0,137)	1,765 (SE = 0,125)	1,852 (SE = 0,140)
paciente 4	2,970 (SE = 0,159)	1,690*(SE = 0,152)	3,710 (SE = 0,205)
paciente 5	0,247 (SE = 0,082)	0,432 (SE = 0,111)	0,481 (SE = 0,129)

Tabela 11 - Evolução do NMDC em cada fase do Experimento I.

SE= erro padrão

** redução significativa ($p < 0,01$)- ANOVA*

O número médio de crises por dia, para cada paciente, nos períodos anterior ao tratamento (“antes”), de tratamento (“durante”) e após o tratamento (“depois”) foi calculado com base nas agendas de crises mantidas durante todo o período experimental. Foi utilizada análise de variância (ANOVA) com testes “post-hoc” (Fischer, Scheffé e Dunnett) para a comparação do número médio de crises em cada etapa do experimento (antes, durante e após o tratamento).

As tabelas a seguir descrevem os resultados obtidos em cada paciente e no conjunto de todos os pacientes; para a análise estatística global, compreendendo todos os pacientes, foram excluídos os dados do paciente 1, já que este foi o único observado por apenas 3 meses.

TABELA 12 - Paciente 1- Média do NMDC antes, durante e após o tratamento.

X1 = Antes	Desvio-padrão = 0,368
Média = 0,154 crises / dia	Erro- padrão = 0,072
X2 = Durante	Desvio-padrão = 0,402
Média = 0,192 crises / dia	Erro-padrão = 0,079
X3 = Depois	Desvio-padrão = 0,694
Média = 0,192 crises / dia	Erro-padrão = 0,136

Nenhum foi significativo a 95 %.

TABELA 13 – ANOVA – Paciente 1

Antes x durante	Fischer = 0,301
	Scheffé = 0,033
	Dunnett = 0,256
Antes x depois	Fischer = 0,301
	Scheffé = 0,033
	Dunnett = 0,256
Durante x depois	Fischer = 0,301
	Scheffé = 0
	Dunnett = 0

Nenhum foi significativo a 95 %

TABELA 14 - Paciente: 2 - Média do NMDC antes, durante e após o tratamento.

X1 = Antes	Desvio-padrão = 1,130
Média = 0,506 crises / dia	Erro- padrão = 0,124
X2 = Durante	Desvio-padrão = 1,141
Média = 0,470 crises / dia	Erro-padrão = 0,125
X3 = Depois	Desvio-padrão = 0,790
Média = 0,361 crises / dia	Erro-padrão = 0,087

Nenhum foi significativo a 95%

TABELA 15 – ANOVA – paciente 2

Antes x durante	Fischer = 0,33
	Scheffé = 0,23
	Dunnett = 0,216
Antes x depois	Fischer = 0,33
	Scheffé = 0,375
	Dunnett = 0,866
Durante x depois	Fischer = 0,33
	Scheffé = 0,211
	Dunnett = 0,649

Nenhum foi significativo a 95%.

TABELA 16 - Dados paciente 3 - Média do NMDC antes, durante e após o tratamento, excluindo as ocorrências.*

*Crises na vigência de febre alta e hipóxia que levaram à internação hospitalar.

X1 = Antes	Desvio-padrão = 1,234
Média = 1,951 crises / dia	Erro-padrão = 0,137
X2 = Durante	Desvio-padrão = 0,964
Média = 1,765 crises / dia	Erro-padrão = 0,125
X3 = Depois	Desvio-padrão = 1,185
Média = 1,852 crises / dia	Erro-padrão = 0,14

TABELA 17 – ANOVA Paciente 3.

Antes x durante	Fischer = 0,4
	Scheffé = 0,741
	Dunnett = 1,218
Antes x depois	Fischer = 0,4
	Scheffé = 0,185
	Dunnett = 0,609
Durante x depois	Fischer = 0,4
	Scheffé = 0,185
	Dunnett = 0,609

Nenhum foi significativo a 95%.

TABELA 18 - Dados: Paciente 4 - Média do NMDC antes, durante e após o tratamento.

X1 = Antes	Desvio-padrão = 1,467
Média = 2,97 crises / dia	Erro-padrão = 0,159
X2 = Durante	Desvio-padrão = 1,397
Média = 1,69 crises / dia	Erro-padrão = 0,152
X3 = Depois	Desvio-padrão = 1,889
Média = 3,71 crises / dia	Erro-padrão = 0,205

Significativo a 95 %.

TABELA 19 – ANOVA – Paciente 4.

Antes x durante	Fischer = 0,458
	Scheffé = 15,008
	Dunnett = 5,479
Antes x depois	Fischer = 0,458
	Scheffé = 5,107
	Dunnett = 3,196
Durante x depois	Fischer = 0,458
	Scheffé = 37,624
	Dunnett = 8,675

Antes x durante -> significativo $p < 0,01$

Antes x depois -> significativo $p < 0,01$

Durante x depois -> significativo $p < 0,01$

TABELA 20 - Dados: Paciente 5 - Média do NMDC antes, durante e após o tratamento.

X1 = Antes	Desvio-padrão:
Média = 0,247 crises / dia	Erro- padrão = 0,082
X2 = Durante	Desvio-padrão:
Média = 0,432crises / dia	Erro-padrão = 0,111
X3 = Depois	Desvio-padrão:
Média = 0,481 crises / dia	Erro-padrão = 0,129

TABELA 21 – ANOVA – Paciente 5.

Antes x durante	Fischer = 0,34
	Scheffé = 1,604
	Dunnett = 1,791
Antes x depois	Fischer = 0,34
	Scheffé = 0,926
	Dunnett = 1,361
Durante x depois	Fischer = 0,34
	Scheffé = 0,092
	Dunnett = 0,43

Nenhum significativo a 95%.

TABELA 22 – Dados do NMDC para todos os pacientes do mesmo protocolo (exceto paciente 1).

X1 = Antes	Desvio-padrão:
Média = 1,426 crises / dia	Erro-padrão = 0,089
X2 = Durante	Desvio-padrão:
Média = 1,100 crises / dia	Erro-padrão = 0,073
X3 = Depois	Desvio-padrão:
Média = 1,613 crises / dia	Erro-padrão = 0,105

TABELA 23 – ANOVA – TODOS exceto paciente 1.

Antes x durante	Fischer = 0,262
	Scheffé = 5,158
	Dunnett = 3,212
Antes x depois	Fischer = 0,262
	Scheffé = 1,7
	Dunnett = 1,844
Durante x depois	Fischer = 0,262
	Scheffé = 12,78
	Dunnett = 5,056

Antes x durante -> Fischer e Scheffé significativos a 99%.

Antes x depois -> Fischer e Scheffé não foram significativos.

Durante x depois -> Fischer e Scheffé significativos a 99%.

OBS: A redução do número médio de crises por dia do paciente 3 foi de 9,53 % e a do paciente 4 foi de 43,09 %.

Como podemos ver pela análise das tabelas acima, os resultados foram variáveis, sendo que o paciente 1 mostrou aumento do número médio de crises por dia, que persistiu no período pós-tratamento; o paciente 2 apresentou redução das crises durante o tratamento, e redução adicional após o tratamento; o paciente 3 apresentou redução das crises no período de tratamento, com retorno subsequente a um nível mais alto no período pós-terapia, ficando, porém, abaixo daquele registrado no período anterior ao

tratamento; o paciente 4 apresentou importante redução do número médio de crises por dia apenas durante o tratamento, e este valor foi significativamente mais baixo do que nos períodos sem EMTr ($p < 0.05$); o paciente 5 apresentou aumento do número de crises durante e após o tratamento.

Resumindo: Três dos cinco pacientes apresentaram redução do número médio de crises por dia durante o período de EMTr, e esta foi estatisticamente significativa em um deles.

Na análise dos resultados agrupados, de todos os pacientes que completaram nove meses de observação (quatro pacientes), o NMDC durante o tratamento (1,100 crises por dia) foi significativamente menor do que antes (1,426 crises por dia) e depois do mesmo (1,613 crises por dia). Esta redução média do NMDC em todo o grupo foi de 22,86 % .

No paciente 4, portador de displasia cortical focal, o número de crises nos dias subsequentes às aplicações de EMTr foi significativamente menor quando o lado "B" da bobina era utilizado; nessas circunstâncias, a corrente na bobina fluía no sentido horário, com corrente induzida no sentido anti-horário no parênquima cerebral, resultando em tratamento preferencial do hemisfério cerebral direito, como mostrado na figura 2.

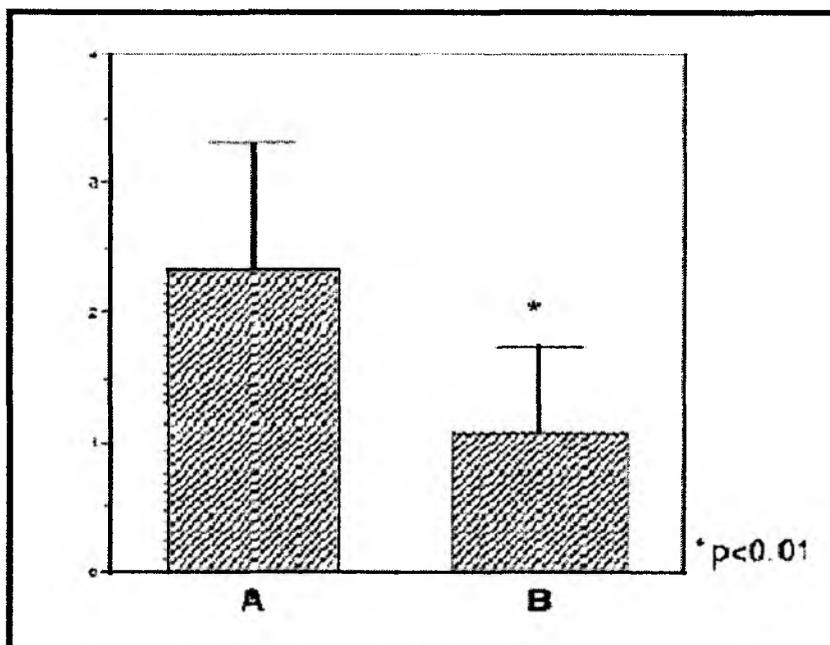


Fig 2 – NMDC - Número médio de crises no paciente 4, com displasia focal, nos dias subseqüentes a aplicações preferenciais sobre cada um dos hemisférios; “A” e “B”= lado da bobina aplicado ao crânio.

Experimento II - Depressão

A paciente 1 apresentava um quadro de depressão psicótica grave (38 pontos), não tendo sido observada melhora significativa. A paciente 2 também apresentava sintomas psicóticos, igualmente classificada como grave (34 pontos). No final do tratamento, ela apresentou melhora clínica significativa (diminuição de mais de 50 % na escala HAM-D – Vide Anexo, mas a pontuação final ainda configurava uma depressão leve. A paciente 3 não apresentava sintomas psicóticos e a sua depressão era classificada como moderada (22 pontos). Essa paciente obteve grande melhora com o

tratamento, terminando com apenas 2 pontos. Esses resultados são sumarizados na figura 3.

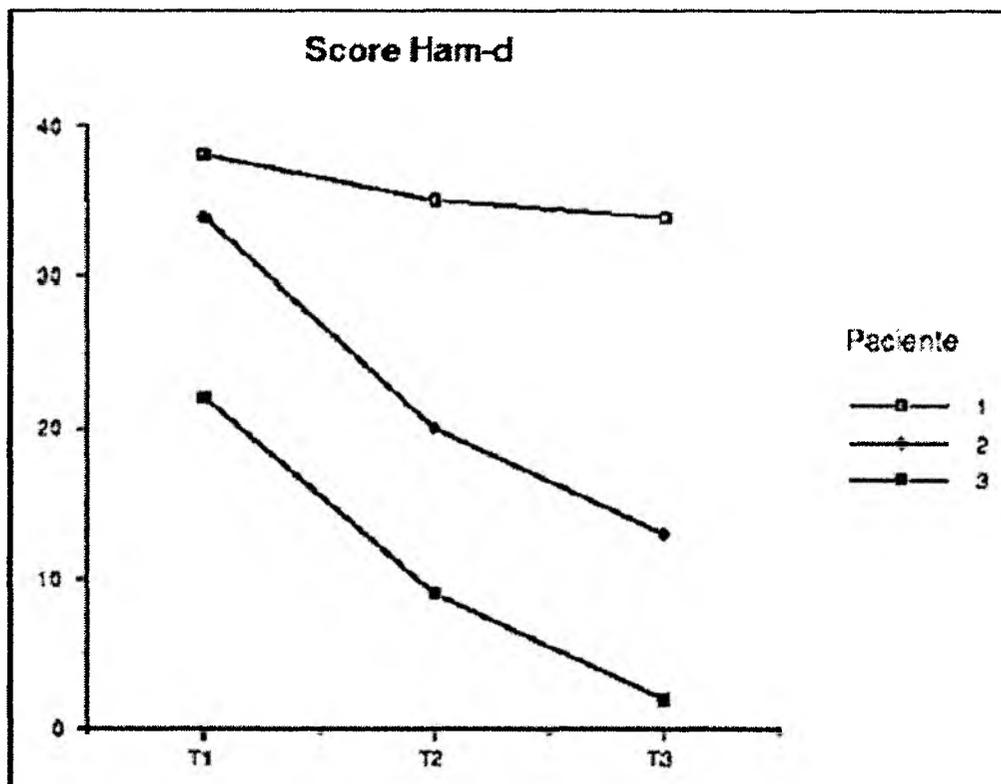


Fig. 3 – SCORE HAM – D- da escala de Hamilton, no início (T1), metade (T2) e final do tratamento de EMTr (T3) em cada paciente com depressão.

