

Estimulação magnética transcraniana: aplicações na reabilitação de Acidente Vascular Cerebral

Transcranial magnetic stimulation: applications for Stroke rehabilitation

Sergio Machado¹, Bruna Velasques², Flávia Paes³, Marlo Cunha⁴, Luis Basile⁵, Henning Budde⁶, Maurício Cagy⁷, Roberto Piedade⁸, Pedro Ribeiro⁹

RESUMO

A estimulação magnética transcraniana (EMT) foi introduzida há quase 20 anos e desde então tem sido desenvolvido como uma ferramenta sofisticada para a pesquisa em neurociência. É uma excelente técnica que complementa outros métodos não-invasivos para estudar a fisiologia do cérebro humano. O objetivo do presente estudo foi rever os conceitos básicos da técnica EMT repetitiva (EMTr) demonstrando suas reais aplicações na recuperação funcional de pacientes pós-AVC. Vários estudos clínicos têm relatado que as sessões de EMT podem melhorar os déficits motores associados ao AVC. No entanto, uma vez que estas alterações são transitórias, é prematuro propor estas aplicações como opções terapêuticas realistas, embora a técnica de EMT mostrou-se, potencialmente um modulador da integração sensorio-motora e da reorganização cortical. Trabalhos futuros prometem fornecer valiosos avanços para o estudo da recuperação funcional, e talvez, estabelecer a neuromodulação como opção terapêutica viável à recuperação de funções.

Unitermos. Acidente Vascular Cerebral, Estimulação Magnética Transcraniana, Reabilitação.

Citação. Machado S, Velasques B, Paes F, Cunha M, Basile L, Budde H, Cagy M, Piedade R, Ribeiro P. Estimulação magnética transcraniana: aplicações na reabilitação de Acidente Vascular Cerebral.

Trabalho realizado no Instituto de Neurociências Aplicadas (INA), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

1. Educador Físico, Doutorando, Bolsista Capes, Instituto de Neurociências Aplicadas (INA), Laboratório de Pânico e Respiração (IPUB/UFRJ), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

2. Psicóloga, Doutoranda, INA, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

3. Psicóloga, Doutoranda, Laboratório de Pânico e Respiração (IPUB/UFRJ), Professora da Faculdade de Psicologia do Instituto Brasileiro de Medicina e Reabilitação (IBMR), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

4. Educador Físico, Doutor, Professor da Escola de Educação Física do Laboratório de Comportamento Motor da Universidade Federal de Petrolina (UNIVASF), INA, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

5. Médico, Doutor, Professor da Faculdade de Psicologia e Fonoaudiologia (UMESP) e da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo-SP, Brasil.

6. Educador Físico, Doutor, Professor do Instituto de Ciências do Esporte, Humboldt University zu Berlin, Berlin – Alemanha.

7. Engenheiro Biomédico, Doutor, Professor do Instituto de Saúde Comunitária, Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

8. Médico, Doutor, Professor do IPUB/UFRJ, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

9. Educador Físico, Doutor, Professor da Escola de Educação Física e Desportos (EEFD/UFRJ), e do IPUB/UFRJ, INA, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

ABSTRACT

Transcranial magnetic stimulation (TMS) was introduced nearly 20 years ago and has since been developed as a sophisticated tool for neuroscience research. It is an excellent technique that complements other non-invasive methods for studying human brain physiology. The aim of the present study was to review the basic concepts of the repetitive TMS (rTMS) technique, demonstrating its real applications in functional recovery of stroke patients. Several clinical studies have reported that rTMS sessions can improve motor deficits associated with stroke. However, since these changes are transient, it is premature to propose these applications as realistic therapeutic options, even though the rTMS technique has shown itself to be, potentially, a modulator of sensorimotor integration and cortical reorganization. Future works promise to valuable advances to the functional recovery study, and perhaps establish neuromodulation as a viable therapeutic option in functional recovery.

Keywords. Stroke, Transcranial Magnetic Stimulation, Rehabilitation.

Citation. Machado S, Velasques B, Paes F, Cunha M, Basile L, Budde H, Cagy M, Piedade R, Ribeiro P. Transcranial magnetic stimulation: applications for stroke rehabilitation.

Endereço para correspondência:

Sergio EC Machado
R Prof Sabóia Ribeiro, 69/104
CEP 22430-130, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.
E-mail: secm80@yahoo.com.br

Revisão

Recebido em: 07/10/09

Aceito em: 28/05/10

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

Em 1980 Merton e Morton construíram um estimulador elétrico de alta voltagem capaz de ativar músculos de forma direta e não através de seus ramos nervosos. Eles desenvolveram um dispositivo que também pudesse estimular áreas motoras do cérebro humano através do couro cabeludo intacto, chamado de estimulação elétrica transcraniana (EET)¹. Foi usado um breve choque elétrico de alta tensão para ativar o córtex motor e produzir uma resposta muscular relativamente sincrônica, o potencial evocado motor (PEM). Através desses achados iniciais, tornou-se evidente que isso seria útil para muitos propósitos, apesar de possíveis efeitos colaterais provocados pelo método, como por exemplo, dores devido à ativação de fibras dor no escalpo. Cinco anos mais tarde, o grupo de Barker demonstrou que era possível estimular ambos, nervos e cérebro, usando estimulação magnética ou estimulação magnética transcraniana (EMT), com pouca ou nenhuma dor².

