

Fundamentos e aplicabilidade clínica da Estimulação Magnética Transcraniana na Reabilitação das Afasias

Rationale and clinical applicably of Transcranial Magnetic Stimulation to aphasia rehabilitation

Inês Tello Milheiras Rodrigues¹

RESUMO

A recuperação após um Acidente Vascular Cerebral (AVC) é baseada nos mecanismos de plasticidade neuronal e na forma como o sistema nervoso central se reorganiza para compensar a perda das áreas afetadas. Neste contexto específico, as técnicas de neuromodulação, onde se enquadra a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), têm tido avanços promissores e suscitado grande interesse por parte da comunidade científica pelo seu potencial terapêutico, especialmente nas sequelas pós-AVC. A EMT resulta da produção de campos magnéticos modulados, induzindo a produção de correntes elétricas no córtex cerebral, modificando a excitabilidade intra-cortical e ativando ou inibindo estruturas corticais e subcorticais distantes ao longo de conexões específicas. Neste sentido, a EMT pode promover os mecanismos de neuroplasticidade e está associada à recuperação funcional de pacientes que sofreram AVC's. Pretende-se, com este artigo, apresentar uma atualização da literatura sobre este tema de forma a evidenciar as diferentes aplicações clínicas desta técnica especificamente na reabilitação de pessoas com afasia após AVC.

Unitermos. Cérebro, AVC, Reabilitação, Estimulação Magnética Transcraniana

Citação. Rodrigues ITM. Fundamentos e aplicabilidade clínica da Estimulação Magnética Transcraniana na Reabilitação das Afasias.

ABSTRACT

Post-stroke recovery is based on neural plastic changes that allow brain reorganization in order to compensate the loss of activity in the affected brain regions. In this line, the neuromodulation techniques, namely Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), assists to a growing interest from the scientific community, especially for its therapeutic potential to treat stroke related sequels. TMS results from a magnetic field that induces an electrical current in the cerebral cortex, changing intra-cortical excitability and activating distant cortical and subcortical structures throughout specific connections. Therefore, the application of TMS was recently proposed to promote functional recovery in stroke patients, owing to the induced neuroplasticity. This paper review and discusses the different clinical applications of TMS in patients with post-stroke aphasia.

Keywords. Brain, Stroke, Rehabilitation, Transcranial Magnetic Stimulation

Citation. Rodrigues ITM. Rationale and clinical applicably of Transcranial Magnetic Stimulation to aphasia rehabilitation.

Trabalho realizado no Instituto de Ciências da Saúde – Universidade Católica Portuguesa, Center of Interdisciplinary Investigation in Health, Lisboa, Portugal.

Endereço para correspondência:
Inês TM Rodrigues
Lisboa, Portugal.
e-mail:saude@ics.lisboa.ucp.pt

1. Terapeuta da Fala, Mestre em Patologia da Linguagem, Doutorada em Neurociências Cognitivas. Instituto de Ciências da Saúde – Universidade Católica Portuguesa, Lisboa, Portugal.

Atualização
Recebido em: 25/11/14
Aceito em: 12/05/15

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A afasia é definida classicamente como uma perturbação adquirida da linguagem e uma seqüela frequente após um AVC em áreas que efetuam o processamento linguístico (normalmente a rede fronto-temporal do hemisfério esquerdo)¹.

A classificação das afasias depende do desempenho do paciente em determinados parâmetros definidos por diferentes provas linguísticas. Os parâmetros linguísticos mais comumente utilizado para efetuar o diagnóstico taxonômico das afasias são os seguintes² a) fluência do discurso; b) capacidade de nomeação de objetos por confrontação visual; c) capacidade de repetição de palavras e d) capacidade de compreensão de ordens.

Adicionalmente, o parâmetro relacionado com a fluência do discurso possui boa correlação neuroanatômica com diferentes áreas da linguagem. Casos de afasias não fluentes estão muito associados a lesões nas áreas frontais (i.e área de Broca) enquanto que os quadros de afasia fluente estão fortemente associados a lesões mais posteriores (i.e área de Wernicke). Esta dicotomia serve sobretudo para orientação clínica pois o processamento e representação da linguagem estão associados a uma rede complexa de estruturas cerebrais. Os avanços das técnicas de neuroimagem (i.e. ressonância magnética funcional, tratografia por tensores de difusão) revelaram a existência de múltiplas ligações fronto-temporais, cortico-subcorticais, que constituem uma rede complexa responsável pelo processamento da informação linguística^{3,4}.