Experimento 3: Hemiplegia

Os pacientes encaixaram pinos no *Purdue Pegboard* em três tentativas durante 30 segundos. O escore médio para esse grupo foi de 8,69 (\pm 2,31) pinos e para os controles de 13,59 (\pm 1,57). Essa diferença foi estatisticamente significativa, com $p < 0,0001$ (Tabela 28).

TABELA 24 – IDENTIFICAÇÃO DO GRUPO HEMIPLÉGICO/HEMIPARÉTICO

	Nome	Idade	Sexo	Dominância	hemiplegia	Tempo AVE	Pós
01	ABA	56	M	D	D	6 meses	
02	AGA	51	F	E	D	2/6 m	
03	CGC	70	M	D	D	6 anos	
04	DAA	27	F	D	E	6 meses	
05	DS	72	F	D	E	12 anos	
06	SEM	53	F	D	D	11 meses	
07	EVR	68	F	D	D	1/10 m	
08	EPP	72	F	D	D	11 meses	
09	GSMF	58	F	D	E	1/6 m	
10	IM	52	F	D	E	4 anos	
11	JB	59	M	D	D	5 meses	
12	JMA	75	F	D	E	6 anos	
13	MM	51	F	D	E	3 anos	
14	M.F.M	53	M	D	E	2 anos	
15	M.C	63	F	E	E	3/ 2 m	
16	MRC	48	M	D	D	6 meses	
17	NM	48	M	D	D	1 ano	
18	VCR	36	M	D	E	2 anos	

TABELA 25 - PURDUE PEGBOARD TEST - GRUPO CONTROLE - (MÃO NÃO-DOMINANTE)

N	Nome	Idade	MãoN/D	1ª T	2ª T	3ª T	Média
01	AJNR	33	E	17	19	18	18
02	ACBM	40	E	14	15	15	14,66
03	ACS	31	D	12	11	14	12,33
04	CMG	32	E	14	16	15	15
05	DAS	49	E	14	13	13	13,33
06	DPA	46	E	14	14	14	14
07	ECL	36	E	14	13	17	14,66
08	FAA	33	E	12	14	16	14
09	GG	36	E	12	13	14	13
10	JPB	48	E	14	13	12	13
11	JFAS	45	E	11	11	13	11,66
12	LFR	34	E	13	16	15	14,66
13	MM	48	E	13	14	15	14
14	OTSJ	28	E	11	14	16	13,66
15	RSL	43	E	12	13	12	12,33
16	VMRA	34	E	12	11	12	11,67
17	WPS	58	E	12	14	14	13,33
18	VFP	57	E	11	12	11	11,33

TABELA 26 – PURDUE PEGBOARD TEST – GRUPO HEMIPLÉGICO – (MÃO SADIA)

“N”	Nome	1ª Tentativa	2ª Tentativa	3ª Tentativa	Média
01	ABA	5	5	7	5,66
02	AGA	10	11	10	10,33
03	CGC	8	10	9	9
04	DAA	13	12	14	13
05	DS	11	13	11	11,66
06	SEM	3	6	6	5
07	EVR	8	6	6	6,67
08	EPP	8	6	6	6,67
09	GSMF	6	6	6	6
10	IM	12	11	12	11,66
11	JB	11	12	11	11,33
12	JMA	7	9	10	8,67
13	MM	9	10	10	9,6
14	MFM	8	8	10	8,67
15	MC	8	10	8	6,66
16	MRC	11	10	10	10,3
17	NM	9	8	9	8,6
18	VCR	9	7	8	8

TABELA 27 – PURDUE PEGBOARD TEST – COMPARAÇÃO DO
GH (MÃO SADIA) X GC (MÃO N/D)

N	Grupo H	Média	Grupo C	Média Geral
01	ABA	5,66	AJNR	18
02	AGA	10,33	ACBM	14,66
03	CGC	9	ACS	12,33
04	DAA	13	CMG	15
05	DS	11,66	DAS	13,33
06	SEM	5	DPA	14
07	EVR	6,67	ECL	14,66
08	EPP	6,67	FAA	14
09	GSMF	6	GG	13
10	IM	11,66	JPB	13
11	JB	11,33	JFAS	11,66
12	JMA	8,67	LFR	14,66
13	MM	8,67	MMM	14
14	MFN	8,67	OTSJ	13,66
15	MC	6,66	RS	12,33
16	MRC	10,3	VMRA	11,67
17	NM	8,6	VFP	11,33
18	VCR	8	WPS	13,33

TABELA 28 – PURDUE PEGBOARD TEST – COMPARAÇÃO DO
GH (MÃO SADIA) X GC (MÃO N/D)

GRUPO	NP: HEMIPLÉGICOS	NP: CONTROLE
MÉDIA	8,6972	13,5900
SD	2,3183	1,5700
SEM	0,5464	0,3701
N	18	18

NP= número de pinos encaixados em 30 segundos

P < 0,0001

TABELA 29 – MEDIDA DO LIMIAR MOTOR - GH X GC

Nº	Grupo H	LM*	Grupo C	LM
01	ABA	50%	AJNR	40%
02	AGA	50%	ACBM	45%
03	CGC	45%	ACS	30%
04	DAA	40%	CMG	35%
05	DS	50%	DPA	55%
06	EMS	40%	DAS	50%
07	EVR	40%	ECL	30%
08	EPP	55%	FAA	45%
09	GSMF	50%	GG	50%
10	IM	55%	JPB	35%
11	JB	50%	JFAS	45%
12	JMA	55%	LFR	35%
13	MM	55%	MMM	45%
14	MFM	50%	OTSJ	35%
15	MC	45%	RSL	35%
16	MRC	45%	VMRA	45%
17	NM	50%	VFP	35%
18	VCR	45%	WPS	40%

LM=Limiar motor

*porcentagem da potência máxima do estimulador magnético

TABELA 30 – MEDIDA DO LIMIAR MOTOR - GH X GC

GRUPO	LM*:HEMIPLÉGICOS	LM*:CONTROLE
MÉDIA	48,33**	40,56
SD	5,14	7,25
SEM	1,21	1,71
N	18	18

LM=Limiar motor

*porcentagem da potência máxima do estimulador magnético

** P < 0,01

TABELA 31 – Limiar motor -comparação do limiar motor considerando-se apenas os hemisférios direitos (voluntários normais dextros e pacientes com hemiparesia ou hemiplegia direita).

GRUPO	LM*: HEMIPLÉGICOS	LM*: CONTROLES
MÉDIA	47,22**	41,8
SD	5,07	6,97
SEM	1,69	1,69
N	9	17

LM=Limiar motor

* porcentagem da potência máxima do estimulador magnético

** p< 0,05

DISCUSSÃO

Experimento I - Epilepsia:

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) de baixa frequência do córtex motor humano parece ter um efeito de redução da excitabilidade neuronal, conforme relatado por Chen *et al.* (1997).

Tendo em vista que diversas patologias neurológicas têm sua base fisiopatológica na hiper-excitabilidade de populações neuronais, a EMTr de baixa frequência tem sido empregada como potencial agente terapêutico experimental. Estudos desse tipo foram realizados com pacientes portadores de epilepsia Tergau *et al.*, (1999) Menkes *et al.*, (2000), depressão Conca *et al.*, (1996); Pascual-Leone *et al.*, (2001); Maeda *et al.*, (2000) e câimbra do escrivão, PASCUAL-LEONE *et al.*, (1999).

Tergau (Tergau *et al.*, 1999), baseado em estudo prévio de Steinhof *et al.* (1992) que havia mostrado um efeito de diminuição da ocorrência de espículas no eletroencefalograma de pacientes com epilepsia de foco límbico mesial-basal, estudou o efeito da EMTr em 9 pacientes epiléticos. Esse autor usou uma frequência de estimulação de 0,3 Hz, e observou uma redução no número médio de crises por semana de 20 % em um paciente, entre 20 e 50 % em três pacientes, e em outros três as crises foram reduzidas em mais de 50%.

O número médio de dias livres de crises em quatro semanas subiu de 11 para 15,3, mas esse achado não atingiu significância estatística. Esses achados são muito expressivos, porém verificamos, em nosso estudo, que um período de observação de apenas 2 meses e cinco dias (um mês antes do tratamento, durante os 5 dias de tratamento e um mês depois do tratamento) pode ser insuficiente, dada a grande

variação espontânea da frequência das crises em diversos pacientes. Por este motivo, aumentamos o período total de observação de nossos pacientes para nove meses. Se, por um lado, isso resultou no estudo de um menor número de pacientes, por outro assegurou que fatores aleatórios de variabilidade natural da frequência de crises fossem minimizados. O único paciente que estudamos por apenas três meses foi o paciente 1, no qual não pudemos obter uma agenda completa de crises nos três meses anteriores ao estudo.

O estudo de Menkes (Menkes *et al*, 2000), não utilizou EMTr diária em 5 dias consecutivos, mas sim duas sessões de tratamento por semana. A frequência de estimulação foi um pouco mais alta, a 0,5 Hz, mas ainda dentro da faixa considerada de “baixa frequência”. O tratamento durou 4 semanas, e foi realizado em uma única paciente com epilepsia intratável, portadora de displasia cortical focal. Esse autor, percebendo a necessidade de observar o paciente por um período mais prolongado, registrou a frequência de crises nos três meses anteriores ao tratamento, no mês de tratamento e um mês após o tratamento.

É interessante notar que o único paciente portador de displasia cortical focal (fronto-parietal superior direita) em nosso estudo, foi o que apresentou a maior redução do número médio de crises por dia (43,09%). Podemos especular que esse tipo de foco, sendo mais superficialmente localizado no encéfalo, seja mais acessível à estimulação magnética. Se esse resultado se confirmar em novos pacientes, as displasias focais poderão ser consideradas como indicações, por excelência, para essa nova abordagem terapêutica.

Os estudos de Menkes *et al.*, 2000 e de Tergau *et al.*, 1999 não utilizaram tratamentos placebo. Um tratamento placebo implicaria em posicionar a bobina em área cerebral cuja estimulação, sabidamente, não reduziria o número de crises. Esta área,

entretanto, se existe, ainda não foi identificada. Pelo contrário, à exceção do estudo de MENKES, que visou estimular o mais seletivamente possível à área displásica cortical, todos os outros pacientes foram submetidos à estimulação com a bobina circular, que estimula o córtex de modo difuso.

Alternativamente, poderíamos posicionar apenas o cabo da bobina sobre o escalpo, para não estimular nenhuma área cerebral, sem que o voluntário se desse conta desse fato. Esse procedimento, entretanto, poderia não resistir ao escrutínio de um paciente mais observador, já que a posição da bobina seria muito pouco natural. Além disso, o uso de placebos em estudos clínicos tem sido muito contestado nos campos ético e mesmo de validade científica (Ramsay *et al.* 2001).

Os nossos pacientes, em particular, apresentavam crises freqüentes e estavam muito esperançosos quanto aos possíveis efeitos benéficos da EMTr, uma vez que já haviam dois relatos contundentes na literatura (Menkes *et al.*, 2000 e Tergau *et al.*, 1999) de um efeito considerável de redução das crises na epilepsia intratável. Isso tornaria antiética a exclusão proposital de quaisquer pacientes do grupo tratado. Face aos nossos resultados atuais, entretanto, que mostraram que o efeito é mais discreto, seria interessante, a nosso ver, a realização de novos estudos, ampliados, com mais pacientes e com modificação dos parâmetros de estimulação, para otimização dos efeitos, utilizando, inclusive, grupos de tratamento placebo.

Vários efeitos benéficos subjetivos da EMTr foram relatados pelos nossos pacientes: desaparecimento de cefaléia, redução da intensidade das crises, etc. Esses resultados, porém, não podem ser quantitativamente avaliados no presente estudo. Tergau *et al.*, 1999 também relata que oito dos seus pacientes perceberam “uma redução no número ou intensidade das crises, ou ambos”.

Os mecanismos fisiológicos do efeito da EMTr sobre a excitabilidade cortical

não são conhecidos. Uma possibilidade interessante é a de que a EMTr induza LTD (*long-term depression*). Este é um fenômeno que participa dos mecanismos de plasticidade sináptica, e que pode ser induzido por estimulação elétrica repetitiva de baixa frequência (Weiss *et al.*1995).

Experimento II - Depressão:

Neste estudo observamos perfis de resposta diferentes ao mesmo tratamento. A paciente que teve a maior melhora foi a que apresentava a menor pontuação na escala e sem sintomas psicóticos. Não houve melhora nos sintomas psicóticos, mas a diminuição contínua da pontuação de todas as pacientes ao longo do estudo pode sugerir que maior número de sessões, com o prolongamento do tratamento leve a melhora mais significativa do respectivo quadro clínico.

