

Headache after evaluation with transcranial magnetic stimulation in a healthy participant. Case report

*Cefaleia após avaliação com estimulação magnética transcraniana em participante saudável.
Relato de caso*

Julie Azevedo Araújo Valente¹, Maria José Pedreira Ramalho², Janine Ribeiro Camatti³, Abrahão Fontes Baptista⁴

DOI 10.5935/2595-0118.20190054

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Adverse effects during noninvasive stimulation of the brain are rare events. The objective of this study is to present a patient's case with an intense headache with autonomic signs after single-pulse transcranial magnetic stimulation.

CASE REPORT: A 28-year old female patient, volunteered to participate in a study on the evaluation of motor cortical excitability after the injection of lidocaine in the first dorsal interosseous muscle. The resting motor threshold was estimated at four moments: before the procedure, immediately after the procedure, 30 minutes, and one hour after the procedure. At the end of the experiment, 240 pulses were performed. The participant reported mild-intensity headache that rapidly progressed to severe, left hemispheric headache, the same region where the transcranial magnetic stimulation pulses were applied. In association with the pain, she had nausea, vomiting, photophobia, conjunctival hyperemia, lacrimation, and ipsilateral eyelid edema, requiring emergency care.

CONCLUSION: It is possible that supraliminal intensities (>100% of resting motor threshold) in single-pulse transcranial magnetic stimulation may predispose to adverse effects. Other factors such as skull anatomy, electrical impedance, age, gender, cognitive and affective status, use of medications, hormone levels, the concentration of neurotransmitters and receptor expression, genetic factors and the circadian cycle may also be involved. There are no well-established safety models to guide assessment

protocols with single-pulse transcranial magnetic stimulation, considered a technique with a low incidence of adverse effects and with little demand for safety studies.

Keywords: Case report, Headache, Transcranial magnetic stimulation.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Efeitos adversos durante a estimulação não invasiva do cérebro são eventos considerados raros. O objetivo deste estudo foi apresentar um caso de paciente com cefaleia intensa com sinais autonômicos após estimulação magnética transcraniana de pulso único.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo feminino, 28 anos, saudável, voluntariamente se apresentou para participar de pesquisa sobre avaliação de excitabilidade cortical motora após a realização de injeção de lidocaína no músculo primeiro interósseo dorsal. O limiar motor em repouso foi estimado em quatro momentos: antes do procedimento, imediatamente após o procedimento, 30 minutos e uma hora após o procedimento. Foram realizados ao final do experimento 240 pulsos. A participante referiu cefaleia, de leve intensidade, que rapidamente progrediu para cefaleia intensa, hemisférica à esquerda, na região onde os pulsos da estimulação magnética transcraniana foram aplicados. Em associação à dor, apresentou náuseas, vômitos, fotofobia, hiperemia conjuntival, lacrimejamento e edema palpebral ipsilaterais, com necessidade de atendimento em unidade de emergência.

CONCLUSÃO: É possível que intensidades supraliminares (>100% do limiar motor em repouso) em estimulação magnética transcraniana de pulso único possam predispor a efeitos adversos. Outros fatores como anatomia do crânio, impedância elétrica, idade, sexo, estado cognitivo e afetivo, uso de fármacos, níveis hormonais, concentração de neurotransmissores e expressão de receptores, fatores genéticos e ciclo circadiano também podem ser implicados. Não há modelos de segurança bem estabelecidos para guiar protocolos de avaliação com estimulação magnética transcraniana de pulso único, considerada uma técnica com baixa incidência de efeitos adversos e com baixa demanda de atenção de estudos sobre segurança.

Descritores: Cefaleia, Estimulação magnética transcraniana, Relato de caso.

INTRODUÇÃO

A Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) baseia-se no princípio de indução eletromagnética de campo elétrico na superfície

Julie Azevedo Araújo Valente - <https://orcid.org/0000-0001-7417-9961>;

Maria José Ramalho - <https://orcid.org/0000-0002-4450-8565>;

Janine Ribeiro Camatti - <https://orcid.org/0000-0002-5726-8388>;

Abrahão Fontes Baptista - <https://orcid.org/0000-0001-7870-3820>.

