

Estimulação Magnética Transcraniana: revisão dos casos de convulsões acidentais

Transcranial magnetic stimulation: review of accidental seizures

Moacyr Alexandro Rosa,^a Marina Odebrecht,^a
Sérgio Paulo Rigonatti^a e Marco Antônio Marcolin^a

^aInstituto e Departamento de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil

Resumo

A Estimulação Magnética Transcraniana (no original, TMS, *Transcranial Magnetic Stimulation*) é uma nova técnica que tem sido utilizada para o tratamento de transtornos neuropsiquiátricos, principalmente depressão. É um tratamento que utiliza um aparelho estimulador que cria um campo magnético variável no tempo, aplicado sobre o crânio através de uma bobina de estimulação. O principal risco deste tratamento são as convulsões acidentais. A TMS é utilizada na maior parte dos estudos com estímulos subliminares. Convulsões podem ocorrer acidentalmente, especialmente quando os estímulos ultrapassam os parâmetros de segurança. Neste artigo, é feita uma detalhada revisão dos oito casos em que houve convulsões acidentais com o uso da TMS. Também são descritos os possíveis mecanismos de indução das convulsões e as características dos pacientes com maior risco de convulsões acidentais.

Descritores: Convulsões. Terapia. Depressão.

Abstract

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a new technique that has been used for the treatment of neuropsychiatric disorders, specially depression. It uses a magnetic stimulator that generates a magnetic field that is applied over the patient's skull with a coil. Possible seizures may be induced accidentally by TMS. TMS is usually used with sub threshold stimuli and seizures may occur by chance, especially when over the safety parameters. This article reviews the eight cases of undesirable seizures occurred with rTMS. The possible mechanisms of seizure induction and the patients profile with a higher risk of convulsion are also described.

Keywords: Convulsions. Therapy. Depression.

Introdução

A Estimulação Magnética Transcraniana (no original, TMS, *Transcranial Magnetic Stimulation*) é uma nova técnica que tem sido utilizada para o tratamento de transtornos psiquiátricos, especialmente para a depressão. Trata-se de um tratamento não medicamentoso no qual um aparelho estimulador cria um campo magnético alternado de alta intensidade que é aplicado sobre o crânio através de uma bobina de estimulação.¹

No momento, a TMS ainda não foi aprovada nos EUA pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para uso terapêutico, mas encontra-se sob estudo intenso como tratamento para depressão e outros transtornos psiquiátricos e neurológicos.^{2,3} Em nosso Serviço estão sendo desenvolvidos alguns projetos com o uso da TMS (e.g., comparação com eletroconvulsoterapia, potencialização de antidepressivos, eficácia na depressão em Parkinson e na esquizofrenia).

A TMS pode ser de dois tipos: de pulso único (ou pulso simples) ou de repetição. A estimulação de pulso simples é geralmente utilizada em neurologia e neurofisiologia, principalmente para o estudo das funções motoras.

Em psiquiatria, é mais relevante a utilização da TMS de repetição (*repetitive TMS*, ou rTMS). Nesta, os pulsos são administrados de forma repetitiva com frequências variáveis. A rTMS é tipicamente administrada em cargas que estão abaixo do limiar de estimulação que seria capaz de induzir uma con-

ulsão.⁴ Por se tratar de um processo indolor, o paciente permanece acordado durante o procedimento, não sendo necessária uma indução anestésica. O tratamento consiste na administração repetida de séries de estímulos em cada sessão – que pode durar até 30 minutos –, sendo realizado cinco vezes por semana, com duração média de duas a quatro semanas.