A EMTr sendo utilizada como forma terapêutica nesta doença é um procedimento novo, principalmente em nosso país, com poucos estudos realizados. Nosso grupo foi primeiro a publicar estudos clínicos com a EMTr de forma terapêutica para a depressão realizados dentro de uma universidade no nosso país (Brasil-Neto *et al*, 2003).

O estudo atual sugere que A EMTr de baixa frequência, com o presente protocolo, aplicado duas vezes por semana, é um tratamento eficaz para a depressão.

Experimento III - Hemiplegia:

Nossos resultados mostraram um aumento do limiar motor no hemisfério sadio dos pacientes comparativamente ao hemisfério não-dominante dos voluntários normais, ao contrário da nossa expectativa inicial e corroborando os achados de Netz (Netz *et al*, 1997). Poderia ser questionado se não haveria uma diferença fisiológica entre o limiar motor do hemisfério dominante e do não-dominante, mesmo em indivíduos normais; entretanto, como demonstrado por Civardi (Civardi *et al*, 2000) não há assimetria inter-hemisférica do limiar motor em indivíduos sadios.

Esse achado, associado à demonstração, bem documentada, de que a redução terapêutica do limiar motor do hemisfério sadio leva à melhora da função no lado hemiparético (Fregni *et al*, 2005 e Marcolin *et al*, 2004.) sugere que essa redução da excitabilidade do hemisfério sadio, traduzida no aumento do limiar à EM, possa ser benéfica ao paciente e, portanto, fisiológica.

O mecanismo responsável por essa baixa excitabilidade compensatória do hemisfério sadio não está claro, mas podemos hipotetizar que seja secundário a uma redução da interação inter-hemisférica através do corpo caloso. Seria interessante estudar essa hipótese com métodos eletrofisiológicos, funcionais (ressonância magnética funcional) e bioquímicos (níveis de neuro-transmissores atuantes).

Nossos resultados mostraram, ainda, do ponto de vista de *performance* motora, um déficit importante do membro “sadio” dos pacientes, com uma diferença estatisticamente significativa no número de pinos encaixados ao *Purdue Pegboard Test*. Esse achado é ainda mais significativo considerando-se que os voluntários normais utilizaram o membro superior não-dominante no teste. Nesse aspecto, o nosso estudo corrobora, portanto, os dados obtidos por Desrosiers (Desrosiers *et al*, 1996).

Qual seria a relação entre o aumento do limiar motor e a redução de destreza manual no hemisfério “sadio”? Podemos postular que haja uma dificuldade na execução dos movimentos exatamente por um aumento da necessidade de somação espacial e temporal de atividade neuronal no córtex motor para a sua plena ativação, o que seria traduzido por um limiar motor aumentado. Se isso for verdade, seria interessante realizar estudos da destreza manual do lado “são” antes e depois dos tratamentos à base de EMT propostos por Fregni (Fregni *et al*, 2005). Não é descabido imaginar que a melhora da função do lado parético se faça acompanhar, nesses casos, de uma deterioração da função do lado “são”, já que o limiar motor do hemisfério sadio se eleva ainda mais após sessões de EMTr de baixa frequência.

CONCLUSÕES:

A análise dos dados apresentados nestes trabalhos permite tirar as seguintes conclusões:

- A EMTr pode temporariamente melhorar a epilepsia de difícil controle;
- A EMTr é um método não invasivo, que pode ser uma alternativa de tratamento juntamente com um tratamento medicamentoso anti-depressivo
- O lado “são” dos pacientes hemiparéticos na verdade apresenta um déficit significativo de motricidade; esse fato está associado a um limiar de excitabilidade aumentado do córtex motor do hemisfério sadio à EMT.
- A inter-relação entre limiar motor aumentado do córtex motor sadio e o déficit motor ipsilateral ao AVE deve ser melhor estudada, inclusive para o planejamento de futuras terapêuticas visando atuação sobre a fisiologia do hemisfério sadio para melhoria da hemiparesia, como proposto por Fregni (Fregni *et al*, 2005).
- Finalmente, a EMT constitui-se numa promissora ferramenta, a ser utilizada num futuro próximo, em conjunto com outras técnicas de Fisioterapia, em pacientes neurológicos e até mesmo psiquiátricos.
- Quanto às nossas hipóteses experimentais, confirmamos que a EMTr de baixa frequência , aplicada em sessões de tratamento, é capaz de produzir redução de sintomas atribuíveis a estados de hiperexcitabilidade cortical (crises epiléticas, por exemplo); a medida do limiar motor também mostrou-se de fácil execução e tem potencial para utilização clínica; finalmente, contrariamente à nossa expectativa de excitabilidade aumentada do córtex motor sadio, confirmamos os achados de outro autor (Netz, 1997), que descreveu aumento do limiar motor à

estimulação magnética transcraniana no hemisfério cerebral sadio de pacientes com AVE.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA-FILHO, N., MARI, J.J., FRAN, J.F., FERNANDES, J.G., ANDREOLI, S.B., BUSNELLO, E.D. **Estudo multicêntrico em áreas urbanas brasileiras.** Revista Brasileira de Psiquiatria, v.14, p.93-104, 1992.

BARKER, A.T., JALINOUS, R., FREESTON, I.L. **Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex.** Lancet, v. 8437, p.1106-1107, 1985.

BARLOW, H., KONH, H., WALSH, E. **Visual sensations aroused by magnetic fields.** American Journal of Physiology, v. 148, p.372-377, 1947.

BEER, A.T. **Über das auftreten einer objective lichtempfindung in magnetischen feld.** Klinische Wochenschrift, v.15, p.108-109, 1902.

BERARDELLI, A., INGHILLERI, M., ROTHWELL, J.C., ROMEO, S., CURRA, A., GILIO, F., MODUGNO, N., MENFREDI, M. **Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man.** Experimental Brain Research. v.122(1), p.79-84, 1998.

BERTOLUCCI, P. H., BRUCKI, S. M., CAMPACCI, S.R., JULIANO, Y. **The mini-mental state examination in a general population: impact of educational status.** Arquivos Neuropsiquiaticas., v. 52(1), p. 1-7, 1994

BICKFORD, R. and FREMMING, B. **Neuronal stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man.** Digest of the Sixth International Conference on Medical Electronics and Biological Engineering., Tokyo, p. 121, 1965.

BOECHAT-BARROS, R. **Estimulação magnética transcraniana: uso terapêutico na depressão.** Tese de Doutorado, Universidade de Brasília, 2004.

BOHANNON, R. W., SMITH, M. B. **Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity.** Physical Therapy, v. 67(2), p. 206-207, 1987.

BRASIL-NETO, J. P. **Estudos de fisiologia e plasticidade do córtex motor humano com a técnica de estimulação magnética transcraniana.** Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1996.

BRASIL-NETO, J. P., BOECHAT-BARROS, R., MOTA-SILVEIRA, D.A. **O uso da estimulação magnética transcraniana de baixa frequência no tratamento da depressão no Hospital Universitário de Brasília: achados preliminares.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v.61, p.8386,2003.

BRASIL-NETO, J. P., ARAUJO, D. P., TEIXEIRA, W.A., ARAUJO V.P., BOECHAT, BARROS, R. **Experimental therapy of epilepsy with transcranial magnetic stimulation -lack of additional benefit with prolonged treatment.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v.62, p.21-25,2004.

BURT, K., LISANBY, S.H., SACKEIM, H.A. **Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis.** The International Journal of Neuropsychopharmacology, v.5, p.73-103,2002.

CHEN, R., CLASSEN, J., GERLOFF, C., CELNIK, P., WASSERMANN, E.M., HALLETT, M., COHEN, L.G. **Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation.** Neurology, v.48(5), p.1398-1403, 1997.

CIVARDI, C., CAVALLI, A., NALDI, P., VARRASI, C., R. CANTELLO. **Hemispheric asymmetries of cortico-cortical connections in human hand motor areas.** Clinical Neurophysiology, 111 , 624-629, 2000.

D'ARSONVAL, M. A. **Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes frequences.** Comptes Rendues de la Societé Biologique, Paris,1896.

DESROSIERS, J., BOURBONNAIS, D., BRAVO, G., ROY, P.M., GUAY, M. **Performance of the unaffected upper extremity of elderly stroke patients.** Stroke, v. 27(9), p. 1564-1570, 1996.

DESROSIERS, J., HEBERT, R., BRAVO, G., DUTIL, E. **The Purdue Pegboard Test: normative data for people aged 60 and over.** Disability and Rehabilitation, v. 17(5), p. 217-224, 1995.

DUNLAP, K. **Visual sensations from the alternating magnetic field.** Science, v.33, p.68-71,1911.

FEINSOD, M.,KREININ, B.,CHISTYACOV, A.,KLEIN, E. **Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with a major depression and schizophrenia.** Depression and Anxiety, v.7, p.65-68, 1998.

FREGNI, F., PASCUAL-LEONE, A., VALENTE, K . **Uma janela terapêutica para a estimulação magnética transcraniana na epilepsia refratária.** Journal Epilepsy Clinical Neurophysiology, v. 11(4), p.177-181, 2005.

FREGNI, F., MARCOLIN, M.A. **O uso da estimulação cerebral na terapêutica dos transtornos psiquiátricos: o papel da estimulação magnética transcraniana na prática clínica.** Revista de Psiquiatria Clinica, v. 31(5), p.221-230, 2004.

FUGL-MEYER, A. R., JAASKO, L., LEYMAN, I., OLSSON, S., STEGLIND, S. **The poststroke hemiplegic patient. 1. A method for evaluation of physical performance.** Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine, v. 7(1), p.13-31, 1975.

GEORGE, M. S., WASSERMANN, E.M., WILLIAMS, W.A. **Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression.** Neuroreport, v.6, p.1853-1856, 1995.

GREENBERG, B. D., GEORGE, M.S., MARTIN, J.D., BENJAMIN, J., SCHLAPFER, T.E., ALTEMUS, M., WASSERMANN, E.M., POST R.M., MURPHY D.L. **Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study.** American Journal Psychiatry, v.154, p.867-869, 1997.

GRISARU, N., AMIR, M., COHEN, H., KAPLAN, Z. **Effects of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study.** Biological Psychiatry, v.44(1), p.52-55, 1998.

GRISARU, N., CHUDAKOV, B., YAROSLAVSKY, Y., BELMAKER, R. H. **TMS in mania: a controlled study.** American Journal Psychiatry , v.155(11), p.1608-1610, 1998.

GRUNHAUS, L.,SCHREIBER, S., DOLBERG, O.T., POLAK, D.,
DANNON, P.N. **A randomized controlled comparison of
electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic
stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression.**
Biological Psychiatry, v.53, p.324-332, 2003.

HAMILTON, M. **A rating scale for depression.** Journal Neurological
Neurosurg Psychiatry, v.23, p.56-62, 1960.

HOFFMAN, R. E., BOUTROS, N.N., BERMAN, R.M., ROESSLER, E.,
BELGER, A., KRYSTAL, J.H., CHARNEY, D.S. **Transcranial magnetic
stimulation of left temporal cortex in three patients reporting
hallucinated "voices".** Biological Psychiatry, v.46(1), p.130-132, 1999.

HOFICH, G., KASPER, S., HUFNAGEL, A., ROBMANN, S., MOLLER,
H. J. **Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of
drug-resistant major depression-a report of two cases.** Human
Psychopharmacology v. 8: p. 361-365, 1995.

KARP, B.I.,WASSERMANN, E.M., PORTER, S., HALLETT, M.
Transcranial magnetic stimulation acutely decreases motor tics.
Neurology , v.48, p.A 397, 1997.

KECK, M.E. **RTMS as a treatment strategy in psychiatric disorders - neurobiological concepts. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation -Proceedings of the Second International Magnetic Stimulation (TMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Symposium, Gottingen, Germany, p. 100-116, 2003.**

KOLBINGER, H., HOFLICH, G., HUFNAGEL, A., M OLLER, H. J., KASPER, S. **Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression -a pilot study. Human Psychopharmacology , v.10, p.305-310, 1995.**

KOLIN, A., BRILL, N., BRONBERG, P. **Stimulation of irritable tissues by means of an alternating magnetic field. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, v.102, p.251-253, 1959.**

MACNAMARA, B., RAY, J.L., ARTHURS, O. J., BONIFACE, S. **Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. Psychological Medicine , v.31(7), p.1141-1146, 2001.**

MANSUR, C.G., FREGNI, F., BOGGIO, P. S., RIBERTO, M, GALLUCINETO, J., SANTOS, C.M., WAGNER, T., RIGONATTI, S.P., MARCOLIN, M.A., PASCUAL-LEONE, A. **A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. Neurology, v. 64(10), p.1802-1804, 2005.**

MAEDA, F., KEENAN, J. P., TORMOS, J.M., TOPKA, H., PASCUAL-LEONE, A. **Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation.** Clinical Neurophysiology. , v.111(5), p.800-8005, 2000 a.

____. **Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability.** Experimental Brain Research. , v.133(4), p.425-430, 2000 b.

MAGNUSSON, C., STEVENS, H. **Visual sensations caused by changes in the strength of a magnetic field.** American Journal of Physiology, v.29, p.124-136, 1911.