1. Hospital São Rafael, Clínica da Dor, Salvador, BA, Brasil.

2. Hospital São Rafael, Departamento de Anestesiologia, Salvador, BA, Brasil.

3. Universidade Federal do ABC, Departamento de Neurociência e Cognição, São Bernardo do Campo, SP, Brasil.

4. Universidade Federal do ABC, Centro de Matemática, Computação e Cognição, São Bernardo do Campo, SP, Brasil.

Apresentado em 15 de maio de 2019.

Aceito para publicação em 16 de julho de 2019.

Conflito de interesses: não – Fontes de fomento: não.

Endereço para correspondência:

Rua dos Corais, 679, Residencial Estrela do Mar, Alphaville 1

41701-080 Salvador, BA, Brasil.

E-mail: julieazvalente@gmail.com julie_az@hotmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

do crânio, de magnitude suficiente para provocar despolarização de neurônios corticais. Efeitos adversos durante a estimulação não invasiva do cérebro são eventos considerados raros¹, especialmente durante a administração de pulsos únicos e pareados, técnicas utilizadas para avaliar a excitabilidade cortical^{1,2}. Estudos que utilizam EMT de pulso único podem avaliar o tempo de condução motora central e a cronometria causal nas relações cérebro-comportamento¹. O uso do pulso pareado permite a avaliação de medidas de facilitação e inibição intracortical, bem como o estudo de interações córtico-corticais¹. São considerados possíveis efeitos adversos com essas técnicas a ocorrência de cefaleia leve e transitória, alterações auditivas, cervicalgia e odontalgia³. Convulsões, hipomania aguda, histotoxicidade, alterações cognitivas, cerebrais e hormonais, como elevação dos níveis de TSH e lactato, não foram descritos em estudos com EMT pulso único e pareado, embora já tenham sido relatados durante protocolos de estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMT-r) de alta frequência e *theta burst*⁶.

O objetivo deste estudo foi apresentar um caso de cefaleia intensa com sinais autonômicos após EMT de pulso único em uma mulher jovem saudável.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 28 anos de idade, branca, destra, voluntariamente se apresentou para participar de pesquisa no laboratório de eletroestimulação funcional da Universidade Federal da Bahia (UFBA), em um trabalho sobre a avaliação de excitabilidade cortical motora após a realização de injeção de lidocaína no músculo primeiro interósseo dorsal. Após a aplicação de questionário de segurança e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, essa participante foi incluída no estudo. Negou história de comorbidades, uso de fármacos, drogas recreativas, consumo recente de café ou cigarros, privação de sono, dispositivos implantáveis no cérebro, passado de convulsões e gravidez. Quando questionada a respeito da data da última menstruação, não se recordava da data exata, mas referiu estar no período ovulatório. Essa participante já havia sido voluntária em outros estudos envolvendo avaliação com EMT sem nenhuma intercorrência.

A excitabilidade e organização cortical foram avaliadas com aparelho de EMT (BISstim, Magstim, Reino Unido). Após limpeza com álcool e solução abrasiva, os eletrodos autoadesivos de eletromiografia (EMG) (Miotec, Brasil) foram posicionados nos ventres musculares dos músculos primeiro interósseo dorsal (PID), abdutor curto do polegar (ACP) e abdutor do dedo mínimo (ADM) da mão direita (dominante) da participante, que foi posicionada sentada confortavelmente em uma cadeira, e mantida acordada durante todo o protocolo de avaliação. Uma touca de polyester, marcada previamente com uma grade de 1x1cm orientada no plano cartesiano, foi posicionada na cabeça da participante e serviu como referência para a marcação do *hotspot*. Foi utilizada uma bobina em forma de oito na superfície da região frontoparietal à esquerda, em área correspondente ao córtex motor primário. Os pulsos monofásicos simples e pareados foram administrados a cada seis segundos, sendo a atividade da EMG amplificada e convertida para sinal digital (1401 e 1902, CED, Reino Unido) e monitorada em tempo real através do *software Signal* (CED, Reino Unido).

