

Estimulação magnética transcraniana de baixa frequência no tratamento da depressão

Low Frequency Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment of Depression

RAPHAEL BOECHAT-BARROS¹

Resumo

Este artigo descreve aspectos neurofisiológicos e clínicos do uso da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr), especialmente a de baixa frequência. Técnicas de neuroimagem e hipóteses sobre o funcionamento da EMTr em longo prazo são abordados. Alguns resultados de estudos que envolvem EMTr de baixa frequência no tratamento da depressão são citados, especialmente um estudo realizado na Universidade de Brasília usando a aplicação da EMTr de baixa frequência (0,5Hz), duas vezes por semana, durante quatro semanas, em dez pacientes. Neste estudo utilizando a escala de Hamilton de 17 itens, os pacientes foram analisados em três momentos: T-0, T-1 e T-2, respectivamente, início, meio e final das aplicações. Como resultado se observou um decréscimo significativo ($p \leq 0,01$) nas suas pontuações, quando comparados os três momentos, utilizando-se o teste χ^2 de Friedman. As possíveis vantagens desta técnica são discutidas.

Palavras-chave: Estimulação magnética transcraniana, baixa frequência, depressão.

Abstract

This article describes neurophysiological and clinical aspects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), especially low frequency rTMS. Neuroimaging techniques and hypothesis about long term actions of rTMS are discussed. Some results of low frequency rTMS on the treatment of depression are mentioned, especially one study in the University of Brasilia using low frequency rTMS twice a week, during 4 weeks in 10 patients. In this study, using the 17 item Hamilton scale, patients were scored at three different moments: T-0, T-1 and T-2, respectively, at the beginning, at the middle and at the end of the treatment. According to χ^2 Friedman's test there was a significant decrease ($p \leq 0,01$) in depression scores. When the three moments were compared. Possible advantages of this technique are discussed.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation, low frequency, depression.

Recebido: 12/09/2004 - Aceito: 01/10/2004

¹ Psiquiatra, doutorando em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília - UnB

Endereço para correspondência: Laboratório de Neurociências e Comportamento, Instituto de Biologia, ICC Sul, Módulo 8, Universidade de Brasília, Asa Norte, 70910-100, Brasília, DF. Fone: (61) 346-1870; e-mail: boechat@unb.br

A estimulação magnética transcraniana (EMT) pode ser de pulsos únicos ou repetitivos. Em relação ao número de pulsos por unidade de tempo, existem dois tipos de estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr): baixa frequência (≤ 1 Hz) e alta frequência (> 1 Hz), com efeitos opostos. O uso da estimulação magnética de alta frequência aumenta o fluxo sanguíneo cerebral na área, com conseqüente aumento da atividade cerebral. A estimulação de baixa frequência, por outro lado, diminui a atividade cerebral (Speer *et al.*, 2000).

Existem duas possibilidades de aplicação da EMTr no tratamento da depressão. Inicialmente, George *et al.* (1995) e logo em seguida Pascual-Leone *et al.* (1996) propuseram utilizar alta frequência aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, com intuito de aumentar a atividade daquela área que estaria hipofuncionante na depressão. Posteriormente, Menkes *et al.* (1999) sugeriam que a depressão maior deva ser resultado de uma diminuição da função do lobo frontal esquerdo em relação ao direito. Baseados nesta hipótese propuseram o tratamento com a estimulação magnética transcraniana de baixa frequência sobre o córtex pré-frontal dorsolateral direito, com intuito de diminuição da atividade naquela área.

Técnicas de neuroimagem e EMTr

Em contraste com o rápido crescimento da literatura sobre os efeitos clínicos da EMTr, ainda são poucos os estudos sobre os mecanismos neurobiológicos envolvidos (Li *et al.*, 2004).