____. **Visual sensations created by a magnetic field.** Philosophical Magazine, v.28, p.188-207, 1914.

MARTIN, P. I., NAESER, M. A., THEORET, H., TORMOS, J.M., NICHOLAS, M., KURLAND, J., FREGNI, F., SEEKINS, H., DORON, K., PASCUAL-LEONE, A. **Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia.** Seminars Speech Language, v.25(2), p.181-191, 2004.

MENKES, D. L., BODNAR, P., BALLESTEROS, R.A., SWENSON, M.R. **Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SFr-TMS) is an effective treatment for depression: a case-**

control pilot study of safety and efficacy. Journal of Neurology. Neurosurg Psychiatry, v.67, p.113-115, 1999.

MILLS, K. R. Magnetic stimulation of the human nervous system., 1 ed. New York: Oxford University Press; 1999.

MOTA-SILVEIRA, D.A. Estimulação magnética transcraniana repetitiva em epiléticos: uma nova possibilidade terapêutica. Dissertação de Mestrado, Universidade de Brasília, 2002.

MURASE, M., DUQUE, J., MAZZOCCHIO, R., COHEN, L. G. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. Annals of Neurology , v.55, p.400-409, 2004.

NAHAS, Z., KOZEL, F.A., LI, X., ANDERSON, B. GEORGE, M.S. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. Bipolar disorders. , v.5(1), p.40-47, 2003.

NETZ, J., LAMMERS, T., HOMBERG, V. Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke. Brain , v. 120, p. 1579-1586, 1997.

OLDFIELD RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh handedness Inventory. Neuropsychologia, 1971; 9: 97 – 118.

PADBERG, F., GOLDSTEIN-M ULLER, B., ZWANZGER, P., M ULLER, H. **Prefrontal cortex stimulation as antidepressant treatment: mode of action and clinical effectiveness of rTMS. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation - Proceedings of the Second International Magnetic Stimulation (TMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Symposium, Gottingen, Germany, p. 406-423, 2003.**

PASCUAL-LEONE, A., VALLS-SOLLÉ, J., BRASIL-NETO, J.P., COHEN, L.G., HALLETT, M. **Seizure induction and transcranial magnetic stimulation. Lancet, v.399(8799), p.997, 1992.**

____. **Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. Neurology , v.44(5), p.884-891, 1994.**

PASCUAL-LEONE, A., RUBIO, B., PALLARDO, F., CATAL A, M.D. **Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. Lancet , v.347, p.233-237, 1996.**

PASCUAL-LEONE, A., TORMOS, J. M., KEENAN, J., TARAZONA, F., CANETE, C., CATALA, M.D. **Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. Journal of Clinical**

of Neurophysiology. , v.15(4), p.333-343, 1998.

POTSCHKA, H., THUN-BATTERSBY, S., LOSCHER, W. **Effect of low - intensity 50-Hz magnetic fields on Kindling acquisition and fully kindled seizures in rats.** Brain Research, v.809, p.269-276, 1998.

ROMERO, J. R., ANSCHEL, D., SPARING, R., GANGITANO, M., PASCUAL-LEONE, A. **Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex.** Clinical. Neurophysiology , v.113(1), p.101-107, 2002.

ROSA, M. A. **Estimulação magnética transcraniana de repetição: comparação da eficácia com a eletroconvulsoterapia.** Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 2003.

SHIMIZU, T., HOSAKI, A., HINO, T., SATO, M., KOMORI, T., HIRAI, S., ROSSINI, P.M. **Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke.** Brain , v.125, p.1896-1907, 2002.

SIEBNER, H. R., AUER, C., PASCUAL-LEONE, A., BAUMANN, A. O. C., CONRAD, B. **Low-frequency repetitive magnetic stimulation of the motor cortex reduces increased writing pressure in writer's cramp.** Electroencephalography and Clinical Neurophysiology , v.103 (1), p.10, 1997.

SPEER, A. M., KIMBRELL, T.A., WASSERMANN, E.M., REPELLA, J., WILLIS, M. W., HERSCOVITCH, P., POST, R.M. **Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients.** *Biological Psychiatry* , v.48, p.1133-1141, 2000.

TEIXEIRA, L, A., PAROLI, R. **Assimetrias Laterais em Ações Motoras: Preferência Versus Desempenho.** *Motriz*, jun. 2000, vol. 6, n. 1, p 1-8.

TERGAU, F., NAUMANN, U.,PAULUS, W.,STEINHOFF, B.J. **Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy.** *Lancet*, v.353, p.2209, 1999.

THOMPSON, S.P. **A physiological effect of an alternatig magnetic field.** *Proceedings of The Royal Society of London*, v.82, p.396-399,1910.

WALSH, P. **Magnetic stimulation in the human retina.** *Federation Proceedings* , v.5, p.109-110,1946.

ZIEMANN, U. **Intracortical inhibition and facilitation in the conventional paired TMS paradigm.** *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* , v.51, p.127-136,1999.

APENDICE 1
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UNB
LABORATÓRIO DE NEUROCIÊNCIAS E COMPORTAMENTO
RESPONSÁVEIS: Prof. Dr. Joaquim Pereira Brasil-Neto
Doutoranda Doralúcia Pedrosa de Araújo

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está convidado (a) a participar de uma pesquisa intitulada “AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO CORTICAL NA EPILEPSIA”. Durante a realização da pesquisa, você será submetido a um questionário, onde você dirá quantas crises tem durante o dia, qual o medicamento que você usa e receberá uma agenda de crises, onde será anotado o número médio de crises durante (NMDC) três meses antes do tratamento, três meses durante o tratamento e três meses após o tratamento. Você submeterá à aplicação de estimulação magnética transcraniana repetitiva. A técnica consiste na colocação de uma bobina magnética em contato com o couro cabeludo, apenas tocando o mesmo. Essa bobina é ligada a um aparelho, denominado estimulador magnético, que gera um campo magnético na bobina, atravessando o crânio, indo estimular o cérebro. Usaremos estimulação magnética de baixa frequência, fundamentada em 17 anos de pesquisa, sendo o aparelho usado neste projeto um Dantec Maglite Magnetic Stimulator, o qual teve seu uso aprovado pela agência norte americana de saúde, FDA (Food and Drug Administration), em 1993, sob o registro: K931923.

Este procedimento é totalmente indolor, apenas se escuta um “click” a cada estimulação. Um discreto, e quase imperceptível, movimento involuntário da mão.

Você receberá duas sessões semanais em 12 semanas consecutivas, com 20 estímulos repetitivos 5 vezes com intervalo de 1 minuto entre as séries, a frequência da estimulação é de 0,3 hz com intensidade 5 % abaixo do limiar.

Todo o tratamento será realizado nas dependências do Laboratório de neurociências e Comportamento.

Você pode se retirar do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo, caso não queira mais participar.

Eu, _____, li, compreendi e concordo em participar da pesquisa descrita acima.

Brasília, ___ / ___ / ___.

Telefones para contato: 061 – 33072175

061 – 96247721

E-mail: doraft@unb.br

APÊNDICE 2
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UNB
LABORATÓRIO DE NEUROCIÊNCIAS E COMPORTAMENTO
RESPONSÁVEIS: Prof. Dr. Joaquim Pereira Brasil- Neto
Prof. Dr. Raphael Boechat Barros
Doutoranda Doralúcia Pedrosa de Araújo

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está convidado (a) a participar de uma pesquisa intitulada “AVALIAÇÃO DA MODULAÇÃO CORTICAL NA DEPRESSÃO”. Durante a realização da pesquisa, você será submetido à uma avaliação da Escala de Hamilton e submeterá à aplicação de estimulação magnética transcraniana repetitiva. A técnica consiste na colocação de uma bobina magnética em contato com o couro cabeludo, apenas tocando o mesmo. Essa bobina é ligada a um aparelho, denominado estimulador magnético, que gera um campo magnético na bobina, atravessando o crânio, indo estimular o cérebro. Usaremos estimulação magnética de baixa frequência, fundamentada em 17 anos de pesquisa, sendo o aparelho usado neste projeto um Dantec Maglite Magnetic Stimulator, o qual teve seu uso aprovado pela agência norte americana de saúde, FDA (Food and Drug Administration), em 1993, sob o registro: K931923.

Este procedimento é totalmente indolor, apenas se escuta um “click” a cada estimulação. Um discreto, e quase imperceptível, movimento involuntário da mão.

Você receberá 5 sessões semanais (de segunda-feira a sexta-feira), com duração de 7 minutos e 20 segundos cada, durante 2 semanas e responderá a um questionário 3 vezes neste período, sendo encaminhado em seguida ao retorno com o seu médico.

Todo o tratamento será realizado nas dependências do Laboratório de neurociências e Comportamento.

Durante todo o tratamento o paciente será acompanhado pelo psiquiatra Dr. Raphael Boechat Barros.

Você pode se retirar do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo, caso não queira mais participar.

Eu, _____, li, compreendi e concordo em participar da pesquisa descrita acima.

Brasília, ___/___/___.

Telefones para contato: 061 – 33072175

061 – 96247721

E-mail: doraft@unb.br

APÊNDICE 3
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
LABORATÓRIO DE NEUROCIÊNCIA E COMPORTAMENTO
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está convidado (a) participar de uma pesquisa intitulada “AVALIAÇÃO DA HABILIDADE MANUAL DA MÃO SADIÁ DO HEMIPLÉGICO E SUA RELAÇÃO COM O LIMAR MOTOR CORTICAL”. Durante a realização dos testes você deverá realizar uma tarefa que requer habilidade manual utilizando sua mão sadiá. O teste será feito com uma tábua onde devem ser encaixados pinos em seqüência durante 30 segundos. Após alguns minutos será realizada a estimulação magnética cerebral, que é um procedimento totalmente indolor e sem efeitos colaterais, exceto talvez uma leve dor de cabeça em pequena porcentagem das pessoas, onde será aferido o limiar motor do hemisfério sadio. A estimulação magnética já está em uso em todo o mundo desde 1985 e é realizada com aparelhos produzidos por tradicionais fábricas de equipamentos médicos.

Você pode se retirar do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo, caso não queira mais participar.

Eu, _____, li, compreendi e concordo em participar da pesquisa descrita acima.

Brasília, ____ / ____ / ____

Doutoranda responsável: Doralucia Pedrosa de Araújo

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Joaquim Pereira Brasil-NeTO

Telefones para contato: 061 – 33072175

061 – 96247721

Email: doraft@unb.br

APÊNDICE 4

PROTOCOLO USADO NA EPILEPSIA

IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____

Data de nascimento: _____ . Idade: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ .

H. D. A : _____

Classificação das crises: _____

Classificação sindrômica:

Medicação e doses:

Frequência das crises : (Cópia da agenda das crises) .

Intensidade aplicada: _____

Responsável: _____ .

Data de início: ____ / ____ / ____ .

APÊNDICE 5 -

DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO:

PACIENTE	IDADE	SEXO	DIAGNÓSTICO	TIPO DE CRISE
01 SLBS	32 a	Masc.	Esclerose Mesial Temporal Esquerda	Parciais complexas automotoras.
02 LAFC	19 a	Masc.	Epilepsia Extra Temporal Frontal	Tônicas assimétricas Tônica Focal
03 MOP	06 a	Fem.	Epilepsia extra-temporal peri rolândica	Clônicas hemifaciais a direita e Tônicas na área motora suplementar
04 RM	30 a	Masc.	Displasia Cortical Fronto-parietal Direita EPC.	Tônica de AMS, hipermotora, generalizada tônico - clônica e gelástica
05 OMA	49 a	Masc.	Encefalomalácia Têmporo-parieto-occipital direita.	Crises parciais complexas e tônico-clônicas generalizadas.

MEDICAÇÃO USADA PELOS PACIENTES:

Pacientes	Tempo de Evolução	Tratamento Cirúrgico	Medicação atual
01 SLBS	23 a	Não	Tegretol CR 400
02 LAFC	18 a	Não	Tegretol / Tapomax
03 MOP	05 a	Não	Tegretol CR 400
04 RM	21 a	Não	Lamictal/Edhanol
05 OM	30 a	Sim	Tegretol/Hidantal/Úrbanil

APÊNDICE 6: ESCORE. DE SINTOMAS

QUADRO 3: 1º paciente: SLBS.

Intensidade das crises	Antes	Durante	Depois
Escore	5	5	5
Sensação de bem estar	Antes		Depois
Escore	10	10	10
Aura	Antes	Durante	Depois
Escore	5	5	5
Sintomas associados	Antes	Durante	Depois
Dor de cabeça	Não	Não	Não
Tonturas	Não	Não	Não
Sensação de náuseas	Não	Não	Não

2º paciente :LAFC

Intensidade das crises	Antes	Durante	Depois
Escore	10	5	5
Sensação de bem estar	Antes		Depois
Escore	5	8	8
Aura	Antes	Durante	Depois
Escore	7	5	5
Sintomas associados	Antes	Durante	Depois
Dor de cabeça	Sim	Não	Não
Tonturas	Não	Não	Não
Sensação de náuseas	Não	Não	Não

3º paciente : MPO.

Intensidade das crises	Antes	Durante	Depois
Escore	9	7	7
Sensação de bem estar	Antes	Durante	Depois
Escore	9	7	7
Aura	Antes	Durante	Depois
Escore	9	7	7
Sintomas associados	Antes	Durante	Depois
Dor de cabeça	Não	Não	Não
Tonturas	Não	Não	Não
Sensação de náuseas	Não	Não	Não

4º Paciente RM.