Inicialmente, a EMT foi bastante utilizada em neurologia clínica para investigar a velocidade de condução nervosa e o potencial evocado motor em patologias neurológicas. Sendo assim, ocorreu um rápido crescimento no número de pesquisas abordando a aplicação clínica da EMT. Dependendo de parâmetros de estimulação, a EMT pode excitar ou inibir o cérebro, permitindo o mapeamento funcional de regiões corticais e a criação de lesões virtuais³. Atualmente já é amplamente utilizado como uma ferramenta de pesquisa para estudar os aspectos fisiológicos cerebrais, como a função motora, visão, linguagem e também para o estudo da fisiopatologia das doenças cerebrais, podendo inclusive ser útil como uma ferramenta terapêutica, especialmente em neuroreabilitação⁴. Desde sua introdução como um método não invasivo para estimular o cérebro humano, a EMT tem fornecido um meio potencial para modular excitabilidade cortical e funcional. Dependendo de parâmetros essenciais da frequência de estimulação e número de trens de estímulo, a EMT pode produzir uma regulação duradoura ou reduzida do sistema córtico-espinhal^{3,4}. Partindo desses princípios, o objetivo deste estudo foi apresentar os conceitos básicos da esti-

mulação magnética transcraniana (EMTr), seus efeitos no processo de neuroplasticidade e integração sensorio-motora e sua aplicabilidade na recuperação funcional de membros superiores (MMSS) em pacientes que sofreram acidente vascular cerebral (AVC).

Dessa forma, o foco foi dado na descrição dos conceitos básicos da EMTr, de seus efeitos no processo de neuroplasticidade e integração sensorio-motora e da sua aplicabilidade na recuperação funcional de MMSS em pacientes pós-AVC. Sendo assim, foi realizada uma profunda revisão bibliográfica sobre o assunto, através de busca de artigos científicos nas bases de dados Pubmed/Medline, ISI Web of Knowledge, Cochrane Database of Systematic Reviews e Scielo. A busca foi realizada nos idiomas inglês, espanhol e português. Foram utilizadas as palavras-chave: acidente vascular encefálico, controle motor, estimulação magnética transcraniana, EMTr, integração sensorio-motora, neuroplasticidade, neuroreabilitação e recuperação funcional. A partir das referências encontradas nas bases eletrônicas, foi realizada também uma busca manual nessas referências. Resumos provenientes de conferências foram incluídos somente quando não foi possível utilizar os artigos na íntegra. Somente foram utilizadas revisões críticas e sistemáticas, meta-análises e estudos clínicos-randomizados e controlados. O período estabelecido para as buscas foi de 1998 até os dias atuais. Os critérios de inclusão para os estudos relacionados aos tópicos de estudos foram: (a) pacientes com diagnóstico clínico de AVC em ambas as fases baseado em critérios específicos e aceitos pela literatura; (b) uso de EMTr-controle como um comparador para a EMTr-real no intuito de evitar um possível efeito placebo; (c) uso de randomização para alocar os participantes nos grupos de EMT-controle ou EMT-real e/ou para ordenar as diferentes doses de EMTr e (d) resultados verificados não só por dados comportamentais, como escalas de sensorio-motoras e tempo de reação (TR) e eletrofisiológicos, como potencial evocado motor (PEM), inibição intra-cortical de curta-duração (IICD) e inibição intra-cortical de longa-duração (IILD), facilitação intra-cortical (FIC) e facilitação intra-cortical de curta-ração (FICCD), mas

também por dados de neuroimagem como, eletroencefalografia quantitativa (EEGq) e ressonância magnética funcional (RMF).

Conceitos básicos da estimulação magnética transcraniana

A EMT utiliza o princípio da indutância, o qual foi descoberto por Michael Faraday em 1838, na tentativa de obter energia elétrica sobre o escalpo e o crânio sem a dor de uma estimulação elétrica percutânea direta. A EMT, da forma que é usada atualmente, foi introduzida por Anthony Barker em 1985¹. A EMT forneceu, pela primeira vez, um método não invasivo, seguro, diferente da EET, indolor de ativação do córtex motor humano e mensuração da integridade das vias motoras centrais⁵. Desde a sua introdução, o uso da EMT em neurofisiologia clínica, neurologia, neurociência e psiquiatria, vêm crescendo amplamente, principalmente em pesquisas clínicas. Essa técnica envolve o posicionamento de uma bobina feita de fios de cobre no escalpo e a passagem de uma poderosa corrente de transição rápida através dela. Essa corrente produz um campo magnético que passa sem dificuldade e relativamente indolor através dos tecidos da cabeça⁶.