Estudos com indivíduos saudáveis durante ou imediatamente após a aplicação da EMTr, envolvendo ressonância nuclear magnética funcional (fMRI), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia por emissão de fóton único (SPECT), têm demonstrado que ela seria capaz de produzir mudanças na atividade tanto em regiões corticais abaixo da bobina, como em regiões corticais e subcorticais. Assim, os efeitos da EMTr não são apenas na área cortical atingida diretamente pelo campo magnético; uma série de circuitos e conexões cerebrais encarregam-se de levá-lo a áreas distantes no cérebro (Keck, 2003).

O primeiro estudo que envolveu uma mensuração dos efeitos da EMTr, através do PET, foi conduzido por George *et al.* (1995), sugerindo que, após duas semanas de tratamento diário de EMTr, ocorreria um aumento do metabolismo cerebral em algumas áreas. Teneback *et al.*, em 1999, demonstraram, utilizando o SPECT, que os pacientes deprimidos que responderam ao tratamento de dez dias de EMTr, comparados aos não-respondedores, apresentaram um aumento na atividade no lobo frontal inferior, bem como áreas do sistema límbico.

A maioria dos estudos de neuroimagem que envolvem a aplicação de EMTr em pacientes deprimidos demonstra os resultados após algumas semanas da aplicação, os quais tendem a sugerir uma ativação frontal bilateral em regiões límbicas e paralímbicas (Li X *et al.*, 2004).

Loo *et al.* (2003), utilizando o SPECT, demonstraram que EMTr a 1 Hz aplicada sobre o córtex pré-frontal leva a um aumento imediato do fluxo sanguíneo cerebral no cíngulo anterior direito, córtex parietal bilateral e ínsula, além do cerebelo esquerdo.

Recentemente, Li *et al.* (2004), utilizando EMTr de 1 Hz sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo observaram, através da fMRI, um aumento imediato da atividade no local da aplicação, bem como em conexões límbicas: córtex pré-frontal medial bilateral, córtex frontal orbital direito, hipocampo esquerdo, núcleo mediodorsal do tálamo, putâmen bilateral, ínsula bilateral e giro temporal bilateral. Estas informações sugerem que não apenas o córtex pré-frontal estaria envolvido na resposta terapêutica de pacientes deprimidos à EMTr, mas regiões límbicas, que sabidamente estão relacionadas com a depressão, também podem ter seu funcionamento alterado. Embora a maioria dos estudos sugira uma ativação local no momento da aplicação da EMTr, alguns poucos demonstram resultados opostos: isto pode ser explicado pela diferença nas populações e parâmetros utilizados (Li *et al.*, 2004).

Nadeau *et al.* (2002), estudando o fluxo sanguíneo através do SPECT em pacientes deprimidos, antes e após aplicação de EMTr, sugerem que existem diferentes padrões de atividade cerebral na depressão, mensuráveis pelo fluxo sanguíneo, bem como diferentes padrões de resposta ao tratamento. Pode existir mais de um estado de depressão, ou a depressão pode estar relacionada com mais de um modelo neurofisiológico, com grande variedade interpessoal de acordo com as vivências pessoais.

EMTr, plasticidade neuronal e efeitos em longo prazo

Pascual-Leone *et al.* (1994), aplicando frequências de 1, 3, 5, 10, 20 e 25 Hz, demonstraram que, quanto maior a frequência da EMTr, maior seria o aumento da excitabilidade cortical, mensurado por um aumento da amplitude do potencial motor evocado (MEP) e aumento na probabilidade de produzir-se MEPs em músculos alvos com EMT de pulso único, em uma intensidade que tinha sido sublimiar antes da estimulação. Por outro lado, Chen *et al.*, em 1997, estimulando o córtex motor esquerdo de pacientes saudáveis a 0,9 Hz (baixa frequência), por 15 minutos, demonstraram uma diminuição média na amplitude do MEP quando comparada ao período anterior à estimulação. Este efeito permaneceu por 15 minutos após a estimulação ter terminado.