Intensidade das crises	Antes	Durante	Depois
Escore	6	3	7
Sensação de bem estar	Antes	Durante	Depois
Escore	5	10	5
Aura	Antes	Durante	Depois
Escore			
Sintomas associados	Antes	Durante	Depois
Dor de cabeça	Não	Sim	Não
Tonturas	Não	Não	Não
Sensação de náuseas	Não	Não	Não

5º Paciente : OM.

Intensidade das crises	Antes	Durante	Depois
Escore	5	4	5
Sensação de bem estar	Antes	Durante	Depois
Escore	5	5	5
Aura	Antes	Durante	Depois
Escore	10	10	10
Sintomas associados	Antes	Durante	Depois
Dor de cabeça	Não	Não	Não
Tonturas	Não	Não	Não
Sensação de náuseas	Não	Não	Não

ANEXO 1 – ESCALA MODIFICADA DE ASHWORTH

PARA GRADUAÇÃO DA ESPASTICIDADE

TABELA 1 – ESCALA MODIFICADA DE ASHWORTH

<i>GRAUS</i>	<i>DESCRIÇÃO</i>
0	Nenhum aumento de tônus
1	Leve aumento no tônus muscular manifestado por contração e relaxamento ou mínima resistência ao final da amplitude de movimento (ADM) quando a(s) parte(s) afetada(s) é(são) movimentada(s) em flexão ou extensão.
2	Aumento marcado no tônus muscular na ADM, mas parte(s) afetada(s) movimenta-se facilmente.
3	Considerável aumento no tônus muscular, dificuldade no movimento passivo.
4	Parte(s) afetada(s) rígidas em flexão ou extensão.
1 +	Leve aumento no tônus muscular, Manifestado por uma contração por seguida por

ANEXO 2 – PROTOCOLO DE DESEMPENHO FÍSICO DE FUGL-MEYER

TABELA – Teste para avaliação da função motora

	(A) OMBRO/COTOVELO/ANTEBRAÇO	
I	Atividade Reflexa	flexores
		Extensores
II	(a) Ombro	Retração
		Elevação
		Abdução
		Rotação externa
	Cotovelo	Flexão
	Antebraço	Supinação
	(b) Ombro	Adução/rotação interna
	Cotovelo	Extensão
	Antebraço	Pronação
III	Mão na espinha lombar	
	Ombro	Flexão 0° - 90°
	Cotovelo 90°	Pronação/supinação
IV	Ombro	Abdução 0° - 90°
		Flexão 90° - 180°
	Cotovelo 0°	Pronação/supinação
V	Atividade reflexa normal	
	(B) PUNHO	
	Cotovelo 90° punho estabilizado	
	Cotovelo 90° punho flexão/extensão	
	Cotovelo 0° punho estabilizado	
	Cotovelo 0° punho flexão/extensa	
	Circundução	
	(C) MÃO	
	Dedos em flexão em massa	
	Dedos em extensão em massa	
	preensão A	
	preensão B	
	preensão C	
	Preensão D	
	Preensão E	
	(D) COORDENAÇÃO/VELOCIDADE	
	Tremor	
	Dismetria	
	Tempo	
	(E) SENSACÃO	
	(a) tato superficial	Braço palma da mão
	(b) posição segmentar	Ombro Cotovelo Punho Polegar

DESCRIÇÃO:

Extremidade Superior

(A) OMBRO/COTOVELO/ANTEBRAÇO

I - ATIVIDADE REFLEXA (VALOR MÁXIMO 4 PONTOS)

Bíceps e/ou Flexores dos dedos () Tríceps ().

0 = Nenhuma atividade reflexa presente / 2= Atividade reflexa pode ser observada.

II – MOVIMENTOS OMBRO (VALOR MÁXIMO 18 PONTOS)

(a) Ombro

Elevação do ombro ()

Retração do ombro ()

Addução /90° ()

Rotação externa ()

Flexão do cotovelo ()

Supinação do antebraço ().

(b) Ombro

Adução do ombro/rotação interna ()

Extensão do cotovelo ()

Pronação do antebraço ()

0 = Não pode ser realizado / 1 = Parcialmente realizado / 2 = realizada completamente.

III – MÃO À COLUNA LOMBAR (VALOR MÁXIMO 06 PONTOS)

0 = Nenhuma ação específica realizada

1 = A mão ultrapassa a espinha ilíaca antero-superior

2= Ação realizada completamente.

(a) Flexão do ombro de 0° a 90° ()

0 = O braço é imediatamente abduzido ou ocorre flexão do cotovelo no início do movimento.

1= A abdução ou flexão do ombro ocorre na fase tardia do movimento.

2= Ação realizada.

(b) Pronação/Supinação antebraço com cotovelo em 90° e o Ombro em 0°

() Ativamente posicionado.

0 = Posição correta do ombro e cotovelo não pode ser atingida, e/ou pronação ou supinação não pode ser realizada totalmente.

1= A pronação ou supinação ativa pode ser realizada com uma amplitude limitada de movimento, e em algum momento o ombro e o cotovelo são corretamente posicionados.

2= Pronação e supinação completa com correta posição do cotovelo e ombro.

IV – OMBRO/COTOVELO (valor máximo de 06 pontos)

(a) Abdução do ombro até 90°, cotovelo em 0°, Antebraço em pronação ()

0 = Ocorre flexão inicial do cotovelo, ou um desvio em pronação do antebraço.

1= O movimento pode ser realizado parcialmente, ou se durante o movimento o cotovelo é flexionado ou o antebraço não pode ser conservado em pronação.

2= Realizado completamente.

(b) Flexão do ombro de 90° - 180°, cotovelo em 0° e antebraço em posição média ().

0= Ocorre flexão do cotovelo ou abdução do ombro no início do movimento.

1= Flexão do cotovelo ou abdução do ombro ocorre durante a flexão do ombro.

2= Realizado completamente.

(c) Pronação/supinação do antebraço, cotovelo a 0°, ombro pode estar em flexão entre 30° e 90° ().

0= Pronação e supinação não pode ser realizada no todo, ou a posição do cotovelo e ombro não pode ser atingida.

1= Cotovelo e ombro podem ser posicionados corretamente, e a pronação e supinação realizadas em uma amplitude limitada.

2= Realizada completamente.

V – Atividade reflexa Normal (valor máximo de 02 pontos)

Bíceps, flexores dos dedos e tríceps (). Este estágio, que pode atingir 2 pontos, é incluído apenas se o paciente teve pontuação 6 no item IV.

0= 2 a 3 reflexos fásicos são marcadamente hiperativos.

1= um reflexo marcadamente hiperativo, ou 2 reflexos estão vivos.

2= não mais que um reflexo está vivo, e nenhum está hiperativo.

(B) PUNHO (valor máximo 10 pontos)

(a) Controle do punho

Estabilizar cotovelo em 90° e o ombro em 0° () Pode auxiliar posicionado.

0= Paciente não pode dorsifletir o punho até 15°

1= Dorsiflexão é realizada, mas nenhuma resistência é aplicada.

2= Posição pode ser mantida com alguma resistência (leve).

(b) Flexão/extensão máxima, cotovelo em 90°, ombro em 0° () Testar primeiro passivamente.

0= Movimentos voluntários não ocorrem.

1= Não pode mover o punho através de toda a amplitude de movimento.

2= Movimentação ativa completa.

(c) Estabilizar cotovelo e ombro a 0°- pontuação igual ao item anterior.

(d) Flexão/extensão, cotovelo e ombro a 0°. pontuação igual ao item b.

(e) Circundução

0= Não pode ser realizado.

1= Circundução incompleta ou movimentos de empurrar.

2= Movimento completo, com exatidão.

(C) MÃO (pode dar suporte no cotovelo em 90° - nenhum no punho) (valor máximo 14 pontos)

(a) Flexão em massa dos dedos () comparar com a mão não afetada

0= Nenhuma flexão ocorre.

1= Alguma flexão, mas com amplitude incompleta.

2= Flexão ativa completa 9 comparada com a mão afetada)

(b) Extensão em massa dos dedos ()

0= Não ocorre extensão.

1= O paciente pode liberar ativamente a flexão em massa.

2= Extensão ativa completa.

(b) Preensão a: Articulação MF estendidas, IFP e IFD fletidas; preensão é testada contra resistência ().

0= A posição requerida não pode ser adquirida.

1= Preensão é fraca.

2= A preensão pode ser mantida contra relativa resistência.

(c) **Preensão b:** Paciente é instruído a aduzir o polegar totalmente, até 0° ().

0= Função não pode ser realizada

1= O pedaço de papel interposto entre o polegar e indicador pode ser retirado através de um puxão, mas contra pequena resistência

2= O papel é firmemente seguro contra um puxão.

(d) **Preensão c:** Paciente pressiona uma lata pequena, com a superfície volar do primeiro dedo contra a do segundo ().

A pontuação é semelhante ao item da preensão nº 2.

(e) **Preensão e:** Uma preensão esférica; o paciente pressiona uma bola de tênis

A pontuação é semelhante ao dos itens de preensão nºs 2,3 e 4.

(D) COORDENAÇÃO/VELOCIDADE (valor máximo 06 pontos)

(a) **Tocar a ponta do indicador em seu nariz, com os olhos fechados, 5 vezes tão rápido quanto possa.**

1. TREMOR

0= Tremor marcado

1= Leve tremor ou sistemático.

2= Nenhum tremor. ()

DISMETRIA

0= Pronunciada ou sistemática dismetria.

1= Leve ou sistemática dismetria.

2= Sem dismetria.

2.VELOCIDADE – COMPARADA COM O LADO NÃO AFETADO ()

0= > 5 segundos no lado afetado.

1= 2_5 segundos mais lento no lado afetado.

2= < 2 segundos de diferença.

TOTAL 66 pontos.

(E) SENSIBILIDADE (valor máximo de 12 pontos)

(a) **TATO SUPERFICIAL** Membro Superior ()

Palma da mão ()

0= Anestesia

1= Hipoestesia / disestesia

2= Normal

(b) **POSIÇÃO SEGMENTAR – olhos fechados**

(c)

Ombro () Cotovelo () Punho () Polegar ().

0= Nenhuma resposta correta (ausência de sensação)

1= ¾ das respostas são corretas, mas há diferença considerável com o lado não afetado.

2= Todas as respostas são corretas.

TOTAL máximo 78 pontos.

Mini Mental State Examination (MMSE)

1. Orientação (1 ponto por cada resposta correcta)

Em que ano estamos? _____
Em que mês estamos? _____
Em que dia do mês estamos? _____
Em que dia da semana estamos? _____
Em que estação do ano estamos? _____

Nota: _____

Em que país estamos? _____
Em que distrito vive? _____
Em que terra vive? _____
Em que casa estamos? _____
Em que andar estamos? _____

Nota: _____

2. Retenção (contar 1 ponto por cada palavra correctamente repetida)

"Vou dizer três palavras; queria que as repetisse, mas só depois de eu as dizer todas; procure ficar a sabê-las de cor".

Pêra _____
Gato _____
Bola _____

Nota: _____

3. Atenção e Cálculo (1 ponto por cada resposta correcta. Se der uma errada mas depois continuar a subtrair bem, consideram-se as seguintes como correctas. Parar ao fim de 5 respostas)

"Agora peço-lhe que me diga quantos são 30 menos 3 e depois ao número encontrado volta a tirar 3 e repete assim até eu lhe dizer para parar".

27_24_21_18_15_

Nota: _____

4. Evocação (1 ponto por cada resposta correcta.)

"Veja se consegue dizer as três palavras que pedi há pouco para decorar".

Pêra _____
Gato _____
Bola _____

Nota: _____

5. Linguagem (1 ponto por cada resposta correcta)

a. "Como se chama isto? Mostrar os objectos:

Relógio _____
Lápis _____

Nota: _____

b. "Repita a frase que eu vou dizer: O RATO ROEU A ROLHA"

Nota: _____

c. "Quando eu lhe der esta folha de papel, pegue nela com a mão direita, dobre-a ao meio e ponha sobre a mesa"; dar a folha segurando com as duas mãos.

Pega com a mão direita _____

Dobra ao meio _____

Coloca onde deve _____

Nota: _____

d. "Leia o que está neste cartão e faça o que lá diz". Mostrar um cartão com a frase bem legível, "FECHE OS OLHOS"; sendo analfabeto lê-se a frase.

Fechou os olhos _____

Nota: _____

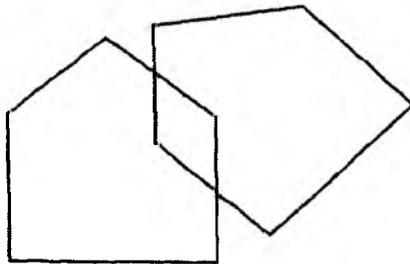
e. "Escreva uma frase inteira aqui". Deve ter sujeito e verbo e fazer sentido; os erros gramaticais não prejudicam a pontuação.

Frase: _____

Nota: _____

6. Habilidade Construtiva (1 ponto pela cópia correcta.)

Deve copiar um desenho. Dois pentágonos parcialmente sobrepostos; cada um deve ficar com 5 lados, dois dos quais intersectados. Não valorizar tremor ou rotação.