Para a identificação do *hotspot*, utilizou-se a média de 5 pulsos em pontos sob a região descrita, com o objetivo de obter a melhor resposta no tamanho do potencial evocado motor (PEM) no músculo PID. Após essa etapa, seguiu-se a determinação do limiar motor em repouso (LMR), considerando a menor intensidade do aparelho para gerar um PEM com amplitude de 50 μ Volts pico-a-pico. Esse limiar foi estimado em 4 momentos: antes do procedimento, imediatamente após, 30 minutos e uma hora após o procedimento. Em cada um desses momentos, foram realizados 60 pulsos distribuídos randomicamente entre 20 pulsos a 100% do LMR, relativos ao PEM; 20 pulsos a 80% do LMR, com intervalos de 2ms, correspondendo à medida de inibição intracortical de curta duração, e 20 pulsos a 120% do LMR, com intervalos de 15ms, relativos às estimativas de Facilitação Intracortical, totalizando ao final do experimento 240 pulsos.

O procedimento, realizado por um anestesiológista, foi escolhido de forma aleatória através de sorteio de envelopes selados. A participante foi submetida ao agulhamento a seco no músculo PID da mão dominante e não houve injeção de nenhuma substância (Tabela 1).

Tabela 1. Medidas eletrofisiológicas obtidas através de estimulação magnética transcraniana antes e após agulhamento a seco no músculo primeiro interósseo dorsal da mão dominante

| | Baseline | Imediatamente após o agulhamento | 30 min após o agulhamento | 1h após o agulhamento |
|-------------|----------|----------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| LMR | 50 | 52 | 51 | 48 |
| 80% do LMR | 40 | 42 | 41 | 38 |
| 120% do LMR | 59 | 63 | 61 | 58 |

LMR = limiar motor em repouso.

Durante a aplicação dos pulsos, a participante não referiu qualquer queixa. Entretanto, no primeiro minuto após o término da última coleta de dados, a participante relatou cefaleia de leve intensidade que rapidamente progrediu para cefaleia intensa, hemicraniana à esquerda. Em associação à cefaleia, apresentou náuseas, fotofobia, hiperemia conjuntival, lacrimejamento e edema palpebral ipsilaterais. Negou episódios prévios semelhantes, porém referiu histórico irregular de cefaleia no período pré-menstrual (média de três a quatro episódios por ano), entretanto, sem acompanhamento médico. Dois anestesiológistas e dois fisioterapeutas estavam presentes durante a coleta e prestaram atendimento à participante, que foi colocada em decúbito dorsal horizontal numa maca e teve os sinais vitais checados, dentro dos limites da normalidade. Foi administrado dipirona por via oral. A participante ficou em observação por aproximadamente 60 minutos, até referir melhora da cefaleia, sendo então liberada e orientada a contatar a equipe médica envolvida na pesquisa em caso de retorno dos sintomas. Algumas horas após ser liberada, a participante apresentou retorno da cefaleia, com as mesmas características anteriores, porém nesse momento, acompanhada de náuseas e vômitos. Foi orientada a fazer uso de naproxeno (500mg), ciclobenzaprina (5mg) e ondansetron (4mg) por via oral, com alívio completo dos sintomas, além de acompanhamento ambulatorial com neurologista. Dois dias após o ocorrido, a participante apresentou fluxo menstrual. Realizou investigação através de ressonância nuclear magnética de crânio e eletroencefalograma, sem alterações.

DISCUSSÃO

O uso de dispositivos de EMT tem se tornado cada vez mais comum tanto em pesquisa básica quanto em terapias clínicas². Na aplicação da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMT-r), muitos parâmetros de segurança são sugeridos, como número total de pulsos, duração e intervalos entre os pulsos, intervalos entre as sessões de estimulação, tipo de bobina e local de estimulação³. Na aplicação da EMT de pulso único, a amplitude dos pulsos, em teoria, não provoca alterações terapêuticas. Logo, não há modelos de segurança bem estabelecidos para guiar protocolos de avaliação com EMT pulso único, considerada uma técnica com baixa incidência de efeitos adversos e com baixa demanda de atenção de estudos sobre segurança⁴. Entretanto, há estudos que relatam a presença de efeitos adversos quando são usadas intensidades supralimiares (>100% do LMR) em EMT de pulso único⁵. Além disso, mais que apenas requisitos técnicos, outros fatores podem influenciar a resposta da EMT, sendo muito mais difíceis de ser controlados, porém não menos importantes: anatomia do crânio, impedância elétrica, idade, sexo, estado cognitivo e afetivo, uso de fármacos, níveis hormonais, concentração de neurotransmissores e expressão de receptores, fatores genéticos e ciclo circadiano⁵.

