

Estimulação Magnética Transcraniana na depressão: resultados obtidos com duas aplicações semanais

Transcranial Magnetic Stimulation in depression: results of bi-weekly treatment

Raphael Boechat-Barros^a e Joaquim Pereira Brasil-Neto^a

^aLaboratório de Neurociências e Comportamento, Departamento de Ciências Fisiológicas, Instituto de Biologia – Universidade de Brasília, DF, Brasil

Resumo

Objetivo: A Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) tem se mostrado útil como forma terapêutica para a depressão. Este artigo avalia os resultados da aplicação da EMT de baixa frequência, duas vezes por semana, durante quatro semanas, em 10 pacientes com depressão, não responsivos ou intolerantes à utilização de antidepressivos.

Métodos: Trata-se de um estudo descritivo, ou não controlado, do tipo série de casos. Para diagnosticar a depressão, foram utilizados os critérios da DSM-IV. Com o intuito de avaliar uma possível melhora, utilizamos a escala de Hamilton-17 itens em três momentos: no início, meio e final do tratamento. Para análise estatística dos resultados, utilizamos o teste χ^2 , de Friedman.

Resultados: Foi observada melhora $\geq 50\%$ na escala em cinco pacientes e $\geq 75\%$ em três destes ao longo de todo o tratamento.

Conclusões: O emprego da EMT de baixa frequência, aplicada duas vezes por semana, pode ser seguro, prático e eficaz no tratamento da depressão, como um coadjuvante ao antidepressivo. Porém, não podemos afirmar se o efeito clínico apresentado se deve a uma potencialização dos antidepressivos ou a um efeito direto da EMT, já que esta não foi testada isoladamente.

Descritores: Neurofisiologia (instrumentação). Depressão. Magnetismo (uso terapêutico).

Abstract

Objective: Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) has been shown to be a useful therapy for depression. This paper evaluates the results of bi-weekly low-frequency TMS of 4 weeks duration, in 10 patients with depression who do not respond or are intolerant to antidepressive medication.

Methods: This is a case series study. DMS-IV criteria were used to diagnose depression. In order to disclose possible improvements in depressive symptoms, the 17 items Hamilton scale was used at three different moments: at the beginning, middle and end of the treatment period. Results were analysed using Friedman's χ^2 test.

Results: Hamilton's scale score improvement was $\geq 50\%$ in five patients and $\geq 75\%$ in 3 of these.

Conclusions: TMS may be efficacious, safe and easily performed as an adjunct to medical treatment of depression. We cannot differentiate a potentiation of the effect of antidepressive medication from an intrinsic effect of TMS alone, since we did not treat any subjects without the concurrent use of medication.

Keywords: Neurophysiology (instrumentation). Depression. Magnetics (therapeutic use).

Introdução

A Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) foi introduzida por Barker et al. em 1985.¹ A técnica utiliza um aparelho capaz de produzir um campo eletromagnético, rapidamente variável no tempo, 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.

Inicialmente utilizada na propedêutica, fornecendo uma série de informações a respeito da fisiologia normal das vias motoras humanas,^{2,3,4} a EMT passou a ser utilizada também como forma terapêutica em patologias como Doença de Parkinson⁵ e epilepsia⁶ e, há cerca de 8 anos, foram iniciadas

pesquisas no tratamento da depressão.^{7,8} Atualmente, outras patologias psiquiátricas como mania,⁹ esquizofrenia,^{10,11} transtorno obsessivo-compulsivo¹² e transtorno de stress pós-traumático¹³ também já apresentam resultados com EMT.

Em relação ao número de pulsos por unidade de tempo, existem dois tipos de EMT: baixa frequência (≤ 1 Hz) e alta frequência (> 1 Hz), 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 cerebral.¹⁴

Em 1999, Daniel Menkes¹⁵ publicou um dos primeiros trabalhos sugerindo a eficácia da EMT de baixa frequência na depressão. Porém, nesse estudo não foram fixados os dias das aplicações; dizia-se apenas que o tratamento era composto por oito sessões, com seis semanas de duração, sendo que não havia um intervalo maior do que uma semana entre as aplicações e não eram realizadas mais do que duas aplicações por semana. No nosso protocolo, que é semelhante ao de Menkes,¹⁵ pré-esta-

beleceamos duas sessões por semana, com um intervalo de três dias entre elas. No restante, usamos os mesmos parâmetros desse estudo (descritos abaixo).

Método

Este estudo foi desenhado como um estudo descritivo, ou seja, não controlado, do tipo série de casos. 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 CNS/MS.

