

Neurofisiologia e plasticidade no córtex cerebral pela estimulação magnética transcraniana repetitiva

Plasticity of the Human Cerebral Cortex as Revealed by Transcranial Magnetic Stimulation

JOAQUIM BRASIL NETO¹

Resumo

Um velho dogma da biologia afirma que só existiria capacidade de reorganização cortical (neuroplasticidade) em animais muito jovens; no adulto, tal capacidade seria pequena ou mesmo inexistente.

Aqui, revisamos estudos realizados em animais e em humanos que demonstram uma capacidade de reorganização cortical nos sistemas sensoriais e motores em indivíduos adultos. Destacamos os estudos realizados com a técnica de estimulação magnética transcraniana. O córtex cerebral adulto é capaz de reorganização após lesões do sistema nervoso periférico ou central ou no contexto do aprendizado.

Palavras-chave: Neuroplasticidade, reorganização cerebral, estimulação magnética transcraniana, aprendizado motor.

Abstract

An old biological dogma states that a potencial for cortical reorganization (neuroplasticity) exists only in young animals, being lost in adult life.

Here we review studies carried out both in animals and humans, which demonstrate cortical reorganization in sensory and motor systems in adult subjects. We particularly emphasize human studies carried out with the aid of transcranial magnetic stimulation. The adult cortex is capable of reorganization after peripheral or central nervous system lesions and as a result of learning.

Key words: Neuroplasticity, cerebral reorganization, transcranial magnetic stimulation, motor learning.

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

¹ Doutor em Ciências pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Endereço para correspondência: Laboratório de Neurociências e Comportamento, ICC-Sul, Módulo 8, Universidade de Brasília, 70910-900, Brasília, DF.

Neurofisiologia

A estimulação magnética transcraniana, cuja utilização iniciou-se em 1985 (Barker *et al.*), foi um instrumento extremamente valioso para a elucidação de diversos aspectos da fisiologia do sistema motor humano. Os primeiros estimuladores magnéticos tinham, porém, a sua frequência de estimulação limitada pelo tempo de recarga dos capacitores e, dependendo da intensidade utilizada, não era possível alcançar frequências superiores a 0,5 Hz.

Entretanto, os neurofisiologistas já sabiam há muito tempo que certos efeitos da estimulação cerebral só apareciam se a área em questão fosse estimulada repetitivamente, presumivelmente devido a fatores cumulativos, inibitórios ou excitatórios. Por esse motivo, era imperativo o desenvolvimento dos aparelhos de estimulação magnética no sentido de que estímulos repetidos pudessem passar a ser aplicados. Várias questões de ordem técnica tiveram que ser solucionadas pelos engenheiros, como o superaquecimento das bobinas com a passagem freqüente de grandes cargas elétricas. Esse problema foi solucionado com sistemas de refrigeração a água ou a óleo. Dispomos, atualmente, de equipamentos capazes de realizar a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS).

Sabemos, hoje, que os efeitos da rTMS sobre as respostas motoras dependem da frequência e da intensidade da estimulação (Pascual-Leone *et al.*, 1992, 1993, 1994; Valls-Solé *et al.*, 1992). Trens de estímulos a 1 Hz não levam a mudanças progressivas nas amplitudes dos potenciais de ação musculares compostos (PAMC) dos músculos intrínsecos da mão a intensidades de uma a duas vezes o limiar motor, embora, a intensidades mais baixas, em alguns indivíduos, ocorra uma tendência à flutuação cíclica da amplitude. Trens de estímulos a 3 e 5 Hz levam a um aumento progressivo no tamanho dos PAMC e a uma diminuição da latência. Trens a frequências de 10 a 25 Hz, a intensidades até 1,3 vezes o limiar, também levam, em alguns sujeitos, a um aumento progressivo da amplitude, mas em outros, à medida que a intensidade é aumentada, um padrão alternante de amplitude aparece, de modo que um PAMC muito grande é seguido por uma resposta pequena ou até ausente. Esses efeitos cíclicos resultam de alterações na excitabilidade corticomotoneuronal produzidas por pulsos únicos, como se pode demonstrar com estudos dos efeitos de estímulos pareados (Valls-Solé *et al.*, 1992).

Trens de estímulos resultam em alterações da excitabilidade corticomotoneuronal com duração de até vários minutos. Foi demonstrado, por exemplo, que um trem a 20 Hz e a 1,5 vez o limiar motor leva a respostas mais freqüentes a pulsos únicos, aplicados a cada dez segundos por quatro minutos (Pascual-Leone *et al.*, 1994). Não se sabe se esse desvio do limiar é devido a alterações em nível cortical ou medular,

mas ele tem evidentes implicações para a segurança do método. O efeito já foi previamente notado em experimentos com primatas e foi sugerido que possa representar eficiência aumentada das sinapses corticais excitatórias, que se acredita estarem implicadas no aprendizado motor.