A utilização da TMS com a intenção de induzir propositalmente convulsões (convulsoterapia por estimulação magnética ou “magnetoconvulsoterapia”), como um possível substituto para a indução de convulsões através de estimulação elétrica (eletroconvulsoterapia, ECT), vem sendo estudada, mas ainda há questões técnicas a serem resolvidas (principalmente a necessidade de uma intensidade muito alta de estímulo para atingir o limiar convulsivo da maior parte dos pacientes). Por exemplo, para compensar os efeitos anticonvulsivantes da anestesia, é necessário utilizar um aparelho modificado com uma carga máxima aumentada (60 Hz, 100% da capacidade máxima, 6,6 segundos de duração).⁴ A utilização terapêutica da indução proposital de convulsões foge do escopo desta revisão.

Apesar da quantidade crescente de publicações, a eficácia da TMS ainda não está completamente estabelecida. As principais metanálises e revisões sistemáticas realizadas até o momento não concluem por uma forte evidência de benefício do tratamento.^{5,6,7} As variações nos tamanhos das amostras e na duração do tratamento e o uso de diferentes parâmetros de

estimulação entre os estudos podem explicar a grande heterogeneidade dos resultados. Fitzgerald et al.⁸ publicaram, recentemente, um estudo controlado confirmando a eficácia da TMS para depressão resistente.

Dentre os possíveis efeitos colaterais apresentados pelos pacientes, além de cefaléia leve, que melhora com analgésicos comuns, as convulsões são consideradas o principal risco ao qual estão submetidos os pacientes tratados com estimulação de intensidade subliminar.

Desde o início da utilização moderna da TMS, houve oito casos de convulsões induzidas acidentalmente.¹

Neste artigo é feita uma detalhada revisão dos casos em que houve convulsões com TMS e as possíveis conseqüências para a sua segura utilização.

Mecanismo de indução das convulsões

A indução de convulsões pode ser conseguida através de uma estimulação química (e.g., cardiazol), elétrica (ECT) ou magnética do cérebro, com intensidade suficiente para atingir o limiar convulsivo de determinado paciente. A descarga que atinge este limiar tende a se propagar, gerando uma crise convulsiva tônico-clônica generalizada, idêntica à que é observada em pacientes com epilepsia do tipo grande mal.

No caso da estimulação do cérebro com cargas subliminares (abaixo do limiar convulsivo de determinado paciente), existem três mecanismos conhecidos, pelos quais pode-se aumentar a excitabilidade cortical a tal ponto que uma convulsão possa ser induzida. O primeiro deles é o efeito *kindling* ("ignição"), que consiste no disparo de um potencial de ação após vários estímulos subliminares seqüenciais. A frequência mais efetiva para o *kindling* está ao redor de 60 Hz, muito acima da capacidade dos estimuladores mais comumente disponíveis no mercado. Pascual-Leone et al.⁹ num estudo clássico no qual se utilizou a rTMS em voluntários normais, observaram a propagação do estímulo através de EEG em alguns pacientes. Apenas um apresentou convulsão generalizada. Não houve nenhum tipo de complicação ou alterações eletroencefalográficas posteriores. Não se sabe, contudo, se o efeito *kindling* pode ser responsabilizado por isso.

O segundo mecanismo é conhecido como epileptogênese secundária, na qual uma atividade epileptogênica que está ocorrendo em um local determinado parece induzir a emergência de um foco em espelho no hemisfério oposto. Teoricamente, a rTMS poderia ser um fator indutor de epileptogênese em locais distantes.¹

Por fim, o terceiro mecanismo é a potencialização a longo prazo, onde a estimulação repetitiva do cérebro em altas frequências resulta em potencialização fisiológica de longa duração e em alterações ultra-estruturais em sinapses centrais. Contudo, este mecanismo parece estar mais relacionado aos efeitos terapêuticos da rTMS que ao seu potencial epileptogênico.¹

Indução acidental de convulsões com TMS de pulso único

Com o uso de TMS de pulso único, foram induzidas convulsões em alguns pacientes com infartos cerebrais extensos ou outras lesões estruturais. A extensão anatômica destas lesões não foi

relatada em todos os casos. Contudo, não parece haver relatos de convulsões em pacientes com lesões que fossem exclusivamente subcorticais. Pelo menos em destes pacientes desenvolveu epilepsia subsequente, presumivelmente como um resultado da lesão subjacente.¹⁰