Estima-se que a prevalência de afasia no universo de pessoas que sofreram um AVC seja superior a 30%⁵. Adicionalmente, quando analisado o impacto económico da afasia isoladamente, esta perturbação da linguagem agrava significativamente os custos globais inerentes ao tratamento de um doente que sofreu um AVC⁶.

Após um AVC, vários fatores influenciam a recuperação das funções linguísticas perdidas e a literatura é unânime em ressaltar a dimensão da lesão e o tempo de evolução como os mais preponderantes. Em fase aguda a activação do HD é mais preponderante e tende re-lateralizar à esquerda à medida que o quadro clínico evolui favoravelmente⁷. A manutenção de activações significativas à direita está associada a pior prognóstico e é tanto maior quanto mais extensa a lesão⁸.

O tratamento mais comum para a reabilitação dos defeitos de linguagem é a fonoaudiologia cuja eficácia é reconhecida na literatura^{9,10}. No entanto, e à semelhança de qualquer intervenção terapêutica, a terapia fonoaudiológica tem limites na sua atuação e a recuperação completa dos casos mais graves é pouco frequente.

Os efeitos da afasia são frequentemente dramáticos e devastadores porque esta alteração da linguagem compromete, em muitos casos, gravemente as capacidades comunicativas dos sujeitos. Neste sentido, a afasia apresenta, comumente, um impacto negativo na socialização, nas relações de amizade e está frequentemente associada à sintomatologia depressiva. Todos esses aspectos introduzem enormes mudanças na afirmação e manutenção de uma qualidade de vida satisfatória¹¹. Muitas destas consequências negativas são agravadas por barreiras sócio-económicas que condicionam o acesso ou a manutenção do programa fonoaudiológico e a inclusão social e profissional destas pessoas.

Neste sentido, sobressai a necessidade de procurar novas técnicas e estratégias adicionais que permitam garantir todo o potencial de reabilitação da pessoa com afasia. Dentro deste enquadramento, a EMT pode promover os mecanismos de neuroplasticidade e está associada à recuperação funcional de pacientes que sofreram AVC's¹².

Pretende-se, com este artigo, apresentar uma atualização da literatura sobre este tema de forma a evidenciar as diferentes aplicações clínicas desta técnica especificamente na reabilitação de pessoas com afasia após AVC.

O percurso metodológico escolhido para o desenvolvimento desta actualização foi a pesquisa bibliográfica de natureza qualitativa, mediante busca electrónica. A pesquisa da literatura científica foi efetuada através das bases de dados PubMed/Medline, Cochrane Database e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO). A escolha das referidas bases de dados deveu-se ao fato de conterem o maior número de periódicos indexados na área da saúde.

A procura de artigos foi realizada em Português, Inglês e Espanhol. As palavras-chave utilizadas foram, respectivamente, para cada um dos idiomas: acidente vascular cerebral, afasia, estimulação magnética transcraniana, reabilitação, neuromodulação e neuroplasticidade

(isoladamente ou sob a forma combinada).

Os critérios de inclusão foram: (a) pacientes com diagnóstico clínico de afasia de etiologia vascular; (b) uso de EMT-controlado com a EMT-real de forma a excluir um possível efeito placebo; (c) uso de aleatorização para dividir os participantes garantindo uma avaliação cega; e (d) análise dos resultados através de medidas quantitativas (escolas comportamentais ou instrumentais). O período estabelecido para as buscas foi de 1985 até aos dias atuais, privilegiando os artigos menos de cinco anos, por se tratar de um artigo de atualização.

Princípios da Corrente Magnética Transcraniana

Para melhor compreender as aplicações clínicas da EMT é necessário compreender os princípios fundamentais subjacentes à estimulação eléctrica do córtex cerebral através de corrente magnética.

A EMT é considerada uma técnica de neuromodulação não invasiva porque não implica nenhum procedimento doloroso nem envolve instrumentos que rompem as barreiras naturais do corpo humano. Esta técnica é baseada no princípio da indução electromagnética, ou seja, um pulso de corrente electromagnética passa por uma bobina, colocada sobre a cabeça da pessoa, e tem intensidade e duração suficiente para passar o escalpo e osso e chegar ao cérebro com uma atenuação negligenciável¹³.