O local de estimulação de uma fibra nervosa é o ponto ao longo do seu comprimento que ao utilizar uma corrente suficiente provoca a despolarização através da sua membrana. A capacidade da EMT de despolarizar neurônios depende da “função de ativação”³, que causa o fluxo da corrente transmembrana e pode ser descrita matematicamente como a derivação espacial do campo elétrico sobre o nervo. Dessa forma, a estimulação irá se localizar no ponto que a derivação espacial do campo elétrico é máxima⁷. No caso de um nervo em uma posição de inclinação, a situação é um pouco diferente: embora a fibra se incline pelo campo elétrico induzido, a corrente vai continuar em linha reta e irá ultrapassar a fibra através da membrana. Assim, a derivação espacial do campo elétrico ao longo do nervo é crítica, causando novamente uma curvatura no ponto preferencial de estimulação. Essas características fazem com que a EMT diferencie-se da EET de várias for-

mas. O pico de força do campo magnético é relativo à magnitude da corrente e o número de voltas de fios de cobre na bobina. O operador pode controlar a intensidade do estímulo alterando a intensidade da corrente que flui na bobina, e assim, modificando a magnitude do campo magnético induzido e do campo elétrico induzido secundariamente. Dois formatos de bobinas são mais comumente usados, a bobina em forma de oito e a bobina circular.

A primeira fornece uma estimulação mais focal, permitindo um mapeamento mais amplo e detalhado da representação cortical⁸. A segunda induz um campo elétrico amplamente distribuído permitindo a estimulação bi-hemisférica que é particularmente desejável no estudo dos tempos de condução motora central⁹. O operador também pode controlar a frequência do estímulo liberado que vai determinar criticamente os efeitos da EMT na região alvo do cérebro. O posicionamento da bobina estimuladora também depende do operador: diferentes regiões cerebrais podem ser estimuladas para evocar diferentes efeitos comportamentais. Localizações anatomicamente precisas de estimulação podem ser arquivadas através do uso de um sistema estereotático sem armação. O campo magnético, em turnos, induz uma corrente elétrica muito mais fraca no cérebro. A força da corrente induzida é a função da taxa de mudança do campo magnético, que é determinada pela taxa de mudança da corrente na bobina. Com a necessidade de produzir corrente suficiente para excitar neurônios no cérebro, a corrente que passa através da bobina precisa mudar em algumas centenas de microssegundos¹⁰.

Os estimuladores e bobinas produzidos atualmente desenvolvem cerca de 1.5 a 2 tesla (T) na face da bobina e foram projetados para ser capazes de ativar neurônios corticais em profundidades de 1.5-2 cm dentro do escalpo¹¹. Mesmo assim, equipamentos convencionais de EMT aparentemente não penetram de forma mais profunda o córtex, estes afetam células de forma trans-sináptica a certa distância do local de estimulação. Tais achados foram evidenciados por seus efeitos em áreas corticais e também sub-corticais de-

tectadas através de tomografia por emissão de prótons (TEP)¹². Alguns distúrbios neurológicos podem envolver ou ser causados pelo comprometimento da excitabilidade cortical ou interações alteradas entre estruturas corticais e sub-corticais que podem ser detectadas pela EMT. Além disso, a EMT pode ser usada para modificar a excitabilidade intra-cortical e para ativar estruturas corticais, sub-corticais e espinhais distantes através de conexões específicas.

A técnica de estimulação magnética transcraniana repetitiva como uma nova ferramenta para a Neuroreabilitação

A EMTr consiste de um trem de pulsos de mesma intensidade aplicados em uma única área cerebral em uma determinada frequência entre 1 estímulo por segundo ou mais. Tal técnica envolve a estimulação do córtex através de um trem de pulsos magnéticos em frequências entre 1 Hz e 50 Hz, em contraste com a EMT de pulso-simples, na qual a frequência de estimulação é menor ou igual a 1 Hz⁹. Em um sistema universal de referências para os diferentes tipos de EMT, o termo “EMT repetitiva” deveria substituir os termos “EMT rápida” e “EMT de taxa rápida”. O termo EMTr “rápido” ou “de alta frequência” deve ser utilizado ao se referir a taxas de estímulos maiores que 1 Hz, e o termo EMTr “lento” ou “de frequência baixa” deve ser utilizado ao se referir a taxas de estímulos de 1 Hz ou menores. Desta forma, dependendo do tipo de pulso gerado pela EMT, pode haver tanto uma ativação quanto uma inibição da atividade cortical^{13,14}.