Pacientes com epilepsia sem lesões grosseiras podem, também, ter um pequeno risco com o uso de TMS de pulso único. Muitos estudos avaliaram a TMS de pulso único como um procedimento para provocar convulsões em pacientes epiléticos. Os resultados foram, contudo, díspares. Outros estudos^{11,12} realizaram uma série de experimentos, em uma variedade de pacientes, relatando que a TMS podia, ocasionalmente, induzir convulsões ou ativar focos epiléticos eletroencefalográficos. Contudo, Tassinari et al.¹³ não conseguiram provocar convulsões em 58 pacientes medicados. Apenas um caso foi relatado, no qual a TMS de pulso simples pôde produzir convulsões repetidamente em um único indivíduo.¹⁴

Indução acidental de convulsões com TMS de repetição

A maior parte dos estudos atuais sobre TMS de repetição (rTMS) utiliza uma estimulação subconvulsiva e tem por finalidade a eficácia terapêutica sem a necessidade da indução de uma convulsão. Desde que foram fixados limites de segurança para os parâmetros de estimulação, não houve mais casos descritos de indução acidental de convulsões.¹⁵ Nos primeiros estudos, porém, quando ainda não havia um maior conhecimento sobre este fato, houve oito casos de convulsão acidental com rTMS, os quais detalharemos a seguir.

Vários estudos formais com pacientes sabidamente epiléticos falharam em induzir convulsões, tanto clínicas como eletroencefalográficas. Isso foi observado mesmo quando eletrodos subdurais foram utilizados para monitorizar a atividade convulsiva em pacientes com epilepsia intratável.¹⁶

A indução de convulsões pela rTMS ocorreu em seis voluntários normais e um paciente com depressão.¹⁰ Houve, também, um oitavo paciente, que apresentava epilepsia do lobo temporal, no qual ocorreu uma generalização secundária; neste, julgou-se, erroneamente, que o foco estaria localizado contralateralmente ao hemisfério estimulado.¹⁷

O número de casos descritos, nos quais houve convulsão, é proporcionalmente insignificante (oito casos, incluindo seis voluntários normais) em relação a milhares de aplicações em todo o mundo.^{9,18,19,20,21} A maioria ocorreu com estimulação do córtex motor primário, mas três aconteceram com estimulação da região pré-frontal.²¹ Boa parte ocorreu em voluntários normais.

Relato dos casos de convulsão acidental com rTMS

O primeiro caso aconteceu durante um estudo de segurança da rTMS,^{9,18} antes que houvesse um guia dos parâmetros de segurança. Eles estimularam a paciente muito acima dos limites de segurança utilizados na atualidade.

Duas das convulsões subsequentes ocorreram em estudos utilizando séries de rTMS que estavam dentro dos limites de segurança na intensidade, mas foram disparados em intervalos de menos de um segundo.¹⁹ O curto intervalo entre as séries parece ter permitido um aumento cumulativo na excitabilidade

Tabela 1 – Atual guia de segurança da EMT: duração máxima para séries simples de EMTr, baseada na experiência do National Institute of Neurological Disorders and Stroke²¹

Frequência (Hz)	INTENSIDADE (% DO LIMAR DO MEP)												
	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220
1	>1800	>1800	360	>50	>50	>50	>50	27	11	11	8	7	6
5	>10	>10	>10	>10	7,6	5,2	3,6	2,6	2,4	1,6	1,4	1,6	1,2
10	>5	>5	4,2	2,9	1,3	0,8	0,9	0,8	0,5	0,6	0,4	0,3	0,3
20	2,05	1,6	1,0	0,55	0,35	0,25	0,25	0,15	0,2	0,25	0,2	0,1	0,1
25	1,28	0,84	0,4	0,24	0,2	0,24	0,2	0,12	0,08	0,12	0,12	0,08	0,08

NOTA: Números precedidos por > são as durações mais longas testadas. Nestas combinações de frequência e intensidade de estímulos não foi observada descarga posterior ou propagação da excitação com séries simples de EMTr.