Pascual-Leone *et al.*, em 1998, demonstraram que quando a EMTr é aplicada sobre uma área, a excitabilidade cortical pode ser alterada e mantida, sendo dependente dos parâmetros da estimulação, principalmente, frequência e intensidade. O local exato no sistema motor em que a alteração na excitabilidade ocorre ainda não é certo, podendo resultar em uma diminuição da eficácia das sinapses corticocorticais ou em uma alteração na excitabilidade do neurônio pós-sináptico corticoespinhal. Chen *et al.* sugerem que a explicação para os mecanismos ligados à manutenção da mudança na excitabilidade motora é que a EMTr pode induzir a LTP (*long-term potentiation*) ou LTD (*long-term depression*) em sinapses corticais, embora ainda não se tenha uma evidência disto. Todavia, já existem bons motivos para supor que a EMTr tem efeitos na plasticidade sináptica, e pesquisas futuras devem ajudar a elucidar os mecanismos moleculares da EMTr (Lappin e Ebmeier, 2002). Aplicada em áreas não-motoras corticais, a EMTr costuma exercer efeitos modulatórios sobre a excitabilidade cortical similares àqueles das áreas motoras corticais (Pascual-leone *et al.*, 1998). A EMTr tem sido demonstrada como indutora de efeitos de longa duração em vários processos cognitivos, incluindo performance motora e memória. É importante notar a grande variedade interindividual destes efeitos da EMTr sobre a excitabilidade cortical. Algumas diferenças individuais basais em relação à excitabilidade cortical ou na configuração do córtex podem explicar a variabilidade nos efeitos da EMTr; entretanto, o mecanismo exato permanece incerto (Lappin e Ebmeier, 2002).

A EMTr de baixa frequência está associada a uma diminuição da excitabilidade cortical (Chen *et al.*, 1997). Supondo que essa diminuição da excitabilidade cortical possa ser por mecanismos de LTD, em recente estudo, Iyer *et al.* (2003) conduziram uma nova forma de aplicação de EMTr: é sabido que, *in vitro*, pode-se aumentar os efeitos de LTD com uma pré-estimulação de alta frequência. Assim sendo, eles compararam dois grupos de voluntários saudáveis, um com uma pré-estimulação de 6 Hz (alta frequência) antes da estimulação de 1 Hz (baixa frequência) e outro com uma estimulação falsa antes da de 1 Hz. Nos 60 minutos seguintes, a estimulação foi medindo, a cada dez segundos, o potencial motor evocado, que demonstrou um aumento significativamente maior da depressão cortical no grupo que teve a pré-estimulação de alta frequência comparado com o grupo da pré-estimulação falsa. Os autores concluem sugerindo que este modelo deva ser testado em aplicações clínicas.

Estudos envolvendo EMTr de baixa frequência no tratamento da depressão

O primeiro estudo com EMTr aplicada em pacientes deprimidos foi em 1993, por Höflich *et al.*, no qual se

descreveram resultados pobres em dois pacientes resistentes às drogas: porém, neste estudo foi utilizada uma estimulação de 0,3 Hz aplicada sobre o vértex e, por isso, ambos os córtices eram estimulados.

Os primeiros pesquisadores a utilizarem EMTr aplicada sobre um dos córtices apenas foram George *et al.* em 1995. Nesse estudo, eles mostraram que a estimulação de alta frequência sobre o córtex pré-frontal esquerdo melhorava os sintomas depressivos em seis pacientes resistentes à terapêutica com medicações e, o mais importante, em um desses pacientes, os efeitos clínicos da EMTr estavam associados com a normalização do hipometabolismo pré-frontal, 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 das pontuações pela escala de Hamilton e inventário de Beck.

Recentemente, foi publicado um artigo que demonstra resultados semelhantes entre a EMTr de alta e baixa frequência (Fitzgerald *et al.*, 2003).