Foram estudados dez pacientes, sendo oito mulheres e dois homens (com amostragem inicial de 11 pacientes, sendo uma excluída por ter faltado a uma sessão), com idades variando de 19 a 54 anos (média de 34,9 anos) e com diagnóstico de episódio depressivo maior segundo o DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Americana de Psiquiatria).¹⁶ Os pacientes foram julgados como de difícil controle pelos seus psiquiatras, que decidiram referi-los para este tratamento experimental por julgarem esgotadas as abordagens medicamentosas disponíveis, quer por falta de resposta ou por intolerância aos fármacos utilizados (pertencentes a diversas classes farmacológicas de antidepressivos). Não foi avaliada a resposta à eletroconvulsoterapia, pois nenhum dos pacientes foi submetido a essa modalidade terapêutica. Todos os pacientes eram ambulatoriais. Nestes, foi aplicada a escala Hamilton de 17 itens¹⁷ em três momentos: T1 – antes da primeira aplicação; T2 – na metade do estudo; e T3 – no final do mesmo, pelo mesmo psiquiatra em todos os sujeitos, com o objetivo de quantificar uma possível melhora. A intensidade da depressão, considerando-se a pontuação da escala e seguindo a classificação de Blacker,¹⁷ era moderada em dois, grave em três, e muito grave em cinco pacientes. Estes pacientes foram encaminhados por psiquiatras da rede pública e privada do Distrito Federal, sendo que, após a aplicação, foram encaminhados de volta aos seus clínicos.

Foram excluídos pacientes com idade abaixo de 18 e acima de 55 anos, portadores de marca-passo ou outros implantes metálicos (em virtude da estimulação magnética) e gestantes ou pacientes com risco de gravidez. Também era exigida ausência de co-morbidade psiquiátrica ou de doenças que impedissem a assiduidade às sessões de EMT. Os pacientes também deveriam ser capazes de compreender e assinar o formulário

de consentimento informado.

Foi utilizada uma bobina magnética em forma de “borboleta” (mais focal do que as bobinas redondas). Em cada paciente foram aplicadas oito sessões de estimulação magnética transcraniana de baixa frequência (0,5 Hz) – sendo duas por semana, cada uma com cinco séries de 20 estímulos e com intervalo de um minuto entre cada série. As aplicações foram feitas sobre o córtex pré-frontal dorsolateral direito, 5 cm à frente do ponto ótimo para estimular o primeiro interosseo dorsal.¹⁸

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 contra-lateral em pelo menos 3 de 5 pulsos simples aplicados sobre o córtex motor. Neste trabalho foram usados estímulos a 100% do limiar motor.

Todos os pacientes permaneceram as quatro semanas de tratamento utilizando os mesmos psicotrópicos e as mesmas dosagens que utilizavam anteriormente.

Resultados

A evolução da pontuação na escala de Hamilton nos 10 pacientes e o limiar motor médio aplicado estão na Tabela 1.

O estímulo médio aplicado (relativo ao limiar motor) foi de 34,56% da potência do aparelho.

Para análise estatística utilizamos a dupla análise de variância por postos (χ^2 de Friedman), que evidenciou resultados significativos ($p < 0,01$). Foram atribuídos postos aos escores da escala de Hamilton correspondentes aos momentos T1, T2 e T3 e testada a hipótese nula de que não haveria diferenças significativas entre os escores obtidos no início, meio e fim do tratamento. Com 2 graus de liberdade, o χ^2 obtido foi superior ao χ^2 crítico, sendo rejeitada a hipótese nula.

Analisando as quatro semanas de tratamento, observamos um padrão considerado como resposta, isto é, melhora $\geq 50\%$ na pontuação da escala de Hamilton em cinco pacientes. Já um padrão considerado como remissão,¹⁵ com pontuação menor do que 8, nessa mesma escala, ocorreu em três pacientes.

A porcentagem média de melhora durante todo o tratamento, considerando-se o conjunto de todos os pacientes, foi 50,45%.

Discussão

As principais vantagens deste protocolo de EMT são:

1. Segurança: Não existem casos de crise convulsiva desencadeada pela EMT de baixa frequência;

Tabela 1 – Pontuação dos 10 pacientes em T1, T2, T3 e Porcentagem de melhora entre T1 e T3

PACIENTES	PONTUAÇÃO EM T1	PONTUAÇÃO EM T2	PONTUAÇÃO EM T3	PORCENTAGEM DE MELHORA ENTRE T1 E T3
1	38	35	34	10,52%
2	34	20	13	61,76%
3	22	9	2	90,90%
4	24	18	21	12,5%
5	17	9	2	88,23%
6	14	8	6	57,14%
7	20	12	13	35%
8	30	16	17	43,33%
9	20	15	16	20%
10	27	8	4	85,18%

2. Praticidade: Não é necessária a locomoção diária do paciente, sendo o tratamento aplicado apenas duas vezes por semana;

3. Custo: O custo do aparelho de EMT de baixa frequência é bem menor do que o de alta, pois não necessita de um complexo sistema de refrigeração.