Quanto mais alta a frequência e a intensidade de estimulação, maior será a interrupção da função cortical durante a estimulação¹⁵. No entanto, depois desses efeitos imediatos durante a aplicação de EMT, um trem de pulsos de estimulação repetitiva também pode induzir a modulação da excitabilidade cortical. Esse efeito pode variar da inibição até a facilitação, dependendo das variáveis da estimulação, e.g., particularidades da frequência de estimulação^{13,14}. Frequências mais baixas de EMTr, em cerca de 1 Hz, podem suprimir a excitabilidade do córtex motor¹⁶ enquanto que as mais al-

tas, por exemplo 20 Hz, parecem levar a um aumento temporário na excitabilidade cortical¹⁷. Enquanto esses efeitos variam entre sujeitos, o efeito da EMTr de baixa frequência é robusto e de longa duração, e pode ser aplicado no córtex motor e em outras regiões corticais para estudar as relações cérebro-comportamentais¹⁸. Os mecanismos pelo qual essa ativação ocorre continua não muito claros, mesmo que alguns autores sugeriram que esses mecanismos podem estar relacionados com um aumento transiente na eficácia das sinapses excitatórias. Frequências altas são arquivadas porque o estímulo bipolar é mais curto que o estímulo unipolar e requer menos energia pra produzir a excitabilidade neuronal³.

A aplicação de um único pulso de EMT no cérebro é segura, e os equipamentos disponíveis atualmente são capazes de liberar altas frequências (1-50 Hz) de estimulação também com bastante segurança. Essa frequência é capaz de produzir efeitos poderosos que ultrapassam o período de estimulação para inibição com estimulações de cerca de 1 Hz e também para excitação com estimulações de cerca de 5 Hz ou maiores. A EMTr, no entanto, tem o potencial de provocar convulsões mesmo em pacientes normais. Nesse sentido, diretrizes de segurança descrevendo limites de combinações de frequência, intensidade e duração dos pulsos foram desenvolvidas a fim de prevenir a maior parte dos problemas¹⁹. Essa habilidade de alcançar frequências altas tornou a EMTr uma técnica valiosa na investigação e tratamento de vários distúrbios neuropsiquiátricos. Dessa forma, a EMTr vem demonstrando efeitos positivos sobre padrões específicos de atividade cerebral pela diminuição da excitabilidade de circuitos encontrados em áreas não lesionadas, e na supressão de padrões da atividade de redes neurais com má adaptação aumentando a excitabilidade das áreas lesionadas possivelmente via fortalecimento sináptico, promovendo assim, um restabelecimento do equilíbrio destas mesmas redes neurais antes mal adaptadas²⁰. Tais achados podem ser melhor evidenciados quando a EMTr é guiada por medidas eletrofisiológicas e de neuroimagem (e.g., EEG e ressonância magnética funcional) sobre a fisiopatologia

do paciente e também sobre o impacto da estimulação no cérebro do mesmo.

Efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva na neuroplasticidade

A EMT pode ser utilizada de diversas formas para induzir alterações plásticas no cérebro, podendo ser usada para medir a capacidade de plasticidade. Adicionalmente, as alterações plásticas induzidas podem ser exploradas de forma terapêutica, por exemplo, na melhora de distúrbios motores. Além de ser usada ocasionalmente para interromper a atividade cortical por um longo período, a maioria das aplicações baseia-se no fato de que períodos de EMTr podem ocasionalmente produzir efeitos nos circuitos corticais que ultrapassam a duração do estímulo²¹. Isso permite de forma efetiva a oportunidade de induzir e investigar mecanismos de reorganização cortical aguda no cérebro humano saudável. A maioria dos estudos descritivos sobre os efeitos da EMTr usaram como ponto de estimulação o córtex motor primário. Estes demonstraram que a EMTr pode ter efeitos de longa duração na excitabilidade córtico-espinal, mas que a direção, magnitude e duração dos efeitos condicionantes, dependem criticamente das variáveis de estimulação.

Três fatores influenciam o efeito da EMTr: frequência, intensidade e duração da estimulação. Devido a isso, é muito importante especificar todos os parâmetros quando são descritos os resultados de qualquer experimento de EMTr^{3,9}. Em geral, quando os pesquisadores utilizam “estimulação de alta frequência”, eles se referem a frequências de cerca de 5 Hz ou acima, e “estimulação de baixa frequência”, quando se referem a frequências de cerca de até 1 Hz. Com relação à força da estimulação, a EMTr em qualquer intensidade maior que 10% acima do limiar do PEM no músculo relaxado é rotulada como “estimulação de alta intensidade”. Altas frequências de EMTr, especialmente em altas intensidades de estimulação, levam a efeitos posteriores que facilitam a excitabilidade córtico-espinal^{17,22}, por exemplo, 30 pulsos de EMTr a 120% do limiar motor de relaxamento causa um aumento curto e pequeno no

tamanho do PEM durante 90 s²³.