A intensidade do campo magnético varia de acordo com os parâmetros do equipamento utilizado, mas em geral, é de aproximadamente 1,5 a 2,5T, na contiguidade da bobina. A mudança rápida na intensidade do campo magnético promove, dentro do crânio, a indução de um campo eléctrico, perpendicular ao campo magnético. Este campo eléctrico induzido pela EMT muda ao longo da fibra nervosa e resulta numa corrente trans-membranosa¹⁴. Um pulso de EMT não afeta somente a atividade neuronal das áreas atingidas mas ativa/modula a excitabilidade cortical de áreas distantes interconectadas¹⁵.

Se a corrente, amplitude, duração e direção forem adequadas, o campo electromagnético irá despolarizar os neurónios e criar potenciais de ação. Quanto maior a intensidade do campo eléctrico no córtex cerebral, maior a extensão da despolarização de membranas celulares e, consequentemente, maior a área de ativação neuronal¹⁶. A resposta cortical à EMT, além de depender destas vari-

áveis, depende igualmente do formato da bobina. Neste sentido, há uma tendência para utilizar bobinas em forma de 8 por produzirem campos magnéticos mais focais em relação a outros equipamentos¹⁶. Recentemente, foram introduzidas bobinas em forma de H desenhadas para conseguir atingir regiões mais profundas do cérebro. Este formato foi desenhado de acordo com os princípios eletrofísicos que determinam o decréscimo do campo eléctrico ao longo do tecido neuronal^{17,18}.

Importa salientar que a sigla EMT pode conduzir a interpretações erradas dos princípios eletrofísicos que regem esta técnica. Em rigor, os efeitos neuromoduladores da EMT resultam de corrente eléctrica induzida pelo campo magnético e por esse motivo, em contexto académico, salienta-se que os resultados decorrem da “interferência eléctrica sem eléctrodos”.

A história da criação da EMT, à luz de tantas outras na ciência, tem tanto de inesperado como de revolucionário. Foi apenas em 1985 que Barker e a sua equipa foram capazes de concretizar uma resposta motora em seres humanos após estimulação transcraniana do córtex motor¹⁹. Desde então, o número de artigos e investigações clínicas com recurso a EMT tem crescido de forma exponencial. Dez anos após a publicação do estudo pioneiro de Barker¹⁹, o número de artigos publicados com referência à EMT era já de 150 e atualmente ultrapassa os 1700 numa simples pesquisa na Medline.

Os primeiros estudos utilizavam apenas um único pulso eletromagnético (single-pulse TMS) e visaram sobretudo o córtex motor pela facilidade em desencadear um potencial evocado e pela aplicação clínica na caracterização e diagnóstico de doenças neuromusculares degenerativas. Com o avançar do desenvolvimento tecnológico, foram criadas bobinas mais sofisticadas que permitiam a administração de pulsos repetidos com diferentes intensidades e frequências (*repetitive transcranial magnetic stimulation* – rTMS).

A escolha do tipo de EMT atende a contextos clínicos distintos e com diferentes objetivos, estando a single-pulse TMS particularmente associada ao estudo dos mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos das vias motoras e a rTMS à análise de fenómenos de neuroplasticidade e ao tratamento de sequelas pós-AVC, como será seguidamente discutido.

Estimulação Magnética Repetitiva (rEMT)

A rEMT refere-se à aplicação de pulsos electromagnéticos em intervalos regulares. Por convenção, quando são utilizadas frequências iguais ou inferiores a 1Hz, são denominadas por baixas frequências e, em contraposição, todas as frequências acima deste valor são consideradas frequências altas.

A literatura descreve, para a população clínica, a diminuição temporária de excitabilidade do córtex motor quando são utilizadas baixas frequências (frequências inibitórias)^{20,21} ($\leq 1\text{Hz}$) enquanto o efeito oposto é obtido com rEMT de alta frequência²² ($>1\text{Hz}$ até 20Hz).

A rEMT pode modificar o processamento cerebral²³⁻²⁵, podendo promover disfunções temporárias em diferentes áreas corticais. A título de exemplo, a estimulação temporal e frontal inferior pode resultar num defeito de linguagem transitório²⁶. O efeito da rEMT sobre o desempenho de diferentes tarefas, tornou esta técnica numa importante ferramenta na investigação do papel fisiológico de diferentes áreas cerebrais e no tratamento de inúmeras patologias cerebrais.