Neste estudo, observamos perfis de resposta diferentes ao mesmo tratamento. Os pacientes 4, 7 e 9 apresentaram uma melhora inicial com posterior piora, o que pode sugerir algum tipo de efeito placebo, tendo em vista que a rápida melhora obtida não se manteve durante todo o período de tratamento, configurando um padrão de resposta classicamente associado a indivíduos responsivos a placebo.

A diminuição contínua da pontuação de 6 dos 10 pacientes ao longo do estudo nos leva a especular que um número maior de sessões, ou o prolongamento do tratamento, possa levar a uma melhora ainda maior dos seus quadros clínicos.

Como este método de tratamento ainda é muito recente, os parâmetros ótimos de estimulação e frequência de aplicação ainda não foram definidos. Em nosso trabalho de pesquisa, inicialmente utilizamos aplicações duas vezes por semana, já que havia relatos prévios na literatura utilizando esse protocolo.¹⁵ Como verificamos melhora, optamos por tentar potencializá-la mediante aumento da frequência de aplicações em estudos futuros. O estudo atual foi descontinuado neste ponto precisamente devido aos seus resultados positivos, que nos autorizam e encorajam a utilizar estimulações mais frequentes. Por outro lado, caso se comprove que a estimulação diária não é melhor do que a estimulação duas vezes por semana, este último regime ainda é muito mais prático e menos dispendioso para o paciente.

É importante ressaltar que se tratava de pacientes considerados como de difícil tratamento por seus psiquiatras clínicos. Sendo assim, é de se supor que com uma população aleatória de pacientes deprimidos os resultados sejam melhores.

Neste estudo não foi utilizado um grupo-controle com a estimulação falsa por questões éticas. Afinal, tratava-se de pacientes com depressão grave e naquele momento (há cerca de dois anos e meio) a estimulação magnética transcraniana terapêutica era descrita na literatura com resultados muito promissores, não nos parecendo ético privar pacientes deprimidos graves de um tratamento com tal potencialidade. Uma vez estabelecido que os efeitos benéficos desse tratamento não são tão marcantes, poderá ser justificado o emprego de placebo para a realização de estudos adicionais, mesmo em pacientes graves.

Estes resultados sugerem que a EMT de baixa frequência, aplicada duas vezes por semana, é um tratamento eficaz para a depressão, embora mais estudos sejam necessários. Não podemos definir se os resultados obtidos são devidos a uma potencialização do efeito antidepressivo ou a um efeito isolado da EMT, já que não a testamos em pacientes sem tratamento medicamentoso concomitante. Sugerimos que, no estado atual do conhecimento sobre esta terapêutica, ela não seja utilizada de forma isolada, sem o uso dos antidepressivos.

Financiamento e Conflito de interesses: Inexistente

Recebido em 29.09.2003

Aceito em 30.01.2004

Referências

1. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;i:1106-7.
2. Brasil-Neto JP. Uma interação promissora entre a neurociência básica e a terapêutica em psiquiatria. *Rev Bras Psiquiatr* 2001;23(2):61.
3. 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 reproducibility. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:9-16.
4. 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;15:333-43.
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;44:884-91.
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;48:1398-403.
7. George MS, Wassermann EM, Williams WA. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport* 1995;6:1853-6.
8. Brasil-Neto JP, Boechat-Barros R, Mota-Silveira DA. O uso da estimulação magnética transcraniana de baixa frequência no tratamento da depressão no Hospital Universitário de Brasília: achados preliminares. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 2003;61(1):83-6.
9. Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH. TMS in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1608-10.
10. 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. *Depress Anxiety* 1998;7:65-8.
11. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation of left temporal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry* 1999;46(1):130-2.
12. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, Wassermann EM, Post RM, Murphy DL. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997;154:867-9.
13. Grisaru N, Amir M, Cohen H, Kaplan Z. Effects of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1998;44(1):52-5.
14. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, Repella JD, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;48:1133-41.
15. 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;67:113-5.
16. Kaplan H, Sadock B, Greeb J. *Compêndio de Psiquiatria, Ciências do Comportamento e Psiquiatria Clínica*. 7ª Ed. Batista D. Porto Alegre: Artes Médicas 1997:493-544.
17. Moreno RA, Moreno DH. Escalas de Avaliação para Depressão de Hamilton (HAM-D) e Montgomery-Asberg (MADRS). In: Gorenstain C, Andrade LHSG, Zuardi AW, editores. *Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos-Editorial;2000. p. 65-87.
18. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression.

Correspondência

Joaquim Pereira Brasil-Neto
 ICC sul, módulo 8 - Universidade de Brasília
 70910-900 Brasília, DF, Brasil
 Tel.: (61) 307-2175 ramal 25 fax: (61) 346-1870
 E-mail: jbrasil@unb.br