Estimulações em intensidades abaixo do limiar motor de relaxamento normalmente requerem mais pulsos antes de qualquer efeito duradouro ser observado. Dentro desse contexto, estudos reportaram a facilitação dos PEMs durante 2 min após a administração de 240 pulsos a 20 Hz com estímulos a 90% do limiar motor de relaxamento^{17,22}. Notavelmente, a EMT de 10 Hz não teve efeitos duradouros no tamanho do PEM. A EMT de baixa frequência normalmente resulta na supressão da excitabilidade córtico-espinal²⁴. Pulsos de 0.9 Hz aplicados por 15 min a 115% do limiar motor de relaxamento sobre o córtex motor primário reduziu a excitabilidade córtico-espinal (i.e. aumentou o limiar motor de relaxamento e suprimiu a curva do PEM) por pelo menos 15 min após o final da estimulação^{25,26}. A EMTr de baixa frequência em intensidades abaixo do limiar motor de relaxamento gera efeitos muito mais fracos na excitabilidade córtico-espinal quando comparada com a EMTr acima do limiar²⁷. Tal fato pode ser observado quando 240 pulsos de 1 Hz aplicados a 90% do limiar motor de relaxamento, reduziram a amplitude do PEM por cerca de 2 min²². Mesmo intensidades mais baixas (90% limiar motor de atividade) ou frequências mais baixas (0.1 Hz) não tiveram efeitos duradouros²⁸.

Já a duração da EMTr afeta a duração posterior dos seus efeitos. Com isto em mente, foram realizados estudos usando EMT de 1 Hz a 90%^{17,22} e 95%²⁹ do limiar de relaxamento respectivamente. Períodos mais longos de EMT levaram a reduções mais longas e mais fortes na excitabilidade. Experimentos com um número relativamente curto de pulsos (<20 estímulos) de EMT forneceram a compreensão dentro da interação entre fatores promovendo inibição e fatores promovendo excitação. No entanto, se o número de estímulos fosse aumentado para 20, a facilitação tornava-se proeminente em altas intensidades³⁰. Isso sugeriu que o limiar para efeitos inibitórios era menor que para facilitatórios, e que a inibição surgiu mais rápido que a facilitação. O resultado foi que um número menor de pulsos deveria resultar em uma inibição transitória onde um número

maior de pulsos deveria apresentar uma facilitação, particularmente se a intensidade e a frequência da estimulação fossem altas.

Influências da estimulação magnética transcraniana repetitiva no processo de integração sensório-motora

A integração sensório-motora é o processo no qual o sistema nervoso central integra informações sensoriais com o objetivo de assistir e refinar a execução de atos motores³¹. Nesse processo, o sistema nervoso central (SNC) integra informações oriundas de múltiplos canais sensoriais, permitindo o desempenho de tarefas específicas com metas específicas³². O córtex cerebral é composto de áreas corticais de alta ordem que atuam em funções integrativas e que não são puramente sensoriais nem motoras, mas associativas. Essas áreas de alta ordem do córtex que são denominadas áreas de associação, servem para associar as entradas sensoriais com a resposta motora e desempenhar os processos mentais que ocorrem entre as entradas sensoriais e as saídas motoras³³. Dessa maneira, alterações na entrada de informações sensoriais também poderiam influenciar a excitabilidade das projeções para os músculos no braço oposto. Partindo desses princípios, um grupo de pesquisadores constatou através do uso de EMT que quando anestesiado o membro superior contralateral de sujeitos destros, os músculos do membro superior ipsilateral sofreram um aumento dos PMEs, o que estudos farmacológicos sugeriram ser um processo GABA-dependente. Além disso, foi observado que houve uma redução na excitabilidade do córtex motor no hemisfério contralateral ao membro anestesiado quando comparada a excitabilidade do córtex motor do hemisfério relacionado ao membro não anestesiado³⁴. Outros estudos demonstraram que o aumento, ao invés da diminuição da entrada de informações sensoriais, podem também ter efeitos na excitabilidade das projeções córtico-espinais do braço oposto³⁵.

Nesse sentido, manipulações na entrada de informações sensoriais podem ser usadas para induzir mudanças duradouras nos comandos motores. A redução da entrada de informações aferentes pela anes-

tesia causou a desinibição do córtex motor³⁶ podendo ser associada com a melhora da função manual após o AVC^{26,37}. O aumento da entrada de informações sensoriais pode estar da mesma maneira sendo usado para melhorar os comandos motores para a execução de um gesto qualquer³⁸. As próprias vibrações musculares podem induzir mudanças nas associações entre as representações corticais dos músculos da mão³⁹. A integração sensório-motora no AVC é associada com déficits na IICC⁴⁰ e na IIIH⁴¹. O desequilíbrio inibitório entre os hemisférios afetado e não afetado após um AVC é um alvo lógico para a modulação terapêutica. O fato de que a vibração muscular tem efeitos não apenas no hemisfério contralateral, mas também no ipsilateral e que pode modular a relação entre os dois, aumenta as possibilidades de aplicação de intervenções direcionadas na tentativa de reparar estes desequilíbrios^{38,39}.

Efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva na neuroreabilitação de pacientes pós-AVC

Efeitos de longa duração no cérebro dependem de mudanças na força sináptica ou anatômicas como, por exemplo, alterações nas espinhas dendríticas. Já as mudanças anatômicas podem muito bem ser uma consequência secundária de mudanças prolongadas na força sináptica. Tal lógica foi aplicada a várias patologias, onde a modulação duradoura da atividade cortical pela EMTr não limitou-se apenas às áreas motoras corticais, mas também às áreas fora do córtex motor, podendo ser associada portanto, com efeitos comportamentais^{3,9}. Esses achados aumentam a possibilidade de aplicações terapêuticas da EMTr para “normalizar” o aumento ou a diminuição dos níveis de atividade cortical de pacientes com doenças neurológicas. Nesse sentido, diversos estudos vêm demonstrando resultados tentadores.