Cópia: _____

Nota: _____

TOTAL(Máximo 30 pontos): _____

Considera-se com defeito coanitivo:

- analfabetos \leq 15 pontos
- 1 a 11 anos de escolaridade \leq 22
- com escolaridade superior a 11 anos \leq 27

ANEXO 4 – Inventário de Dominância Manual de Edimburgo (Oldfield, 1971)

Por favor, indique sua preferência no uso das mãos nas seguintes atividades pela colocação do sinal + na coluna apropriada. Onde a preferência é tão forte que você nunca usaria a outra mão a menos que fosse forçado a usá-la, coloque ++. Se em algum caso a mão utilizada é realmente indiferente coloque + em ambas as colunas. Algumas das atividades requerem ambas as mãos. Nestes casos a parte da tarefa, ou do objeto, para qual a preferência manual é desejada é indicada entre parênteses.

Por favor, tente responder a todas as questões, e somente deixe em branco se você não tiver qualquer experiência com o objeto ou tarefa.

		Esquerda	Direita
1	Escrever		
2	Desenhar		
3	Arremassar		
4	Uso de tesouras		
5	Escovar dentes		
6	Uso de faca (sem garfo)		
7	Uso de colher		
8	Uso de vassoura (mão superior)		
9	Acender fósforo (mão do fósforo)		
10	Abrir uma caixa (mão da tampa)		

ANEXO 5: Escore do “Purdue Pegboard Test”

Registro de Sujeitos

GRUPO: CONTROLE (Grupo sadio)

Nome: _____
Idade: _____ Data: ____/____/____.

Mão Não dominante: Direita () ou Esquerda ()

	1ª T	2ª T	3ª T	Média
Mão direita				
Mão esquerda				

GRUPO : Hemiplégicos/hemiparéticos

Nome: _____ Idade: _____

Mão dominante: Direita () ou Esquerda ()

Tempo de pós-AVE _____ Hemiplegia D () E ()

Hemiparesia D () E ()

Mão Sadia	1ª T	2ª T	3ª T	Média
Mão direita				
Mão esquerda				

Escala de Hamilton – 17 itens

1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

0. Ausente.

1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.

2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.

3. Comunica os sentimentos não com palavras. isto é. com a expressão facial. a postura. a voz e a tendência ao choro.

4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

2. SENTIMENTOS DE CULPA

0. Ausente

1. Auto-recriminação: sente que decepcionou os outros.

2. Idéias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más ações.

3. A doença atual é um castigo.

4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3. SUICÍDIO

0. Ausente.

1. Sente que a vida não vale a pena.

2. Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.

3. Idéias ou gestos suicidas.

4. Tentativa de suicidio (qualquer tentativa séria. marcar 4).

4. INSÔNIA INICIAL

- 0. Sem dificuldades para conciliar o sono.
- 1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono. isto é, mais de meia hora.
- 2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

- 0. Sem dificuldades.
- 1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
- 2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto p/ urinar).

6. INSÔNIA TARDIA

- 0. Sem dificuldades.
- 1. Acorda de madrugada. mas volta a dormir
- 2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

7. TRABALHO E ATIVIDADES

- 0. Sem dificuldades.
- 1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.
- 2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
- 3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).

4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)

0. Pensamento e fala normais.

1. Leve retardo à entrevista.

2. Retardo óbvio à entrevista.

3. Entrevista difícil.

4. Estupor completo.

9. AGITAÇÃO

0. Nenhuma.

1. Inquietude.

2. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.

3. Mexe-se, não consegue sentar quieto.

4. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10. ANSIEDADE PSÍQUICA

0. Sem dificuldade.

1. Tensão e irritabilidade subjetivas.

2. Preocupação com trivialidades.

3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.

4. Medos expressos sem serem inquiridos.

11. ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;

Cardiovasculares: palpitações, cefaléia;

Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Frequência urinária; Sudorese

0. Ausente.

1. Leve: Sintomas menores relatados quando inquirido.

2. Moderada: Paciente descreve espontaneamente sintomas não incapacitantes.

3. Grave: Maior número e frequência que 2; acompanhado de estresse subjetivo que prejudica o funcionamento normal.

4. Incapacitante: Numerosos sintomas, persistentes ou incapacitantes na maior parte do tempo; ataques de pânico.

12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS

0. Nenhum

1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdômen.

2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

0. Nenhum

1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias.

Perda de energia e cansaço.

2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

14. SINTOMAS GENITAIS

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

- 0. Ausentes
- 1. Leves
- 2. Intensos

15. HIPOCONDRIA

- 0. Ausente
- 1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
- 2. Preocupação com a saúde
- 3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda.etc.
- 4. Idéias delirantes hipocondríacas.

16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)

A - Quando avaliada pela história clínica

- 0. Sem perda de peso.
- 1. Provável perda de peso associada à moléstia atual.
- 2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente)
- 3. Não avaliada.

B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

- 0. Menos de 0.5 Kg de perda por semana.
- 1. Mais de 0.5 Kg de perda por semana.
- 2. Mais de 1 Kg de perda por semana.
- 3. Não avaliada.

17. CONSCIÊNCIA

0. Reconhece que está deprimido e doente.
1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.
2. Nega estar doente.

O USO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA DE BAIXA FREQUÊNCIA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

Achados preliminares

Joaquim P. Brasil-Neto¹, Raphael Boechat-Barros², Doralúcia A. da Mota-Silveira³

RESUMO - O presente estudo relata o uso da estimulação magnética transcraniana de baixa frequência sobre o córtex pré-frontal direito em três pacientes com diagnóstico de episódio depressivo maior, de acordo com o DSM - IV. Houve melhora significativa em dois pacientes, com diminuição de mais de 50% na pontuação da escala de Hamilton - 17 itens. São feitas considerações acerca de possíveis indicações e limitações do seu uso clínico, bem como sugestões ao protocolo de uso desta técnica. Também são discutidos fatores socioeconômicos relacionados a esta terapia.

PALAVRAS-CHAVE: estimulação magnética transcraniana, baixa frequência, depressão.

The use of slow-frequency transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression at Brasília University Hospital: preliminary findings

ABSTRACT - This paper reports the use of slow frequency transcranial magnetic stimulation of the right prefrontal cortex in three patients with a diagnosis of major depressive episode according to the DSM-IV classification. There was a significant improvement in two patients, with a decrease of over 50% in the Hamilton Scale scores- 17 items. Possible indications and limitations of this therapeutic tool are discussed, as well as socio-economic aspects of this new treatment.

KEY WORDS: transcranial magnetic stimulation, slow frequency, depression.

A estimulação magnética transcraniana (EMT) foi introduzida por Barker et al. em 1985¹, mostrando-se útil para o estudo das vias motoras e o mapeamento topográfico não-invasivo do córtex motor humano²⁻⁴. A técnica utiliza um aparelho capaz de produzir um campo eletromagnético, usualmente da ordem de 2 tesla (40 000 vezes o campo magnético da terra e aproximadamente da mesma intensidade do campo magnético estático produzido por um aparelho de ressonância magnética), o qual é conduzido através de uma bobina que entra em contato com o couro cabeludo do indivíduo. Este campo eletromagnético atravessa o crânio estimulando uma área cortical próxima, através da indução de cargas

elétricas no parênquima cerebral (indução eletromagnética – lei de Faraday). A princípio trata-se de uma forma de estimulação elétrica sem eletrodos, não havendo necessidade de craniotomia. Utilizando-se bobina em forma de oito obtêm-se resultados que se relacionam bem com aqueles produzidos pela estimulação cortical elétrica direta.

Inicialmente utilizada na propedêutica com intuito de pesquisar alterações das vias motoras, a EMT passou a ser utilizada também como forma terapêutica em patologias como doença de Parkinson⁵ e epilepsia⁶ e, há cerca de 6 anos, foram iniciadas pesquisas no tratamento da depressão⁷, com grande variedade de resultados⁸.

Laboratório de Neurobiologia, Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade de Brasília (UNB), Brasília-DF, Brasil; ¹Neurologista, Doutor em Ciências pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Coordenador da Disciplina Neurofisiologia Médica da UNB; ²Psiquiatra, mestrando da Faculdade de Ciências da Saúde da UNB; ³Fisioterapeuta, mestranda da Faculdade de Ciências da Saúde da UNB.

Recebido 2 Maio 2002, recebido na forma final 17 Julho 2002. Aceito 7 Agosto 2002.

Dr. Joaquim P. Brasil-Neto - Laboratório de Neurologia, Departamento de Ciências Fisiológicas, ICC Sul, Módulo 8 - UNP - Asa Norte - 70910-900 Brasília DF - Brasil.

Em relação ao número de pulsos por unidade de tempo, existem dois tipos de EMT: baixa frequência = 1Hz e alta frequência > 1Hz, com efeitos diversos. O uso da estimulação magnética de alta frequência aumenta o fluxo sanguíneo cerebral na área, medido através de PET (positron emission tomography), com conseqüente aumento da atividade cerebral. A estimulação de baixa frequência, por outro lado, diminui a atividade cerebral⁹. Menkes et al.¹⁰ sugeriram que a depressão maior deve ser o resultado de uma diminuição da função do lobo frontal esquerdo em relação ao direito. Baseados nesta hipótese, propuseram o tratamento com a estimulação magnética transcraniana de baixa frequência sobre o córtex frontal direito, com intuito de diminuir a atividade naquela área. Atualmente, o córtex pré-frontal dorsolateral é o principal alvo dos estudos envolvendo a EMT no tratamento da depressão, que estaria ligada à regulação de conexão de regiões cerebrais (incluindo as regiões corticais pré-frontal, parietal, temporal e cíngulo, bem como partes do estriado, tálamo e hipotálamo)⁸.

O presente estudo descreve os resultados preliminares obtidos durante o projeto de implantação do uso da estimulação magnética transcraniana de baixa frequência como tratamento para depressão no Hospital Universitário de Brasília.

MÉTODO

Neste estudo utilizamos um aparelho Dantec[®] Maglite, o qual teve o seu uso aprovado pela agência de saúde norte americana FDA (Food and Drug Administration), em 1993, sob o registro – K931923. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/FS – da Faculdade de Ciências da Saúde da UNB, seguindo as diretrizes da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde /Minis-

tério da Saúde. Os pacientes, antes de participarem do estudo, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, em que estava descrito o mecanismo de ação da EMT, bem como os possíveis efeitos colaterais e contra-indicações.

Foram estudados três pacientes com diagnóstico de episódio depressivo maior segundo o DSM – IV (Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Americana de Psiquiatria)¹¹, considerados de difícil tratamento por seus psiquiatras clínicos, seja devido à não resposta ou à intolerância medicamentosa. As Pacientes 1 e 2 apresentavam sintomas psicóticos associados (Tabela 1) mas, por diferentes motivos, não estavam em uso de neurolépticos durante a pesquisa: a primeira, por estar em investigação clínica dos sintomas motores que apresentava, sendo posteriormente diagnosticada discinesia tardia devido ao uso prévio desta medicação; a segunda, por ter diagnóstico muito recente de sintomas psicóticos, não tendo ainda iniciado o uso de medicação específica. Nestas pacientes foi aplicada a escala Hamilton de 17 itens¹² em três momentos: T1 - antes da primeira aplicação, T2 - na metade do estudo e T3 - no final do mesmo, com o objetivo de quantificar uma possível melhora.

As medicações foram mantidas nas mesmas dosagens de antes do início do tratamento durante todo o protocolo da pesquisa, com o intuito de evitar viés de melhora ou piora clínica (Tabela 1).

Em cada paciente foram aplicadas 8 sessões de estimulação magnética transcraniana de baixa frequência – 0,5 Hz – sendo 2 por semana, cada uma com 5 séries de 20 estímulos com intervalo de 1 minuto entre cada série, aplicados sobre o córtex pré-frontal dorsolateral direito, 5 cm à frente do ponto ótimo para estimular o primeiro interosseo dorsal¹³.

Para se calcular a intensidade do estímulo usamos como referência o limiar motor, que é a intensidade mínima de estímulo capaz de produzir movimentos visíveis da musculatura da mão contralateral em pelo menos 3 de 5

Tabela 1. Pacientes estudados.

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Tempo de tratamento tratamento para depressão (meses)	Medicação em uso	Uso prévio de eletroconvulsoterapia	Comorbidades	Diagnóstico
1	54	F	24	Fluoxetina 20 mg/dia e diazepam 10 mg/dia	Não	Discinesia Tardia	Depressão com sintomas psicóticos
2	30	F	7	Paroxetina 30mg/dia e clonazepam 2,0 mg/dia	Não	Nega	Depressão com sintomas psicóticos
3	31	F	3	Venlafaxina 75 mg/dia	Não	Nega	Depressão

pulsos simples aplicados sobre o córtex motor. Este método de quantificação do limiar motor foi escolhido em vez da eletromiografia porque, na maioria dos serviços de psiquiatria, não existe eletroneuromiógrafo e a sua aquisição geraria custo igual ou superior ao do aparelho de EMT, além de aumentar a complexidade do procedimento. Não se pode excluir que exista alguma discrepância quanto ao local exato de estimulação dos nossos pacientes se comparados aos de Pascual-Leone et al.¹³, em virtude da utilização de critérios diferentes para a determinação do ponto ótimo da estimulação do primeiro interósseo dorsal e consequente limiar motor (critério clínico versus eletromiográfico). Entretanto, pequenos deslocamentos da bobina não afetam significativamente as características da estimulação magnética dado o caráter pouco focal da mesma, quando comparada à estimulação elétrica¹⁴. Como também relatado por Pascual-Leone et al.¹³, a estimulação na área descrita por sua técnica não estimula apenas a área 46 de Brodmann, mas também a área 9, indicando relativa falta de precisão. Neste estudo foram usados estímulos a 100% do limiar motor.