Em uma grande metanálise (Burt *et al.*, 2002) que consistiu em comparações entre nove estudos abertos, 23 estudos controlados e três comparações com ECT, os autores sugerem que tanto a EMTr de alta quanto a de baixa frequência têm efeitos antidepressivos; entretanto, a significância clínica ainda é incerta. Nos 23 estudos controlados analisados, os autores concluem que tanto a EMTr de baixa quanto a de alta frequência têm efeitos antidepressivos estatisticamente superiores aos do grupo controle, com estimulação falsa. Além disso, sugerem que a alta frequência pode não ser necessária para aumentar os efeitos antidepressivos.

Resultados obtidos com a aplicação de EMTr de baixa frequência duas vezes por semana em pacientes deprimidos

Em estudo realizado pelo nosso grupo na Universidade de Brasília (Boechat-Barros e Brasil-Neto, 2004), foram avaliados dez pacientes, sendo oito mulheres e dois homens, com diagnóstico de episódio depressivo maior segundo o DSM – IV (Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Americana de Psiquiatria) (*American Psychiatric Association*, 1994), considerados de difícil tratamento por seus psiquiatras clínicos, seja devido à falta de resposta, seja pela intolerância medicamentosa. Este é um estudo aberto, ou seja, não controlado com bobina inativa e sem encaminhamento aleatório, utilizando-se de série de casos.

Em cada paciente, foram aplicadas oito sessões de estimulação magnética transcraniana de baixa frequência – 0,5 Hz –, sendo duas por semana, com

um intervalo mínimo de três dias entre elas. Cada sessão contava com cinco séries de vinte estímulos, com um intervalo de um minuto entre cada série, aplicados sobre o córtex pré-frontal dorsolateral direito. Em todos os pacientes, foi aplicada a escala Hamilton de 17 itens em três momentos: T-0 - antes da primeira aplicação; T-1 - na metade do estudo; e T-2 - no final deste, com o objetivo de quantificar uma possível melhora.

A média da pontuação obtida pelos pacientes em T0, T1 e T2 foram respectivamente: 24,6, 15 e 12,8. A porcentagem média de melhora entre T0 e T2 foi de 50,45%.

Para análise estatística, utilizou-se a dupla análise de variância por postos (χ^2 de Friedman), que evidenciou os resultados significativos ($p \leq 0,01$). Foram colocados os escores da escala de Hamilton correspondentes aos momentos T0, T1 e T2 e testada a hipótese nula de que não haveria diferenças significativas entre os escores obtidos no início, meio e fim do tratamento. Com dois graus de liberdade, o χ^2 obtido foi superior ao χ^2 crítico, sendo rejeitada a hipótese nula.

Considerando 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, com pontuação menor do que

oito (Roffman e Stern, 2004), nessa mesma escala, aconteceu em três pacientes.

A EMTr de baixa frequência apresenta duas importantes vantagens em relação à de alta: segurança e custo. Em relação à segurança, não existem casos de crises convulsivas com a aplicação da EMTr de baixa frequência, ao contrário da alta, em que existem sete casos descritos (Wasserman, 1996). Note-se que, a despeito do aumento exponencial de publicações no campo da EMTr, não existem relatos publicados de convulsões desde 1996, quando foram publicadas as normas de segurança para sua utilização. Quanto ao custo, o aparelho de EMTr de baixa frequência é bem mais barato do que o de alta, além de não ser necessário todo o aparato de suporte a uma possível crise convulsiva.

Este estudo sugere que a EMTr de baixa frequência é uma técnica segura e pode trazer efeitos benéficos adicionais aos pacientes deprimidos que estão em uso de antidepressivos sem uma resposta clínica satisfatória. Entretanto, os resultados deste estudo necessitam de replicação, por se tratar de protocolo não-controlado, com pequeno número de observações, em um grupo de pacientes distribuídos heterogeneamente no que concerne à utilização de medicações antidepressivas.