Durante a rEMT, o operador pode controlar a localização da estimulação através de diversos sistemas de neuronavegação que podem utilizar os dados de ressonâncias prévias ou através de modelos de cálculo estereotáxico²⁷.

Segurança da EMT

A EMT tem sido continuamente aperfeiçoada e atualmente é considerada confiável e de baixo risco para a investigação em seres humanos²⁸.

As contra-indicações absolutas para seu uso são a existência de marca-passos (*pacemakers*) cardíacos, aparelhos electrónicos ou objetos metálicos intracranianos e falhas ósseas no crânio. As descrições de crises convulsivas após EMT são muito raras na literatura, quer em voluntários saudáveis, quer em pacientes neurológicos, com ou sem epilepsia. Paradoxalmente, vários autores não conseguiram “ativar” focos epiléticos em pacientes com crises parciais complexas e de difícil controle²⁹.

Estudos de anatomia patológica em animais não reportam qualquer alteração microcelular após aplicação contínua de EMT. Adicionalmente, Gates e a sua equipa³⁰ não encontraram quaisquer lesões orgânicas no tecido ce-

rebral de dois indivíduos que receberam mais de 2.000 estímulos antes de uma lobectomia antero-temporal para o tratamento de epilepsia.

A utilização clínica da EMT obedece a normas éticas e a procedimentos bem estabelecidos²⁸ que minimizam quaisquer riscos e fazem com seja considerada uma técnica segura para a modulação não-invasiva de regiões corticais.

EMT para o estudo da Linguagem

A primeira aplicação da EMT para investigar aspectos relacionados com a linguagem, foi efetuada por Pascual-Leone no início da década de noventa, com o intuito de provocar uma interrupção na fala (*speech arrest*)³¹. O objetivo do estudo passou por determinar se a EMT poderia constituir uma alternativa ao teste de Wada³² para o mapeamento pré-cirúrgico da linguagem. Este estudo, juntamente com posteriores investigações, sugere a utilização da estimulação magnética transcraniana como alternativa não invasiva para determinar a dominância hemisférica para a linguagem.

A revisão da literatura indica que tanto o HE como o HD participam, em diferentes circunstâncias, na recuperação da linguagem e na resposta à intervenção terapêutica⁸. O papel do hemisfério contra-lateral à lesão na recuperação dos defeitos linguísticos permanece controverso. De maneira geral existe uma maior ativação no hemisfério direito em pacientes com afasia quando comparados com controles³³ mas esta ativação não é sinónima de recuperação³⁴.

Para compreender o mecanismo facilitador da EMT na reabilitação das afasias, após um acidente vascular cerebral, é importante clarificar o fenómeno de inibição interhemisférica efetuada através do corpo caloso. Esta inibição mútua dos dois hemisférios permite, num cérebro saudável, o desenvolvimento de áreas especializadas e a optimização dos recursos neuronais.

As fibras que formam a ligação transcalosa são glutaminérgicas e estão conectadas aos interneurónios inibitórios do hemisfério não dominante de forma a que as áreas no hemisfério dominante para a linguagem (por exemplo, a área de Broca), consigam suprimir eficazmente a atividade das áreas homólogas.

Após uma lesão cerebral (p.e. AVC), este equilíbrio

fisiológico fica comprometido e podem surgir compensações desadequadas que inviabilizem a recuperação³⁴.

O objetivo terapêutico da EMT é reverter a excitabilidade neuronal patológica ao diminuir a hiperatividade do hemisfério não lesado através de estimulação com baixas frequências ou, pelo contrário, aumentar a facilitação do hemisfério afetado através de um protocolo de estimulação com altas frequências.

Acompanhando esta linha de investigação, a aplicação de EMT num protocolo de inibição nas áreas contralaterais à lesão revelou-se benéfica na recuperação da linguagem de pessoas com afasia³⁵⁻³⁷ e com efeitos estáveis nas avaliações de controle³⁸. Também foram efetuados estudos que utilizaram protocolos de estimulação das áreas perilesionais do hemisfério esquerdo com resultados similares³⁹.

A Figura 1 ilustra os mecanismos subjacentes à aplicação dos diferentes protocolos de EMT em pacientes com afasia.

Adicionalmente, estudos recentes reportaram alterações nos níveis de neurotransmissores GABA e Glutamato após a aplicação de EMT. Os diferentes autores sugerem que efeito terapêutico da rEMT está relacionado com a capacidade de modelar a função aminoacidogénica^{40,41}.