RESULTADOS

O limiar motor médio das Pacientes 1 e 2 foi 33,12% da potência máxima do aparelho, e da Paciente 3, 40%.

A Paciente 1 apresentava quadro de depressão psicótica grave (38 pontos), não se observando melhora significativa.

A Paciente 2 também apresentava sintomas psicóticos, igualmente classificada como grave (34 pontos). Se, por um lado, esta paciente teve melhora clínica que pode ser considerada significativa (diminuição de mais de 50% na pontuação de HAM-D), por outro lado sua pontuação ao final da pesquisa ainda configurava depressão leve.

A Paciente 3 não apresentava sintomas psicóticos e sua depressão era classificada como moderada (22 pontos). Apresentou grande melhora com o tratamento, terminando com 2 pontos.

DISCUSSÃO

Neste estudo observamos perfis de resposta diferentes ao mesmo tratamento. A paciente que teve a maior melhora foi a que apresentava a menor pontuação na escala e sem sintomas psicóticos. Chamou a atenção o fato de não haver melhora em nenhum dos sintomas psicóticos, inclusive alucinações auditivas, presentes em um dos pacientes, ao contrário do que demonstraram alguns estudos envolvendo pacientes com este sintoma^{15,16}. A diminuição contínua da pontuação de todos os pacientes ao longo do estudo pode sugerir que maior número de sessões, com o prolongamento do tratamento

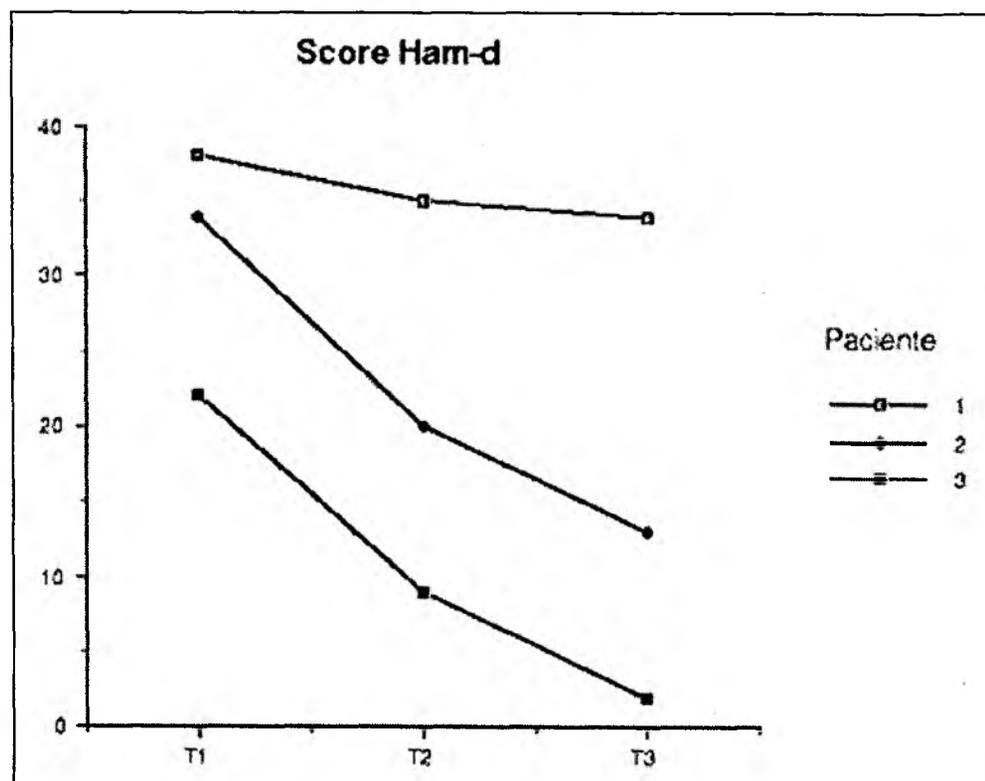


Fig 1. Evolução da pontuação na escala de Hamilton nos três pacientes; T1 - início do tratamento, T2 - metade do tratamento, T3 - final do tratamento. Paciente 1: T1 = 38 pts, T2 = 35 pts, T3 = 34 pts. Paciente 2: T1 = 34 pts, T2 = 20pts, T3 = 13pts. Paciente 3: T1 = 22 pts, T2 = 9 pts, T3 = 2 pts.

(mais do que quatro semanas) leve a melhora mais significativa do respectivo quadro clínico.

A estimulação magnética transcraniana de baixa frequência apresenta pelo menos duas grandes vantagens em relação à de alta frequência. A primeira é o fato de não haver nenhuma crise convulsiva relatada em decorrência do seu uso. Ao contrário, este tipo de estimulação tem sido estudado como forma de tratamento da epilepsia¹⁷. Com a estimulação de alta frequência, por outro lado, sabemos que existe potencial para desencadeamento de crises convulsivas, com alguns relatos publicados¹⁸.

A outra vantagem é o custo. A depressão é doença de alta prevalência, atingindo todas as classes sociais. Segundo previsões, é possível que em 2020 seja a segunda doença que mais causará perda de anos de vida produtiva, com incidência apenas menor que as doenças isquêmicas do coração¹⁹. Neste contexto, a estimulação magnética transcraniana surge como instrumento neuropsiquiátrico de grande utilidade para este século²⁰.

Sabemos da carência de recursos para os hospitais universitários e públicos no nosso país, com uma grande dificuldade para a aquisição de novos equipamentos. Sob esta ótica, é importante observar que o valor de um aparelho de estimulação magnética transcraniana de baixa frequência é bem menor do que o de alta, pois tal equipamento não necessita de sistema de refrigeração para a bobina.

Há, atualmente, grande variedade de protocolos utilizados nos trabalhos com estimulação magnética para o tratamento da depressão, em relação, principalmente, à frequência, porcentagem do limiar motor utilizado, número de sessões e número de pulsos. Este fato sugere que mais estudos são necessários para se chegar a um consenso quanto à metodologia ideal de aplicação deste tratamento.

O estudo atual sugere que, para o presente protocolo de EMT de baixa frequência, o número de sessões deve ser superior a oito, na maioria dos casos. Também levanta a questão de possível correlação entre depressão com sintomas psicóticos e falta de resposta significativa à EMT, o que deve ser objeto de estudos posteriores.

BIBLIOGRAFIA

1. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-1107.
2. Brasil-Neto JP, McShane LM, Fuhr P, Hallett M, Cohen LG. Topographic mapping of the human motor cortex with magnetic stimulation: factors affecting accuracy and reproductibility. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:9-16.
3. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:333-343.
4. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol* 1992;9:132-136.
5. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease: I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1994;44:884-891.
6. Chen R, Classen J, Gerloff C, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398-1403.
7. George MS, Wassermann EM, Williams WA. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport* 1995;6:1853-1856.
8. Wassermann E, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001; 192:1367-1377.
9. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;48:1133-1141.
10. Menkes DL, Bodnar P, Ballesteros RA, Swenson MR. Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SFr-TMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:113-115.
11. Kaplan H, Sadock B, Greeb J. *Compendio de psiquiatria ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. 7.Ed. Batista D. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997:493-544.
12. Moreno RA, Moreno DH. Escalas de avaliação para depressão de Hamilton (HAM-D) e Montgomery-Asberg (MADRS). In Gorenstain C, Andrade LHSG, Zuardi AW (eds). *Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos-Editorial, 2000:65-87.
13. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996;347:233-237.
14. Nilsson J, Panizza M, Roth BJ, et al. Determining the site of stimulation during magnetic stimulation of a peripheral nerve. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:253-264.
15. Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM, Lemberg T, Belmaker RH. Slow magnetic stimulation of cortex prefrontal in depression and schizophrenia. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;21:105-110.
16. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry* 1999;46:130-132.
17. Tassinari CA, Michelucci R, Forti A, et al. Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: usefulness and safety. *Neurology* 1990; 40:1132-1133.
18. 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. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16.
19. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-1504.
20. George MS, Wassermann EM, Post RM. Transcranial magnetic stimulation: a neuropsychiatric tool for the 21st century. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:373-382.

EXPERIMENTAL THERAPY OF EPILEPSY WITH TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

Lack of additional benefit with prolonged treatment

Joaquim P. Brasil-Neto¹, Doralúcia P. de Araújo², Wagner A. Teixeira³, Valéria P. Araújo⁴, Raphael Boechat-Barros⁵

ABSTRACT - Objective: To investigate the effect of three months of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment in intractable epilepsy. **Methods:** Five patients (four males, one female; ages 6 to 50 years), were enrolled in the study; their epilepsy could not be controlled by medical treatment and surgery was not indicated. rTMS was performed twice a week for three months; patients kept records of seizure frequency for an equal period of time before, during, and after rTMS sessions. rTMS was delivered to the vertex with a round coil, at an intensity 5 % below motor threshold. During rTMS sessions, 100 stimuli (five series of 20 stimuli, with one-minute intervals between series) were delivered at a frequency of 0.3 Hz. **Results:** Mean daily number of seizures (MDNS) decreased in three patients and increased in two during rTMS- one of these was treated for only one month; the best result was achieved in a patient with focal cortical dysplasia (reduction of 43.09 % in MDNS). In the whole patient group, there was a significant ($p < 0.01$) decrease in MDNS of 22.8 %. **Conclusions:** Although prolonged rTMS treatment is safe and moderately decreases MDNS in a group of patients with intractable epilepsy, individual patient responses were mostly subtle and clinical relevance of this method is probably low. Our data suggest, however, that patients with focal cortical lesions may indeed benefit from this novel treatment. Further studies should concentrate on that patient subgroup.

KEY WORDS: transcranial magnetic stimulation, rTMS, epilepsy.

Terapia experimental da epilepsia com estimulação magnética transcraniana: ausência de melhora adicional com tratamento prolongado

RESUMO - Objetivo: investigar o efeito de três meses de estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) de baixa frequência, na epilepsia de difícil controle. **Método:** Cinco pacientes (quatro homens, uma mulher, idades entre 6 e 50 anos), participaram do estudo; suas crises epilépticas não puderam ser controladas por tratamento medicamentoso e não tinham indicação cirúrgica; a EMTr foi realizada duas vezes por semana durante três meses, sendo que os pacientes anotaram o número diário de crises neste período, assim como nos três meses anteriores e posteriores ao tratamento. A aplicação da EMTr foi feita no vértex com bobina circular, com intensidade 5% abaixo do limiar motor. Durante as sessões de EMTr, 100 estímulos (5 séries de 20 estímulos, com um minuto de intervalo entre as séries) foram realizadas na frequência de 0,3 Hz. **Resultados:** A média diária de crises (MDC) decresceu em três pacientes e aumentou em dois durante o uso da EMTr; um destes casos foi tratado somente por um mês; o melhor resultado foi encontrado em um paciente com displasia cortical focal (redução de 43,09% na MDC). Em todo o grupo de pacientes, houve decréscimo significativo na MDC de 22,8% ($p < 0,01$). **Conclusão:** Embora o tratamento prolongado com a EMTr seja seguro e tenha sido registrado decréscimo moderado da MDC em um grupo de pacientes com epilepsia de difícil controle, respostas individuais de pacientes foram imprevisíveis e a relevância clínica deste método é provavelmente baixa. Nossos dados sugerem, contudo, que pacientes com lesões corticais focais podem ser beneficiar deste novo tipo de tratamento. Estudos futuros devem se concentrar neste grupo de pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: estimulação magnética transcraniana, EMTr, epilepsia.

¹MD, PhD, Professor of Neurophysiology, Laboratório de Neurociências e Comportamento, (LNC) Departamento de Ciências Fisiológicas (DCF), Instituto de Biologia, (IB) Universidade de Brasília (UNBR) Brasília DF, Brasil; ²MSc, LNC/DCF/IB/UNBR; ³MD, Unidade de Neurologia, Hospital de Base do Distrito Federal Brasília DF, Brasil; ⁴MD, LNC/DCF/IB/UNBR, ⁵MD, Professor of Psychiatry, LNC/DCF/IB/UNBR.

Received 2 July 2003, received in final form 18 September 2003. Accepted 23 October 2003.

Dr. Joaquim Pereira Brasil-Neto - ICC Sul, Módulo 8 Universidade de Brasília - 70910-900 Brasília DF - Brasil. E-mail: jbrasil@unb.br

Since its introduction in 1985¹, transcranial magnetic stimulation (TMS) has been used as a neurophysiological research tool²⁻⁵ and more recently, following studies that showed a significant effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) upon cortical excitability⁶⁻⁸ it has also been considered for the treatment of pathological conditions in which brain excitability is probably abnormal, such as in writer's cramp⁹ and depression¹⁰. Modulation of cortical excitability by TMS in epilepsy was first attempted as a means of causing a silent epileptic focus to become active; this would be useful in the pre-operative evaluation of epilepsy surgery patients. However, despite encouraging initial results¹¹ it was subsequently found that single pulse TMS rarely, if ever, induces seizures, even in epileptic patients¹². On the other hand, repetitive, rapid-rate TMS may precipitate seizures even in normal subjects, depending on stimulus rate and intensity¹³. Low-frequency rTMS appears to decrease cortical excitability for some time after stimulation sessions¹⁴.