Se a rTMS é aplicada ao ponto de estimulação ótimo para um músculo da mão, por exemplo, as respostas também podem ser evocadas em outros grupos musculares, à medida que o trem de estímulos continua. Assim, respostas dos flexores do antebraço e até mesmo do deltóide podem ser obtidas (Pascual-Leone *et al.*, 1994). A ordem de recrutamento de músculos adicionais ao padrão de resposta é somatotópica, sugerindo uma difusão cortical dos estímulos. A latência das respostas em músculos distantes (por exemplo, o deltóide quando os estímulos são dirigidos à área da mão) é maior do que quando os estímulos são aplicados sobre a área ótima para estimulação do deltóide. Foi sugerido que esse fato se deva à difusão horizontal da excitação em fibras mielínicas intracorticais conduzindo a aproximadamente 7 m/s (Pascual-Leone *et al.*, 1994).

Os efeitos da rTMS também podem ser influenciados pela existência de fadiga motora central (Brasil-Neto *et al.*, 1994). Os efeitos da rTMS a frequências variáveis de 0,1 a 6 Hz foram estudados em músculos durante o repouso e com diferentes tempos de exercício prévio; foi demonstrado um padrão de queda progressiva das amplitudes dos PAMC, durante um trem de estímulos, nos músculos que haviam sido ativados voluntariamente antes da aplicação da rTMS. Esse padrão de queda reflete a fadiga das vias motoras centrais e foi demonstrado de maneira mais inequívoca com trens de rTMS aplicados a 0,3 Hz. Esse efeito parece depender da depleção de neurotransmissores nas vias motoras centrais.

Foi demonstrado que a rTMS do córtex frontal afeta o humor e o faz de maneira lateralizada (George *et al.*, 1996; Pascual-Leone *et al.*, 1996a). Em dez indivíduos normais, a rTMS da área pré-frontal esquerda levou a um aumento significativo de um escore de "tristeza" e a uma redução igualmente significativa de um escore de "felicidade", quando comparados à estimulação pré-frontal direita ou central.

O tratamento da depressão com a rTMS de baixa frequência foi estudado por vários autores (Höflich *et al.*, 1993; Kolbinger *et al.*, 1995; Grisaru *et al.*, 1994), com resultados pouco convincentes. Altas frequências foram utilizadas por George *et al.* (1995) e Pascual-Leone (1996), com resultados muito animadores.

Aparentemente, existe um paradoxo no qual a rTMS do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo induz, em voluntários sadios, redução da felicidade e aumento da tristeza, o que é uma depressão do humor; entretanto, a estimulação da mesma área em pacientes com depressão melhora o humor. Claramente, uma

explicação simplista em termos de excitação ou inibição cortical seria difícil de ser sustentada. Provavelmente desempenham um papel os efeitos neuromodulatórios de substâncias liberadas pela rTMS, já que os efeitos relatados perduram de minutos a semanas, segundo os trabalhos já publicados.

Teoricamente, a estimulação do córtex pré-frontal poderia levar, transinapticamente, a uma ativação de neurônios dopaminérgicos no mesencéfalo e de neurônios noradrenérgicos e serotoninérgicos no tronco cerebral. Estudos em animais demonstraram efeitos da rTMS sobre a neurotransmissão dopaminérgica. Utilizando uma técnica de microdiálise *in vivo*, uma estimulação seletiva da liberação de dopamina após tratamento com rTMS foi vista no hipocampo de ratos, no estriado e no núcleo *accumbens* (Keck *et al.*, 2000, 2002; Zangen and Hyodo, 2002). O aumento da concentração de dopamina foi visto após estimulação de alta frequência (20Hz), bem como de baixa frequência (2Hz).

Entretanto, a comparação com a estimulação pré-frontal pela rTMS em humanos é criticável (Lisanby *et al.*, 2000), pois a rTMS em pequenos roedores pode ser menos focal devido a limitações de tamanhos disponíveis de bobinas de rTMS e a diferenças na anatomia funcional do córtex pré-frontal de roedores e humanos.

Plasticidade cortical

Um velho dogma da biologia é representado pela afirmação de que só existiria capacidade de reorganização cortical (neuroplasticidade) em animais muito jovens; no adulto, tal capacidade seria pequena ou mesmo inexistente.

Entretanto, vários estudos realizados nas décadas de 1980 e 1990 por Sanes (1988), Merzenich (1984), Pons (1991), Kaas (1991), entre outros, revelaram um grau até então não suspeitado de plasticidade cerebral em animais adultos. Esses estudos envolveram, basicamente, manipulações periféricas como amputações de membros, sindactilia artificial, secções de nervos etc., seguidas do estudo de possíveis modificações na representação somatotópica das partes corporais envolvidas no córtex sensorial.