Variáveis que influenciam a aplicação de EMT em pacientes com afasia

Existem diferentes variáveis que podem influenciar os estudos que aplicam EMT. Os diferentes protocolos utilizados para a potenciação da recuperação da afasia podem variar sobretudo ao nível da frequência selecionada, das áreas corticais escolhidas, da escolha da bobina, da existência de sistemas de neuronavegação e da existência de controlo placebo.

Tal como citado anteriormente, a escolha das frequências está normalmente associada à seleção das áreas escolhidas para aplicar EMT. Protocolos de inibição (i.e. $\leq 1\text{Hz}$) são habitualmente aplicados em áreas homólogas do hemisfério não lesado (normalmente o direito) e protocolos excitatórios (i.e. $>1\text{Hz}$) são aplicados nas áreas perilesionais. Cotelli et al.⁴² examinou os efeitos da aplicação de EMT a 20Hz no córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo em três pacientes com afasia não fluente. A capacidade de nomeação melhorou em todos os sujeitos e os ganhos mantiveram-se na reavaliação efetuada às 48 semanas.

Não são conhecidos benefícios de um protocolo excitatório em detrimento de um inibitório mas sabe-se que a utilização de frequências mais elevadas está associada a maior risco de crise convulsiva⁴³. Os estudos mais

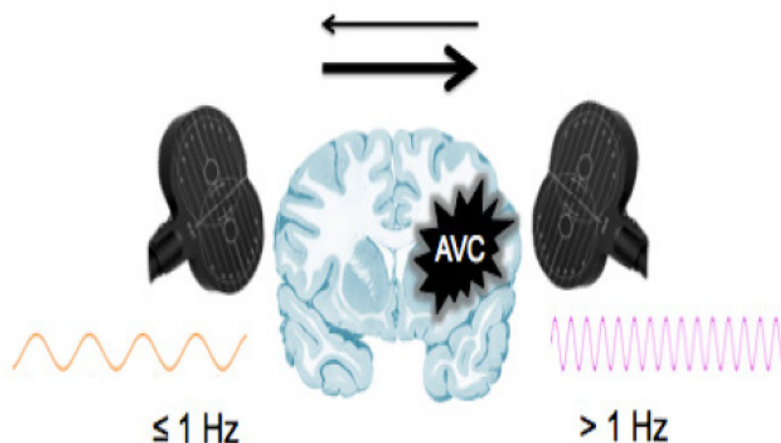


Figura 1. As setas representam o aumento da inibição interhemisférica do hemisfério sadio sobre o hemisfério lesado. A aplicação da EMT nas áreas perilesionais é efetuada utilizando altas frequências ($>1\text{Hz}$) enquanto que a utilização no hemisfério contralateral é realizada através de um protocolo de inibição ($\leq 1\text{Hz}$).

recentes nesta área estão agora a explorar a possibilidade de conjugar estes dois tipos de protocolos no mesmo grupo de pacientes. Khedr *et al.*⁴⁴ estudou 30 pacientes com afasia não fluente e separou-os por grupo experimental e grupo placebo. Cada indivíduo do grupo experimental recebeu 1000 pulsos de EMT (a 20 Hz e a 80% do limiar motor em repouso) na área de Broca e 1000 pulsos (a 1 Hz e a 110% do limiar motor em repouso) nas regiões direitas homólogas. O período de tratamento teve a duração de 10 dias e foi acompanhado de terapia fonoaudiológica. Apenas o grupo experimental revelou diferenças significativas nas provas linguísticas e nas escalas de qualidade de vida após aplicação deste protocolo bi-hemisférico. Apesar dos resultados iniciais serem promissores não foi ainda possível determinar se esta abordagem é realmente mais vantajosa do que a utilização de apenas um protocolo.