Referências bibliográficas

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Washington DC, USA, 1994.
- BOECHAT-BARROS, R.; BRASIL-NETO J.P. - Estimulação magnética transcraniana na depressão: resultados obtidos com duas aplicações semanais. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 26(2):100-2, 2004.
- BURT, T.; LISANBY, S.H.; SACKeim, H.A. - Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 5:73-103, 2002.
- CHEN, R.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* 48(5):1398-403, 1997.
- GEORGE, M.S.; WASSERMANN, E.M.; WILLIAMS, W.A. - Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport* 6:1853-6, 1995.
- IYER, M.B.; SCHLEPER, N.; WASSERMANN, E.M. - Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 23(34):10867-72, 2003.
- KAPLAN, H.; SADOCK, B.; GREEB, J. - *Compêndio de Psiquiatria Ciências do Comportamento e Psiquiatria Clínica*. 7. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. 1169p.
- KECK, M.E. - rTMS as a treatment strategy in psychiatric disorders – neurobiological concepts. In: Paulus, W.; Tergau, F.; Nitsche, M.A.; Rothwell, J.C.; Ziemann, U.; Hallett, M. *Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation*. Proceedings of the Second International Magnetic Stimulation (TMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Symposium, Göttingen, Germany, 11-14 June 2003. Amsterdam: Elsevier Science, p.100-16, 2003.
- LAPPIN, J.M.; EBMEIER, K.P. - Transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: does TMS affect cortical function by long-term potentialization? In: Pascual-Leone, A.; Davey, N.J.; Rothwell, J.; Wassermann, E. M.; Puri, B.K. *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. New York: Oxford University Press, 2002.
- LI, X.; NAHAS, Z.; KOZEL, F.A.; ANDERSON, B.; BOHNING, D.E.; GEROGÉ, M.S. - Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with

- immediately increase activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions. *Biological Psychiatry* 55:882-90, 2004.
- LOO, C.K.; SACHDEV, P.S.; HAINDL, W.; WEN, W.; MITCHELL, P.B.; CROKER, V.M.; MALHI, G.S. - High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients. *Psychological Medicine* 33(6):997-1006, 2003.
- 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 Neurosurgery and Psychiatry* 67:113-5, 1999.
- NADEAU, S.E.; MCCOY, K.J.; CRUCIAN, G.P.; GREER, R.A.; ROSSI, F.; BOWERS, D. et al. - Cerebral blood flow changes in depressed patients after treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation: evidence of individual variability. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 15(3):59-75, 2002.
- PASCUAL-LEONE, A.; VALLS-SOLE, J.; WASSERMANN, E.M.; HALLETT, M. - Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117 (Pt 4):847-58, 1994.
- PASCUAL-LEONE, A.; RUBIO, B.; PALLARDÓ, F.; CATALÁ, M.D. - Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 348 (9032):959, 1996.
- PASCUAL-LEONE, A.; TORMOS, J.M.; KEENAN, J.; TARAZONA, F.; CANETE, C.; CATALÁ, M.D. - Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 15(4):333-43, 1998.
- ROFFMAN, J.L.; STERN, T.A. - Diagnostic rating scales and laboratory tests. In: Stern, T.A.; Fricchione, G.L.; Cassem, N.H.; Jellick, M.S.; Rosenbaum, J.F. *Handbook of General Hospital Psychiatry*. Philadelphia: Elsevier, p.29-36, 2004.
- SPEER, A.M.; KIMBRELL, T.A.; WASSERMANN, E.M.; D 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* 48:1133-41, 2000.
- TENEBACK, C.C.; NAHAS, Z.; SPEER, A.M.; MOLLOY, M.; STALLINGS, L.E.; SPICER, K.M. et al. - Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11(4):426-35, 1999.
- WASSERMANN, E.M. - Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalography Clinical and Neurophysiology* 108:1-16, 1998.