Os experimentos com animais revelaram, basicamente, que:

1. quando um membro é amputado, a sua área de representação somatotópica no córtex sensitivo ou motor não fica silenciosa, mas passa a se relacionar com o coto ou com outras regiões corporais representadas no córtex adjacente;
2. quando se faz uma sindactilia artificial, os dígitos (do morcego, por exemplo) deixam de ter representações corticais separadas, passando a compartilhar uma única área cortical no giro pós-central;
3. essas modificações podem ocorrer de modo extremamente rápido.

A partir da introdução da estimulação magnética transcraniana (EMT), tornou-se possível o estudo da representação somatotópica no giro pré-central de humanos mediante uma nova técnica não-invasiva.

A estimulação magnética transcraniana foi descoberta em 1985 por Barker (1985) e consiste na aplicação, ao crânio intacto, de pulsos magnéticos rapidamente variáveis no tempo, que geram, por indução eletromagnética (Lei de Faraday), pequenas correntes elétricas intracorticais que despolarizam os motoneurônios. Ao aplicar-se a bobina magnética sobre a região do crânio correspondente à área de representação cortical da mão no giro pré-central, por exemplo, são produzidos movimentos involuntários da mão contralateral.

Com o mapeamento do córtex motor humano mediante estimulação magnética transcraniana, foram feitas algumas descobertas interessantes:

1. Em amputados crônicos, há um aumento da área de representação cortical motora dos segmentos corporais proximais, i.e., do coto (Cohen *et al.*, 1993);
2. Em paraplégicos, há um aumento da área de representação cortical da musculatura abdominal (Topka *et al.*, 1991).

Estudos com “amputações reversíveis” de membros em humanos

Esses achados são similares àqueles observados em animais que sofreram secções experimentais de nervos e mostraram plasticidade do córtex somestésico, mas dizem respeito ao homúnculo motor, mais facilmente estudado no homem intacto com a estimulação magnética transcraniana; uma pergunta que logo surgiu foi: será que essas alterações plásticas, a exemplo do que ocorria nos ratos com secção do nervo facial (Sanes *et al.*, 1988), também poderiam ocorrer em humanos após amputações agudas de membros?

Para respondê-la, Brasil-Neto *et al.* (1992) utilizaram um bloqueio anestésico do antebraço de voluntários normais e verificaram o que ocorreria com a excitabilidade da área de representação cortical motora de um músculo proximal ao bloqueio, o bíceps. A anestesia do membro agia como uma “amputação reversível”. Esses autores comprovaram, então, que dentro de poucos minutos da instalação da anestesia completa havia um grande aumento da excitabilidade da área de representação cortical motora do bíceps, que voltava também rapidamente ao normal com a cessação da anestesia. Ficou, assim, comprovado que também no humano pode ocorrer o desmascaramento de conexões sinápticas preexistentes, levando a uma forma aguda de plasticidade; acredita-se que na amputação real, a cronificação da ausência do membro leve também à formação de novas conexões sinápticas que geram um substrato neural permanente para essas alterações plásticas.

A plasticidade cortical e o aprendizado motor

Pascual-Leone *et al.* (1993) realizaram estudos muito interessantes sobre o papel de alterações plásticas do córtex motor de humanos adultos em decorrência do aprendizado motor. Nesses estudos, os mapas de representações somatotópicas foram determinados, sempre, com a estimulação magnética transcraniana.

Leitores de braille

Pascual-Leone *et al.* (1993) constataram que, em cegos leitores de braille, a área de representação cortical motora do dedo “leitor” era sempre maior do que a do dedo contralateral e também do que aquela observada no córtex de cegos que não liam braille ou de voluntários com visão normal. Além disso, quando esses indivíduos tiravam “férias de leituras” de algumas semanas, ocorria alguma redução no tamanho da área de representação somatotópica do dedo “leitor”!

Pianistas

Em outro estudo muito interessante, Pascual-Leone *et al.* (citados por Cohen *et al.* [1993]) verificaram

aumento da área de representação cortical motora da mão em indivíduos leigos que praticavam escalas de piano no laboratório; a representação cortical retornava ao tamanho original quando os exercícios eram abandonados. Surpreendentemente, entretanto, esses autores evidenciaram um certo aumento da área da mão mesmo com exercícios de piano apenas imaginados pelos voluntários, sem execução real da tarefa manual. Esse achado dá suporte científico ao “treinamento mental” realizado já há algum tempo por atletas de diferentes esportes quando impossibilitados de realizar um treinamento real (durante viagens de avião, por exemplo).

Conclusão

A técnica da estimulação magnética transcraniana possibilitou um significativo avanço dos nossos conhecimentos sobre a fisiologia do sistema nervoso. Particularmente importante foi a documentação de um grau até então desconhecido de plasticidade das áreas de representação somatotópica no giro pré-central.