Outro aspeto fundamental para o sucesso da aplicação da EMT é a localização das áreas onde se vão aplicar os pulsos. A determinação das áreas a aplicar cada um destes protocolos deve ser determinada por sistemas de neuronavegação. A utilização de um sistema de neuronavegação torna a estimulação das áreas de linguagem muito mais precisa e reproduzíveis entre sujeitos⁴⁵. Estes sistemas associam os dados do cérebro de cada sujeito (obtidos através de ressonância magnética) a diferentes softwares e sistemas de triangulação que permitem determinar, em tempo real, a localização exata do pulso de EMT no cérebro nativo. Este aspeto é particularmente importante quando surgem investigações que revelam diferenças significativas no desempenho linguístico quando comparada a estimulação de áreas tão próximas como a BA 44 (pars opercularis) e BA 45 (pars triangularis). No estudo de Naeser e da sua equipa⁴⁶, foi aplicada EMT a 1 Hz para inibir a actividade de diferentes porções da área de Broca homóloga do hemisfério direito. Os resultados revelaram que apenas a supressão da BA 45 se traduziu numa melhoria da capacidade de nomeação em pacientes com afasia.

A importância da área selecionada e focalidade da estimulação podem explicar a existência de estudos que revelam resultados contraditórios. A título de exemplo, um estudo recente demonstrou resultados positivos na capacidade de nomeação após um protocolo excitatório (10 Hz) da circunvolução frontal anterior, em cinco pa-

cientes com afasia¹⁸. Uma explicação para estes resultados poderá ser o fato dos autores terem utilizado uma bobina em forma de H, o que diminui a focalidade mas aumenta a profundidade da estimulação.

A esmagadora maioria das publicações reporta a utilização de bobinas em forma de 8 mas estudos recentes têm vindo também a utilizar bobinas em forma de H, o que constitui uma variável importante do ponto de vista metodológico e na análise dos resultados obtidos.

O desempenho de tarefas relacionadas com a função alvo durante a EMT parece também potenciar os resultados finais⁴⁷. Por esse motivo, muitos estudos solicitam aos pacientes tarefas de nomeação durante a EMT ou proporcionam terapia fonoaudiológica logo após a estimulação.

A diversidade da população de pacientes com afasia é um dos principais problemas para a obtenção de diretrizes universais transponíveis para a prática clínica.

A linguagem é um sistema extremamente complexo que deriva do funcionamento de uma rede neuronal extensa, o que justifica a existência de diversos quadros afásicos e dificulta a escolha de parâmetros globais para os protocolos de EMT.

A aplicação de EMT em pacientes com afasia baseia-se exclusivamente nas áreas frontais da linguagem e a esmagadora dos artigos consultados (96%) contempla apenas pessoas com afasia não fluente.

Toda esta grande variabilidade de fatores dificulta a obtenção de guidelines acerca da aplicação da EMT em casos de afasia. A linguagem é um sistema extremamente complexo que deriva do funcionamento de uma rede neuronal extensa, o que dificulta a escolha de parâmetros globais para os protocolos que utilizem técnicas de neuro-modulação. O atual corpo bibliográfico acerca da utilização da EMT, em pacientes com afasia, ainda se caracteriza fundamentalmente por estudos com amostras reduzidas e séries de casos. Estudos aleatorizados e colaborações entre centros de investigação poderão ajudar a reunir um número mais significativo de evidências que permitam criar protocolos mais precisos e adequados a esta população clínica.

CONCLUSÃO

A EMT tem sido amplamente utilizada como uma

ferramenta de investigação na neurofisiologia clínica e na reabilitação de sequelas após AVC. Contudo, os parâmetros mais eficazes de estimulação ainda não estão totalmente definidos e são necessários estudos futuros garantir o consenso entre peritos. As evidências sugerem que uma maior intensidade do estímulo e um maior número de sessões de tratamento aumentam a eficácia. Novas investigações têm também conjugado múltiplos protocolos mas não conhecidas as potenciais vantagens desta combinação.