No que diz respeito à aplicação da EMTr no AVC, estudos demonstram uma melhora na função dos pacientes pela melhora da reorganização da atividade cortical. Estudos de neuroimagem funcional após o acidente vascular cerebral demonstram aumento na atividade cerebral em áreas não danificadas²⁶, mas o papel destas áreas é controverso³⁸. A ativação de áreas cerebrais

ilesas poderia refletir uma adaptação da reorganização cortical promovendo a recuperação funcional. Hoje em dia, sabe-se que os sintomas pós-AVC são devido tanto às mudanças na atividade cerebral de áreas não lesionadas quanto ao dano real. Por exemplo, a negligência contralesional pós-AVC não se dá devido à lesão em si, mas principalmente pela hiperatividade do hemisfério intacto, e com isto em mente, foi observado através da aplicação de 1 Hz no lobo parietal não lesionado, que houve uma melhora da negligência visuo-espacial contralesional pós-AVC, suprimindo a excitabilidade do hemisfério intacto⁴².

Grande parte do tempo de recuperação espontânea após a fase aguda envolve alterações plásticas no cérebro. A tarefa da reabilitação é a de encontrar formas de facilitação da plasticidade onde as mudanças ocorram de forma mais rápida e completa. Uma vez que uma boa recuperação depende em grande escala, da plasticidade no hemisfério lesionado, uma abordagem terapêutica seria a de tentar aumentar a plasticidade cerebral na região lesionada através da estimulação cerebral. Partindo desses princípios, pesquisadores investigaram 15 pacientes com acidente vascular cerebral crônico, hemiparéticos, através de uma complexa tarefa motora sequencial de dedos usando seus dedos paréticos com a aplicação de 10 Hz ou placebo na área motora primária (M1) ipsilesional. As mudanças no comportamento e na excitabilidade córtico-motora antes e depois da intervenção foram avaliadas através da amplitude do PEM, da mensuração da precisão do movimento e do tempo de movimento. Foi observado que a EMT produziu um aumento significativo na amplitude do PEM, ao contrário do que foi visto no placebo, e alterou a plasticidade de forma positiva, melhorando a precisão do desempenho motor⁴³.

Outra abordagem é a estimulação cerebral do lado contralesional. A área M1 contralesional inibe a ipsilesional através da inibição do corpo caloso. Com isto em mente, pesquisadores investigaram se a diminuição da excitabilidade contralesional da área M1 via inibição do corpo caloso induzida por aplicação de 1 Hz, poderia aumentar o desempenho motor na mão

lesionada de pacientes pós-AVC. Em comparação com o grupo placebo, a EMT reduziu tanto a amplitude dos PEM na área M1 contralesional e a duração da inibição do corpo caloso, e imediatamente, induziu a um aumento da aceleração do movimento de pinçamento, embora um platô no desempenho motor tivesse sido alcançado, como consequência do treinamento motor prévio. Esta melhoria na função motora após a aplicação da EMT foi significativamente associada com uma duração reduzida da inibição via corpo caloso¹⁸.

Em um estudo duplo-cego, um grupo de pesquisadores investigou se a EMT de 1Hz sobre a área M1 contralesional melhorou o desempenho do motor da mão lesionada em pacientes pós-AVC agudo. Doze pacientes (fase aguda, 7 dias) foram submetidos a um protocolo de 1200 estímulos de EMT real e placebo, onde a intensidade do estímulo foi de 90% limiar motor em repouso. A função motora foi testada pelo registro da força de apreensão e o desempenho do “*Nine Hole Peg Test*” (NHPT) antes e depois de cada sessão de EMT. Quando comparada com a estimulação placebo, a EMT real reforçou resultados do NHPT; no entanto, nenhum resultado significativo foi observado para a força de apreensão na mão lesionada. Além disso, foi verificado também que não houve alterações no desempenho para a mão não lesionada. As medidas basais no NHPT em um subgrupo de pacientes sugeriram desempenho motor estável antes das sessões de EMT. Tais achados indicam que aplicações terapêuticas no hemisfério contralesional são viáveis na fase aguda do AVC transitoriamente e pode melhorar a destreza das mãos lesionadas⁴⁴.

Outro recente experimento analisou o efeito inibitório da EMT (1 Hz), aplicado sobre a área M1 do hemisfério intacto, na destreza das mãos lesionadas em pacientes com acidente vascular cerebral subcortical. Todos os indivíduos realizaram tarefas de pegar, elevar e sustentar um objeto com um movimento de pinçar, tanto para mão lesionada quanto para a não lesionada. Este protocolo foi aplicado antes (baseline) e após a aplicação de 1 Hz sobre o vértex (ponto de controle para estimulação) e a área M1 do hemisfério intacto.