Tabela 2 – Atual guia de segurança da EMT: intervalos seguros entre as séries

Frequência	INTENSIDADE DA EMTR	
	≤ 110% do limiar motor	>110% do limiar motor
≤ 20 Hz	5 s (Talvez menos; definitivamente > 1 s)	60 s (Provavelmente menos)
> 20 Hz	60 s (Provavelmente menos)	60 s (Provavelmente menos)

FONTE: Adaptado de Chen e col.²²

do córtex.²²

A quarta convulsão ocorreu quando os investigadores escolheram uma combinação de parâmetros que estava no limite máximo da segurança.¹⁹

O quinto e o sexto casos foram crises parciais simples (uma delas ocorreu com estimulação dentro dos parâmetros de segurança).¹⁰

O último caso aconteceu em uma mulher com depressão psicótica que estava participando de um ensaio com rTMS.²³ Apesar da estimulação estar dentro dos parâmetros de segurança, a paciente começou a fazer uso, sem conhecimento dos investigadores, de amitriptilina e haloperidol – medicações que sabidamente diminuem o limiar convulsivo.

Não houve nenhum tipo de complicação nestes casos. Foi observado que, na maior parte deles, as convulsões ocorreram com uma combinação de parâmetros acima dos níveis seguros.

Dhuna et al.,¹⁷ utilizando séries de estímulos de 8-25 Hz, não conseguiram induzir convulsões ou descargas epileptiformes do foco em oito pacientes sabidamente epiléticos. Sabe-se que frequências de 5 a 20 Hz aumentam a excitabilidade do córtex motor²⁴ e que frequências mais baixas (até 1 Hz) parecem diminuir a excitabilidade corticospinal.²⁵

Em um caso, a utilização concomitante de medicações que diminuem o limiar convulsivo (antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos) pode ter tido influência no desencadeamento da convulsão.²⁶

O intervalo entre as séries parece ter também um papel importante para o desencadeamento de algum foco convulsivo. Intervalos menores do que um segundo entre as estimulações parecem aumentar muito o risco de desencadeamento de convulsão, enquanto intervalos maiores que 20 segundos parecem extremamente seguros.¹⁹

Pacientes com risco de convulsões acidentais

Georgé e Belmaker²⁶ sugerem seis grupos de pacientes em que deveria ser considerada a exclusão em estudos com rTMS pelo maior risco de indução de convulsões acidentais:

1) Pacientes com encefalopatias focais ou generalizadas (i.e.,

tumor, AVC, meningite, encefalite) ou trauma craniano grave, pois estas condições favorecem a formação de um foco epileptogênico.

2) Indivíduos com epilepsia não tratada.

3) Indivíduos que têm parentes de primeiro grau com epilepsia idiopática.

4) Pacientes que iniciaram recentemente o uso de medicações que diminuem o limiar convulsivo (e.g., medicações antidepressivas tricíclicas e antipsicóticas).

5) Indivíduos que fazem consumo pesado de álcool estão sob maior risco caso o consumo seja interrompido abruptamente. O mesmo se aplica àqueles em uso atual de drogas epileptogênicas (e.g., cocaína).

6) Indivíduos com doença cardíaca importante ou com aumento da pressão intracraniana, que têm maior risco de apresentar seqüelas severas decorrentes de uma possível convulsão.

É, atualmente, recomendado que a rTMS seja realizada em uma sala equipada com oxigênio e aparelhagem de emergência. Os parâmetros de segurança internacionalmente aceitos estão sumarizados nas Tabelas 1 e 2.²¹

Em nosso Serviço, já foram feitas, até o momento, aplicações em 111 pacientes, sem nenhuma complicação.