Emerge, no entanto, investigar mais profundamente os mecanismos neuronais subjacentes a esta técnica e explorar novas aplicações futuras. Este trabalho teve como objetivo proporcionar uma visão abrangente e atual da aplicabilidade da EMT no tratamento coadjuvante da afasia. Importa aqui clarificar que apesar desta técnica ser inovadora e promissora para a reabilitação dos déficits de linguagem, não pretende, de todo, substituir a terapia fonoaudiológica mas sim potenciar todo o processo de intervenção reabilitativa. Intenta assim garantir a melhor recuperação possível com consequências evidentes na qualidade de vida destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Castro-Caldas A. A Herança de Franz Joseph Gall – O cérebro ao serviço do comportamento humano. Lisboa: McGraw Hill, 1999, 280p.
2. Leal G, Martins I. Avaliação da Afasia pelo Médico de Família. *Rev Port Med Geral Fam* 2005;21:359-64.
3. Fedorenko E, Thompson-Schill S. Reworking the language network. *Trends Cogn Sci* 2014;18:120-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.006>
4. Xiang H, Fonteijn H, Norris D, Hagoort P. Topographical functional connectivity pattern in the perisylvian language networks. *Cereb Cortex* 2010;20:549-60. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhp119>
5. Plowman E, Hentz B, Ellis C. Post-stroke aphasia prognosis: a review of patient-related and stroke-related factors. *J Eval Clin Pract* 2012;18:689-94. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2753.2011.01650.x>
6. Ellis C, Lindrooth R, Honer J. Retrospective Cost-Effectiveness Analysis of Treatments for Aphasia: An Approach Using Experimental Data. *Am J Speech Lang Pathol* 2014;23:186-95. <http://dx.doi.org/10.1044/2013-AJSLP-13-0037>
7. Richter M, Miltner WH, Straube T. Association between therapy outcome and right-hemispheric activation in chronic aphasia. *Brain* 2008;131:1391-401. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awn043>
8. Anglade C, Thiel A, Ansaldo A. The complementary role of the cerebral hemispheres in recovery from aphasia after stroke: A critical review of literature. *Brain Inj* 2014;28:138-45. <http://dx.doi.org/10.3109/02699052.2013.859734>
9. Robey R. The Efficacy of Treatment for Aphasic Persons: A Meta-analysis. *Brain Lang* 1994;47:582-608. <http://dx.doi.org/10.1006/brln.1994.1060>
10. Holland A, Fromm D, DeRuyter F, Stein M. Treatment Efficacy Aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1996;39:S27-36. <http://dx.doi.org/10.1044/jshr.3905.s27>
11. Rodrigues IT, Leal G. Portuguese translation and psychometric properties of the Portuguese version of the Stroke and Aphasia Quality of Life Scale-39 (SAQOL-39). *Audiol Commun Res* 2013;18:339-44. <http://dx.doi.org/10.1590/S2317-64312013000400016>
12. Machado S, Velasques B, Paes F, Cunha M, Basile L, Budde H, et al. Estimulação magnética transcraniana: aplicações na reabilitação de Acidente Vascular Cerebral. *Rev Neurocienc* 2011;19:339-48.
13. Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, et al. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *J Physiol* 1998;508:625-33. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.625bq.x>
14. Badawy RA, Loetscher T, Macdonell RA, Brodtmann A. Cortical excitability and neurology: insights into the pathophysiology. *Funct Neurol* 2012;27:131-45.
15. Siebner H, Peller M, Bartenstein P, Willloch F, Rossmeier C, Schwaiger M, et al. Activation of frontal premotor areas during suprathreshold transcranial magnetic stimulation of the left primary sensorimotor cortex: a glucose metabolic PET study. *Hum Brain Mapp* 2001;12:157-67. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0193\(200103\)12:3<157::AID-HBM1012>3.0.CO;2-V](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0193(200103)12:3<157::AID-HBM1012>3.0.CO;2-V)
16. Lang N, Harms J, Weyh T, Lemon R, Paulus W, Rothwell J, et al. Stimulus intensity and coil characteristics influence the efficacy of rTMS to suppress cortical excitability. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2292-301. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2006.05.030>
17. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol* 2005;116:775-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2004.11.008>
18. Chieffo R, Ferrari F, Battista P, Houdayer E, Nuara A, Alemano F, et al. Excitatory Deep Transcranial Magnetic Stimulation With H-Coil Over the Right Homologous Broca's Region Improves Naming in Chronic Poststroke Aphasia. *Neurorehabil Neural Repair* 2014;28:291-8. <http://dx.doi.org/10.1177/1545968313508471>
19. Barker AT, Jalinous R, Freeston H. Non-invasive stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985;11:1106-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4)
20. Chen R, Seitz RJ. Changing cortical excitability with low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2001;57:379-80. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.57.3.379>
21. Touge T, Gerschlagler W, Brown P, Rothwell JC. Are the after effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *J Clin Neurophysiol* 2001;112:2138-45. [http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00651-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00651-4)
22. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847-58. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/117.4.847>
23. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catalá MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:333-43.
24. Luber B, Linsanby S. Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neuroimage* 2014;85:961-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.007>
25. Fregni F, Pascual-Leone A. Estimulação magnética transcraniana: uma nova ferramenta para o tratamento da depressão? *Rev Psiq Clin* 2001;28:253-65.
26. Epstein CM, Meador KJ, Loring DW, Wright RJ, Weissman JD, Sheppard S, et al. Localization and characterization of speech arrest during transcranial

- magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1073-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00047-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00047-4)
27. Duecker F, Frost MA, de Graaf TA, Graewe B, Jacobs C, Goebel R, et al. The Cortex-based Alignment Approach to TMS Coil Positioning. *J Cognitive Neurosci* 2014;26:2321-9. http://dx.doi.org/10.1162/jocn_a_00635
28. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-5597\(97\)00096-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-5597(97)00096-8)
29. Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff B. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999;353:2209. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01301-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01301-X)
30. Gates J, Dhuna A, Pascual-leone A. Lack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation. *Epilepsia* 1992;33:504-8.
31. Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1991;41:697-702. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.41.5.697>
32. Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: experimental and clinical observations. *J Neurosurg* 2007;106:1117-33.
33. Cao Y, Vikingstad EM, George KP, Johnson AF, Welch KA. Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. *Stroke* 1999;30:2331-40. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.30.11.2331>
34. Murase N, Dique J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interaction on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;55:400-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.10848>
35. Abo M, Kakuda W, Watanabe M, Morooka A, Kawakami K, Senoo A. Effectiveness of low-frequency rTMS and intensive speech therapy in post-stroke patients with aphasia: a pilot study based on evaluation by fMRI in relation to type of aphasia. *Eur Neurol* 2012;68:199-208. <http://dx.doi.org/10.1159/000338773>
36. Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Kobayashi M, et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca' area: an open-protocol study. *Brain Lang* 2005;93:95-105. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandl.2004.08.004>
37. Hamilton RH, Sanders L, Benson J, Faseyitan O, Norise C, Naeser M, et al. Stimulating conversation: enhancement of elicited propositional speech in a patient with chronic non-fluent aphasia following transcranial magnetic stimulation. *Brain Lang* 2010;113:45-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandl.2010.01.001>
38. Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, Lloyd D, Riek S, O'Sullivan JD, et al. Improved receptive and expressive language abilities in nonfluent aphasic stroke patients after application of rTMS: an open protocol case series. *Brain Stim* 2012;5:274-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.005>
39. Dammekens E, Vanneste S, Ost J, Ridder D. Neural correlates of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improvement in post-stroke non-fluent aphasia: A case study. *Neurocase* 2014;20:1-9. doi: 10.1080/13554794.2012.713493. <http://dx.doi.org/10.1080/13554794.2012.713493>
40. Yue L, Xiao-lin H, Tao S. The effects of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation on glutamate and gamma-aminobutyric acid in rat brain. *Brain Res* 2009;1260:94-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2009.01.009>
41. Premoli I, Castellanos N, Rivolta D, Belardinelli P, Bajo R, Zipser C, et al. TMS-EEG signatures of GABAergic neurotransmission in the human cortex. *J Neurosci* 2014;34:5603-12. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5089-13.2014>
42. Cotelli M, Fertonani A, Miozzo A, Rosini S, Manenti R, Padovani A, et al. Anomia training and brain stimulation in chronic aphasia. *Neuropsychol Rehabil* 2011;21:717-41. <http://dx.doi.org/10.1080/09602011.2011.621275>
43. Epstein C, Wassermann E, Ziemann U. *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford: Oxford Handbooks, 2012, 764p.
44. Khedr EM, Abo El-Fetoh N, Ali AM, El-Hammady DH, Khalifa H, Atta H, et al. Dual-Hemisphere Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Rehabilitation of Poststroke Aphasia. A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2014;28:740-50. <http://dx.doi.org/10.1177/1545968314521009>
45. Kim WJ, Min YS, Yang EJ, Paik NJ. Neuronavigated vs. Conventional Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Method for Virtual Lesioning on the Broca's Area. *Neuromodulation* 2014;17:16-21. <http://dx.doi.org/10.1111/ner.12038>
46. Naeser et al. TMS suppression of right pars triangularis, but not pars opercularis, improves naming in aphasia. *Brain Lang* 2011;119:206-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandl.2011.07.005>
47. Cattaneo L, Sandrini M, Schwarzbach J. State-dependent TMS reveals a hierarchical representation of observed acts in the temporal, parietal, and premotor cortices. *Cereb Cortex* 2010;20:2252-8. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhp291>