A cefaleia em protocolos de EMT com pulso único é considerada ocorrência rara e pouco descrita na literatura⁶. No último estudo sobre segurança e EMT foi descrito que a presença de cervicálgia, odontálgia e desconforto sob a região onde é posicionada a bobina são possíveis de ocorrer com pulsos únicos¹. Um estudo publicado em 2013 comparou a incidência de efeitos adversos entre EMT-r e EMT pulso único com resultados diferentes dos que são descritos na literatura⁷. Neste trabalho, a incidência de efeitos adversos foi mais frequente em protocolos com pulso único. A explicação sugerida para essa ocorrência é o perfil de participante de protocolos de EMT pulso único, muitas vezes ingênuos ou com fantasias em relação ao mecanismo de ação da EMT⁸. No caso da ocorrência de cefaleia deste relato de caso, esse argumento não pode ser aplicado, uma vez que a participante já havia participado de outros protocolos de estudo e conhecia os efeitos da EMT.

A ocorrência de cefaleia trigeminal, com sinais e sintomas muito semelhantes aos que a participante deste estudo apresentou, foi des-

crita após a aplicação de protocolo de EMT-r⁹. Neste caso específico, a etiologia pode ser estabelecida através de teste terapêutico realizado com a administração de oxigênio e alívio imediato dos sintomas. O diagnóstico do tipo de cefaleia apresentado pela participante, se cefaleia trigeminal ou enxaqueca com sinais autonômicos¹⁰ foi prejudicado neste relato, uma vez que a coleta de dados foi realizada numa unidade extra-hospitalar e sem a presença de neurologista. Dessa forma, houve prejuízo na avaliação do caso, uma vez que o diagnóstico diferencial foi realizado de forma retrospectiva.

CONCLUSÃO

Embora de ocorrência rara, os efeitos adversos são possíveis com o uso da EMT pulso-único. É fundamental que os pesquisadores estejam familiarizados com as ocorrências mais comuns, de modo a identificar e dar seguimento adequado a cada caso.

REFERÊNCIAS

1. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(5):858-82.
2. Cavaleri R, Schabrun SM, Chipchase LS. The number of stimuli required to reliably assess corticomotor excitability and primary motor cortical representations using transcranial magnetic stimulation (TMS): a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2017;6(1):48.
3. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-39.
4. Chen R, Tam A, Bütefisch C, Corwell B, Ziemann U, Rothwell JC, et al. Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *J Neurophysiol.* 1998;80(6):2870-81.
5. Peterchev AV, Wagner TA, Miranda PC, Nitsche MA, Paulus W, Lisanby SH, et al. Fundamental of transcranial electric and magnetic stimulation dose: definition, selection, and reporting practices. *Brain Stimul.* 2012;5(4):435-53.
6. Auriat AM, Neva JL, Peters S, Ferris JK, Boyd LA. A review of transcranial magnetic stimulation and multimodal neuroimaging to characterize post-stroke neuroplasticity. *Front Neurol.* 2015;6:226.
7. Maizey L, Allen CP, Dervinis M, Verbruggen F, Varnava A, Kozlov M, et al. Comparative incidence rates of mild adverse effects to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2013;124(3):536-44.
8. Tajerian M, Leu D, Zou Y, Sahbaie P, Li W, Khan H, et al. Brain neuroplastic changes accompany anxiety and memory deficits in a model of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology.* 2014;121(4):852-65.
9. Durmaz O, Ateş MA, Şenol MG. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)-induced trigeminal autonomic cephalalgia. *Noro Psikiyatri Arş.* 2015;52(3):309-11.
10. Dodick DW, Schembri CT, Helmuth M, Aurora SK. Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. *Headache.* 2010;50(7):1153-63.