Recently, two studies have used low-frequency rTMS as a means of decreasing cortical excitability in epileptic patients^{15,16}. Tergau et al.¹⁵ studied nine epileptic patients, using rTMS at a frequency of 0.3 Hz, in daily sessions, for a period of five days, and found a 20 % decrease in the mean weekly number of seizures in one patient; other three patients had a decrease between 20 and 50%, and another three subjects had a decrease of over 50%. Comparisons were made between one month periods immediately before and after treatment. Menkes and Gruenthal¹⁶ treated one patient with focal cortical dysplasia with bi-weekly low frequency (0.5 Hz) rTMS sessions for a period of one month. Daily seizure frequency was recorded for three months before rTMS sessions, during the month of treatment and for another month after the last experimental session. This patient had a decrease of 70 % in the number of seizures during the four weeks of rTMS treatment, compared to the other two months. Since epileptic patients may show spontaneous variability in seizure frequency which often persists for more than just a few weeks, these studies could have been biased by these random fluctuations. In a recent, randomized, blinded trial of rTMS in patients with localization-related epilepsy, patients were also treated for only one week¹⁷. This latter study had several important differences with respect to the previous ones: it used a high-

er rTMS frequency (1 Hz), a butterfly coil and suprathreshold stimuli.

Therefore, we decided to study a smaller group of patients, but to follow them for a much longer period of time, i.e., nine months (three months of treatment, and equal periods of observation before and after rTMS sessions). We also followed more closely the rTMS methods that had proven successful in the initial studies by Tergau et al.¹⁵ and Menkes and Gruenthal¹⁶.

METHOD

Five patients (four males, one female; ages 6 to 50 years) participated in the study. All had a diagnosis of medically intractable epilepsy and surgery was not indicated (one patient had already been operated on without satisfactory results). All had very good compliance with medical prescriptions. Table 1 summarises the clinical data of all patients and EEG data are shown in Table 2. Medications were not discontinued in any patient, and were kept unchanged throughout the whole study: four patients were on carbamazepine (SLBS, LAFC, MOP and OM); LAFC also used topiramate and OM, clobazam; RM was on lamotrigine, phenytoin and phenobarbital.

The experimental protocol was approved by the Health Sciences Faculty Ethics Committee and all subjects (or their parents in the case of the child) gave written informed consent for the study. A Dantec Mag-Lite® Magnetic Stimulator (Skovlunde, Denmark) was used. Subjects sat comfortably on a chair. A round coil was positioned over the Cz position of the international 10-20 electrode placement system.

Prior to each session, motor threshold was determined; it was defined as the lowest intensity that produced a visible twitch of the relaxed abductor pollicis brevis (APB) muscle following at least 3 out of 5 test stimuli. When the coil was positioned with side A upwards (anti-clockwise current flow in the coil), the left motor cortex was predominantly stimulated and the twitch was more easily produced in the right APB; the opposite was true for side B of the coil. In order to ensure equal treatment of both hemispheres, stimulating sides were alternated between successive days of treatment (e.g., if on the first day stimulation was done with side A, on day 2 side B was used). A daily session consisted of 5 sets of 20 stimuli each, delivered at a frequency of 0.3 Hz at an intensity 5% below motor threshold (i.e., if motor threshold was 45% of maximal stimulator output, then stimulation was carried out at 40% of maximal stimulator output). Sets of 20 stimuli were separated from one another by one minute intervals. The first patient enrolled in the study, SLBS, was treated for one month. However, due to the spontaneous variability in seizure frequency over relatively

Table 1. Clinical characteristics of the patients enrolled in the study.

Patient	Age (Years)	Sex	Diagnostic hypothesis	Seizure characteristics
SLBS	32	M	Temporal focal epilepsy	CPS (secondarily generalized), TCGS
LAFC	19	M	Frontal focal epilepsy	CPS with complex automatisms
MOP	6	F	Frontal focal epilepsy	Asymmetrical tonic seizures; CPS with complex automatisms
RM	30	M	Frontal focal epilepsy	Tonic seizures
OMA	50	M	Temporal focal epilepsy	CPS and TCGS

CPS, complex partial seizures; TCGS, tonic-clonic generalized seizures

Table 2. Electroencephalographic characteristics of the patients enrolled in the study.

Patient	Electroencephalographic findings
SLBS	Left temporal slow activity and sharp waves
LAFC	Left frontal slow activity and generalized sharp waves
MOP	Left fronto-central slow activity ; no sharp waves
RM	Bilateral frontal slow activity; no sharp waves
OMA	Bilateral temporal slow activity and sharp waves

long periods of time in this and other epileptic patients, we decided to increase treatment duration to 3 months in all subsequent patients. The number of daily seizures was recorded by the patients or their parents in a diary especially designed for these experiments. A comparison was made between seizure frequency in the treatment period and in the three months preceding and following rTMS treatment.

Repeated measures ANOVA was used for statistical analysis, with significance limits set at $p < 0.01$. Post-hoc tests used included Scheffe F test, Dunnett t and Fisher PLSD. Since each patient served as his own control, mean daily number of seizures (MDNS) was compared in the three periods (before, during and after rTMS) both in individual patients ($n = 270$, i.e., the number of days in nine months) and in the patient group as a whole ($n = 1080$, since the data for the patient who was treated for only four weeks could not be used for that analysis).

We did not use sham stimulation because the patients were critically affected by their epilepsy, with daily seizures, and there were two previous reports of significant benefits of rTMS in epilepsy^{15,16}. We felt it would be unethical to deprive any patient from a treatment that had been described as effective in the literature.

RESULTS

Mean daily number of seizures (MDNS) decreased in three patients and increased in two dur-

ing rTMS- one of these was treated for only one month; the best result was achieved in a patient with suspected focal cortical dysplasia (reduction of 43.09% in MDNS). In the whole patient group, there was a significant ($p < 0.01$) decrease in MDNS of 22.8 %.

Table 3 shows the mean number of seizures in each patient before, during and after treatment, as well as the results of statistical analysis.

Although patient LAFC showed a steady decrease in MDNS during the whole experimental period, this trend was not statistically significant; MOP also had a decrease in MDNS that did not reach statistical significance; RM, on the other hand, showed a significant decrease in MDNS, followed by an equally significant increase upon discontinuation of the treatment. The remaining two patients, SLBS and OMA, did not improve and even increased their MDNS; this increase, however, was not statistically significant.

Taking together the data from all patients, MDNS was 1.426 (SE=0.089) before treatment, 1.100 (SE=0.073) during treatment and 1.613 (SE=0.105) after treatment. MDNS during treatment was significantly lower than before or after treatment (ANOVA, $p < 0.01$).

An interesting result was obtained when a

Table 3. Mean daily number of seizures (MDNS) for each patient before, during and after rTMS treatment.

Patient	pre TMS MDNS	MDNS during TMS	post TMS MDNS	Significant comparisons (ANOVA, $p < 0.01$)
SLBS	0.154 (SE=0.072)	0.192 (SE=0.079)	0.192 (SE=0.136)	none
LAFC	0.506 (SE=0.124)	0.470 (SE=0.125)	0.361 (SE=0.087)	none
MOP	1.951 (SE=0.137)	1.765 (SE=0.125)	1.852 (SE=0.140)	none
RM	2.970 (SE=0.159)	1.690 (SE=0.152)	3.710 (SE=0.205)	pre X during pre X post during X post
OMA	0.247 (SE=0.082)	0.432 (SE=0.111)	0.481 (SE=0.129)	none

SE, standard errors.

comparison was made of the number of seizures on the day immediately following an rTMS session in the only patient who showed a significant decrease in MDNS (RM): the mean number of seizures on those particular days was significantly lower when rTMS had been carried out with side B of the coil facing upwards, thus stimulating preferentially the suspected pathological (right) cerebral hemisphere. This difference is shown in the Figure.

DISCUSSION

This study partially confirms previous observations that slow-rate rTMS is capable of decreasing

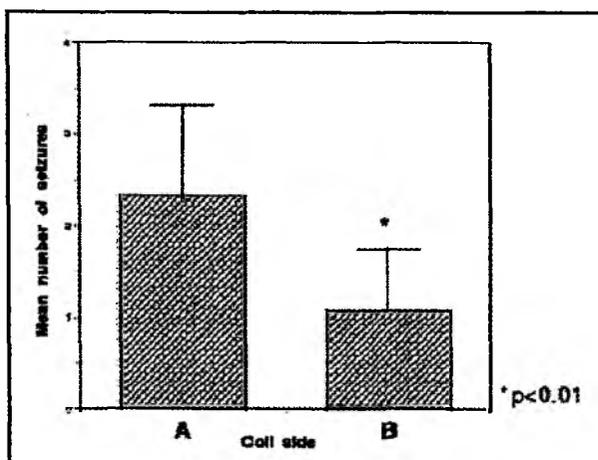


Figure. Mean number of seizures for patient RM on the days immediately after rTMS, with either side A of the coil facing upwards (A) or side B positioned in the same way (B). Error bars are standard deviations. The number of seizures was significantly lower when side B was used (Student *t*-test, $p < 0.1$). This coil position preferentially stimulated the suspected pathological (right) cerebral hemisphere.

ing seizure frequency in epileptic patients^{15,17}. However, the reduction in seizure frequency was not as impressive as in those studies, which employed short courses of rTMS treatment; our results are more in keeping with those of a recent randomized, blinded trial, in which patients were also treated for just one week, with slight reductions in seizure frequency¹⁶. Those authors speculate that maybe more prolonged periods of rTMS treatment would result in more robust responses. However, their methodology was quite different from that employed in the other reported studies, including ours, and that may have been the reason for their lack of more impressive results. As to prolongation of treatment time, in spite of having treated four patients for three months, we have not found an enhancement of the previously described effects of rTMS.

There were no untoward effects from prolonged rTMS treatment. There was a significant variability in the responses of individual patients to rTMS: the patient who experienced the most significant decrease in MDNS was RM, who has a focal cortical dysplasia; this result is in accordance with the report by Menkes and Gruenthal¹⁶, who were able to produce a dramatic decrease in seizure frequency in a patient with a similar lesion. Theodore et al.¹⁷, although using different stimulation frequencies, suprathreshold stimuli and a butterfly coil, also point out a tendency for patients with neocortical rather than mesial foci to have a greater mean reduction in seizure frequency. Consistent with that view, we have been able to demonstrate a significant decrease in the number of seizures experienced by patient RM on the days immediately following preferential stimula-

tion of the suspected pathological cerebral hemisphere (Figure).

On the other hand, the two patients who showed a complete lack of improvement (SLBS and OMA) either had extensive brain lesions (OMA) or a lesion in a location which is certainly completely out of reach for rTMS (mesial temporal sclerosis in patient SLBS).

Future research into this new treatment modality should probably concentrate on those patients with neocortical abnormalities and try to apply focal rTMS to the pathological area, since our study and those of Menkes and Gruenthal¹⁶ and even Theodore et al.¹⁷, all suggest that a clinically significant effect would be more likely under such circumstances. As far as other epileptic disorders are concerned, however, our data suggest an effect that, although interesting and statistically significant if this small and heterogeneous group of subjects is considered as a whole, is not significant for individual patients and is of doubtful clinical relevance. The one exception, again, is the patient with a diagnostic hypothesis of a neocortical lesion.

REFERENCES

1. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985;2:1107.
2. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol* 1992;9:132-136.
3. Cohen LG, Sato S, Rose D. Correlation of transcranial magnetic stimulation (TCMS), direct cortical stimulation (DCS), and somatosensory evoked potentials (SEPs) for mapping of hand motor representation area (HMRA). *Neurology* 1998;39:375.
4. Cohen LG. A window into the role of inhibitory and excitatory mechanisms of perception. *J Physiol* 2000;529:283.
5. Conforto AB, Marie SK, Cohen LG, Scaff M. Transcranial magnetic stimulation. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:146-152.
6. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:333-343.
7. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 2000;133:425-430.
8. Romero JR, Ansel 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;113:101-107.
9. Pascual-Leone A, Tormos JM, Siebner HR, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 1999;52:529-537.
10. Brasil-Neto JP, Boechat-Barros R, Mota-Silveira D. O uso da estimulação magnética transcraniana de baixa frequência no tratamento da depressão no Hospital Univesitário de Brasília. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:83-86.
11. Hufnagel A, Elger CE. Induction of seizures by transcranial magnetic stimulation in epileptic patients. *J Neurol* 1991;238:109-110.
12. Dhuna A, Gates J, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology* 1991;41:1067-1072.
13. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M. Seizure induction and transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 1992;339:997.
14. Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398-1403.
15. Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999;353:2209.
16. Menkes DL, Gruenthal M. Slow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2000; 41:240-242.
17. Theodore WH, Hunter K, Chen R, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology* 2002;59:560-562.