Referências bibliográficas

- BARKER, A.T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I.L. - Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985 II:1106-07.
- BRASIL-NETO, J.P.; COHEN, L.G.; HALLETT, M. - Central fatigue as revealed by postexercise decrement of motor evoked potentials. *Muscle and Nerve* 1994;17:713-9.
- BRASIL-NETO, J.P.; COHEN, L.G.; PASCUAL-LEONE, A.; JABIR, F.L.; WALL, R.T.; HALLETT, M. Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1992;42:1302-6.
- COHEN, L.G.; BRASIL-NETO, J.P.; PASCUAL-LEONE, A.; HALLETT, M. Plasticity of cortical motor output organization following deafferentation, cerebral lesions, and skill acquisition. *Advances in Neurology* 1993;63:187-200.
- GEORGE, M.S.; WASSERMANN, E.M.; WILLIAMS, W.A.; CALLAHAN, A.; KETTER, T.A.; BASSER, P. et al. - Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport* 1995;6:1853-6.
- GEORGE, M.S.; WASSERMANN, E.M.; WILLIAMS, W.A.; STEPPEL, J.; PASCUAL-LEONE, A.; BASSER, P. et al. - Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 1996;8:172-80.
- GRISARU, N.; YAROLAVSKY, U.; ABARBANEL, J.; BELMAKER, R.H. - Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 1994;4:287-8.
- HÖFFLICH, G.; KASPER, S.; HUFNAGEL, A.; RUHRMANN, S.; MÖLLER, H.-J. - Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug resistant major depression: a report of 2 cases. *Human Psychopharmacology* 1993;8:361-5.
- KAAS, J.H. Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annual Review of Neuroscience* 1991;14:13767.
- KECK, M.E.; SILLABER, I.; EBNER, K.; WELT, T.; TOSCHI, N.; KAEHLER, S.T.; SINGEWALD, N.; et al. - Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *European Journal of Neurosciences* 2000;12:3713-20.
- KECK, M.E.; WELT, T.; MÜLLER, M.B.; ERHARDT, A.; OHL, F.; TOSCHI, N.; HOLSBOER, F.; SILLABER, I. - Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 2002;43:101-9.
- KOLBINGER, H.; HÖFFLICH, G.; HUFNAGEL, A.; MÖLLER, H.-J.; KASPER, S. - Transcranial magnetic stimulation in the treatment of

- major depression: a pilot study. *Human Psychopharmacology* 1995;10:305-10.
- LISANBY, S.H.; LUBER, B.; PERERA, T.; SACKHEIM, H.A. - Transcranial magnetic stimulation: Applications in basic neuroscience and neuropsychopharmacology. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2000;3:259-73.
- MERZENICH, M.M.; NELSON, R.J.; STRYKER, M.P.; CYNDER, M.S.; SHOPPMANN, A.; ZOOK, J.M. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *Journal of Comparative Neurology* 1984;224:591-605.
- PASCUAL-LEONE, A.; VALLS-SOLÉ, J.; BRASIL-NETO, J.P.; COHEN, L.G.; HALLETT, M. - Seizure induction and transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 1992;339:997.
- PASCUAL-LEONE, A.; HOUSER, C.M.; REESE, K.; SHOTLAND, L.I.; GRAFMAN, J., SATO, S. et al. - Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1993;89:120-30.
- PASCUAL-LEONE, A.; VALLS-SOLÉ, J.; WASSERMANN, E.M.; HALLETT, M. - Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847-58.
- PASCUAL-LEONE, A.; CATALA, M.D.; PASCUAL, A.P.L. - Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 1996;46:499-502.
- PASCUAL-LEONE, A.; CAMMAROTA, A.; WASSERMANN, E.M.; BRASIL-NETO, J.P.; COHEN, L.G.; HALLETT, M. Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of braille readers. *Annals of Neurology* 1993;34(1):337.
- PONS, T.P.; GARRAGHTY, P.E.; OMMAYA, A.K.; KAAS, J.H.; TAUB, E.; MISHKIN, M. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science* 1991;252:1857-60.
- SANES, J.N.; SUNER, S.; LANDO, J.F.; DONOGHUE, J.P. Rapid reorganization of adult rat motor cortex somatic representation patterns after motor nerve injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1988;85:2003-7.
- TOPKA, H.; COHEN, L.G.; COLE, R.A.; HALLETT, M. Reorganization of corticospinal pathways following spinal cord injury. *Neurology* 1991;41:127683.
- VALLS-SOLÉ, J.; PASCUAL-LEONE, A.; WASSERMANN, E.M.; HALLETT, M. - Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1992;85:355-64.
- ZANGEN, A.; HYODO, K. - Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *NeuroReport* 2000;13:2401-5.