Em contraste com a condição basal, 1 Hz aplicado na área M1 não lesionada, excluindo o vértex, reforça a eficiência e a organização temporal da pegada e elevação do objeto com a mão lesionada. Estes achados sugerem uma concorrência inter-hemisférica e, por outro lado, reforçam o argumento em favor da EMT como um novo instrumento de reabilitação vascular cerebral⁴⁵.

Comparando dois diferentes protocolos de estimulação cerebral, um grupo de pesquisadores investigaram os efeitos de 5 sessões consecutivas de EMTr de 1 e 3 Hz na recuperação motora de pacientes pós-AVC agudo. Trinta e seis pacientes com AVC isquêmico agudo participaram e foram randomicamente divididos em 3 grupos. O primeiro e o segundo grupos receberam EMTr real (1 e 3 Hz respectivamente) e o terceiro grupo recebeu estimulação placebo diariamente por 5 dias. Os déficits motores foram avaliados antes, e após a última sessão, e então após o primeiro, segundo e terceiro meses. A excitabilidade cortical foi verificada antes e após a segunda e quinta sessões. Foi verificado pelos pesquisadores que no terceiro mês ambos os grupos EMTr 1 e 3 Hz melhoraram significativamente mais que o grupo placebo em diferentes escalas sensório-motoras; além disso, o grupo EMTr 1 Hz teve melhor desempenho do que o EMTr 3Hz. Medidas de excitabilidade cortical verificadas imediatamente após a última sessão demonstraram que o grupo EMTr 1Hz teve a excitabilidade reduzida do hemisfério não afetado e excitabilidade aumentada do hemisfério afetado, enquanto que o grupo EMTr 3Hz somente demonstrou excitabilidade aumentada do hemisfério afetado. Tais resultados confirmaram que 5 sessões de EMTr sobre o córtex motor usando ou 1 Hz sobre o hemisfério não afetado ou 3 Hz sobre o hemisfério afetado, pode melhorar a recuperação funcional, sendo que a melhora foi mais acentuada no grupo EMTr 1 Hz⁴⁶.

Embora evidências demonstrem efeitos de curta duração da EMTr no AVC, efeitos de longa duração não tem sido relatados. Partindo desses princípios, foram avaliados os efeitos de 2 diferentes frequências de EMTr na recuperação motora e na excitabilidade cortical até 1 ano pós-tratamento. Dentro deste contexto, 48 pacien-

tes com AVC isquêmico agudo foram randomicamente divididos em 3 grupos. O primeiro e o segundo grupos receberam EMTr real sobre o córtex motor (3 e 10 Hz respectivamente) do hemisfério afetado e o terceiro grupo recebeu a estimulação placebo no mesmo lugar, diariamente por 5 dias consecutivos. Os déficits motores foram avaliados antes, após a quinta sessão, e logo após o primeiro, segundo, terceiro e décimo segundo meses. A excitabilidade cortical foi verificada em ambos os hemisférios antes e após a segunda e quinta sessões. Os investigadores encontraram uma interação significativa para os fatores EMTr e tempo, indicando que a EMTr real em relação a placebo promoveu diferentes efeitos que, mesmo após 1 ano de acompanhamento, foram evidentes através dos resultados das escalas sensório-motoras. Tais achados foram associados a mudanças na excitabilidade cortical no período de tratamento. Estes resultados confirmam que a EMTr real sobre o córtex motor pode melhorar e manter a recuperação funcional e pode ser útil quando aliada ao processo de reabilitação de pacientes pós-AVC agudo⁴⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A EMT foi introduzida há pouco mais de 20 anos atrás e foi desenvolvida como uma sofisticada ferramenta para a pesquisa no campo da neurociência. É uma técnica complementar a outros métodos não-invasivos no estudo da neurofisiologia humana. Foi observado no presente estudo que a EMTr promove a modulação da integração sensório-motora, a plasticidade cortical e consequentemente a reorganização cortical, melhorando funções motoras não só em curto mas também em longo prazo e que também demonstra bons resultados e parece ter bom potencial para usos terapêuticos, podendo tornar-se uma ferramenta adicional a neuroreabilitação de pacientes pós-AVC. Entretanto, tais observações são transitórias e é prematuro propô-las como aplicações terapêuticas reais, mesmo que estes sejam resultados significativos e promissores^{48,49}.

Além disso, a EMT associada a técnicas de imagem funcional pode destacar as propriedades das mudanças plásticas dos circuitos corticais e orientar em fu-

turas intervenções clínicas. Assim como novas bobinas e novos padrões de estimulação serão desenvolvidos, também serão criados meios ainda mais inovadores para o uso dessa técnica, como por exemplo, a combinação da EMT com a EEG para determinar o tempo e o local de emissão do pulso de EMT. Dentro desse contexto, trabalhos futuros prometem fornecer valiosos avanços para tornar os efeitos mais intensos e de duração mais longa, além de criar novos mecanismos para o estudo da recuperação funcional, e talvez, estabelecendo a neuromodulação como opção terapêutica viável à neuroreabilitação.