Conclusão

A TMS é um dos mais interessantes instrumentos com potencial terapêutico em psiquiatria na atualidade. A sua utilização (principalmente com estímulos subconvulsivos) para o tratamento da depressão e, possivelmente, de outros transtornos psiquiátricos, tem aumentado de forma significativa, apesar de muitas questões ainda não estarem completamente esclarecidas (quais são os melhores parâmetros, quantos dias de tratamento, etc).

Com a estimulação subliminar existe o risco da indução de convulsões acidentais. Quando se deseja um tratamento com estimulação subconvulsiva (rTMS), os parâmetros de segurança devem ser seguidos, bem como a exclusão de pacientes com maior risco de apresentar uma convulsão acidental.

Agradecimentos

À srta. Bárbara Cristiane Bonetti, pela revisão e organização das referências.

Financiamento e Conflito de interesses: Inexistente

Recebido em 25.11.2003

Aceito em 28.01.2004

Referências

1. Pascual-Leone AP, Davey NJ, Rothwell J, Wasserman EM, Puri BK. (Eds.) *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. New York (NY): Oxford University Press; 2002.
2. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: application in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:300-11.
3. Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1367-77.
4. Lisanby SH, Luber B, Finck AD, et al. Deliberate seizure induction with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry* 2001a;58:199-200.
5. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5(1):73-103.
6. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Clos S, Perez V, Kulisevsky J, et al. Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(2):CD003493.
7. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003;182:480-91.
8. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, de Castella A, Kulkarni J. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(10):1002-8.
9. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;89:120-30.
10. Wassermann EM. Safety and side-effects of transcranial magnetic stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation. In: Pascual-Leone AP, Davey NJ, Rothwell J, Wasserman EM, Puri BK, editors. *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. New York (NY): Oxford University Press; 2002. p. 39-49.
11. Hufnagel A, Elger CE, Klingmüller D, Zierz S, Kramer R. Activation of epileptic foci by transcranial magnetic stimulation: effects on secretion of prolactin and luteinizing hormone. *J Neurology* 1990;237:242-6.
12. Düzel E, Hufnagel A, Helmstaedter C, Elger C. Verbal and working memory components can be selectively influenced by transcranial magnetic stimulation in patients with left temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 1996;34:775-83.
13. Tassinari CA, Michelucci T, Forti A. Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: usefulness and safety. *Neurology* 1990;40:1132-3.
14. Classen J, Witte OW, Schlaug G, Seitz RJ, Holthausen H, Benecke R. Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94:19-25.
15. Lisanby SH, Schlaepfer TE, Fisch H-U, et al. Magnetic seizure induction for the treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001b;58:303-5.
16. Hufnagel A, Elger CE. Responses of the epileptic focus to transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurol* 1991;43:86-99.
17. Dhuna A, Gates J, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology* 1991;41:1067-71.
18. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M. Seizure induction and transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 1992;339(8799):997.
19. Wassermann EM, Cohen LG, Flitman SS, Chen T, Hallett M. Seizures in healthy people with repeated safe trains of transcranial magnetic stimuli. *Lancet* 1996a;347:825-6.
20. Wassermann EM, Grafman J, Berry C, Hollnagel C, Wild K, Clark K, et al. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurol* 1996b;101:412-7.
21. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of rTMS. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16.
22. Chen R, Gerloff C, Classen J, Wasserman EM, Hallett M, Cohen LG. Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;105:415-21.
23. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Beneficial effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996;348:233-7.
24. Berardelli A, Jalinous R, Freeston IL. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation on man. *Exp Brain Res* 1998;122:79-84.
25. Chen R, Classen J, Gerloff C. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398-403.
26. George MS, Belmaker RH. *Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 2000.

Correspondência

Moacyr A Rosa

Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Rua Ovídio Pires de Campos, s/n
05403-010 São Paulo, SP, Brasil

Tel./Fax: (11) 3069-6971

E-mail: moarosa@yahoo.com