REFERÊNCIAS

- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4)
- Pinelli P. Applicative neural sequence criteria. From theoretical principles to practical applications: terminology and comments. *Funct Neurol* 2008;23:25-43.
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 2007;55:187-99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Lai KL, Lin CY, Liao KK, Wu ZA, Chen JT. Transcranial magnetic stimulation after conditioning stimulation in two adrenomyeloneuropathy patients: delayed but facilitated motor-evoked potentials. *Funct Neurol* 2006;21:141-4.
- Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980;285:227. <http://dx.doi.org/10.1038/285227a0>
- Walsh V, Pascual-Leone A. Neurochronometrics of mind: TMS in cognitive science. Cambridge, MA: MIT Press, 2003, 319p.
- Butler AJ, Wolf SL. Putting the brain on the map: use of transcranial magnetic stimulation to assess and induce cortical plasticity of upper-extremity movement. *Phys Ther* 2007;87:719-36. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20060274>
- 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>
- Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2003;2:145-56. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00321-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00321-1)
- Gugino LD, Romero JR, Aglio L, Titone D, Ramirez M, Pascual-Leone A, et al. Transcranial magnetic stimulation coregistered with MRI: a comparison of a guided versus blind stimulation technique and its effect on evoked compound muscle action potentials. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1781-92. [http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00633-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00633-2)
- Rudiak D, Marg E. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994;93:358-71. [http://dx.doi.org/10.1016/0168-5597\(94\)90124-4](http://dx.doi.org/10.1016/0168-5597(94)90124-4)
- Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 1997;17:3178-84.
- Esser SK, Huber R, Massimini M, Peterson MJ, Ferrarelli F, Tononi G. A direct demonstration of cortical LTP in humans: a combined TMS/EEG study. *Brain Res Bull* 2006;69:86-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.11.003>
- Ilić TV, Ziemann U. Exploring motor cortical plasticity using transcranial magnetic stimulation in humans. *Ann NY Acad Sci* 2005;1048:175-84. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1342.016>
- Siebner HR, Rossmeier C, Mentschel C, Peinemann A, Conrad B. Short-term motor improvement after subthreshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2000;178:91-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X\(00\)00370-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X(00)00370-1)
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398-403.
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 2000;133:425-30. <http://dx.doi.org/10.1007/s002210000432>
- Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 2005;36:2681-6. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000189658.51972.34>
- 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)
- Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:383-93. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneuro0530>
- Hallett M, Wassermann EM, Pascual-Leone A, Valls-Solé J. Repetitive transcranial magnetic stimulation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:105-13.
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000;111:800-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00323-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00323-5)
- Wu T, Sommer M, Tergau F, Paulus W. Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects. *Neurosci Lett* 2000;287: 37-40. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01132-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01132-0)
- Cecatto RB, Chadi G. The importance of neuronal stimulation in central nervous system plasticity and neurorehabilitation strategies. *Funct Neurol* 2007;22:137-43.
- Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M. Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic

- motor behavior. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1002-7.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00284-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00284-4)
26. Muellbacher W, Ziemann U, Wissel J, Dang N, Kofler M, Facchini S, et al. Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature* 2002;415:640-4.
<http://dx.doi.org/10.1038/nature712>
27. Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Chen R, Kulkarni J. Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1136-41.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00145-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00145-1)
28. Gerschlagler W, Siebner HR, Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 2001;57:449-55.
29. 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. *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)
30. Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon CD, Filipovic SR, Bestmann S, Berardelli A, et al. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp Brain Res* 2001;140:453-9.
<http://dx.doi.org/10.1007/s002210100843>
31. Machado S, Cunha M, Portella CE, Silva JG, Velasques B, Bastos VH, et al. Integration of cortical areas during a catching ball task. *Neurosci Lett* 2008;446:7-10.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2008.09.036>
32. Kaji R, Murase N. Sensory function of basal ganglia. *Mov Disord* 2001;16:593-4.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.1137>
33. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:167-202.
<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
34. Werhahn KJ, Mortensen J, Van Boven RW, Zeuner KE, Cohen LG. Enhanced tactile spatial acuity and cortical processing during acute hand deafferentation. *Nat Neurosci* 2002;5:936-8.
<http://dx.doi.org/10.1038/nn917>
35. Kossav A, Siggelkow S, Kapels H, Dengler R, Rollnik JD. Crossed effects of muscle vibration on motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2001;112:453-6.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00473-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00473-4)
36. Ziemann U, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 1998;18:7000-7.
37. Floel A, Nagorsen U, Werhahn KJ, Ravindran S, Birbaumer N, Knecht S, et al. Influence of somatosensory input on motor function in patients with chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;56:206-12.
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.20170>
38. Conforto AB, Kaelin-Lang A, Cohen LG. Increase in hand muscle strength of stroke patients after somatosensory stimulation. *Ann Neurol* 2002;51:122-5.
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.10070>
39. Rosenkranz K, Rothwell JC. The effect of sensory input and attention on the sensorimotor organization of the hand area of the human motor cortex. *J Physiol* 2004;561:307-20.
<http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2004.069328>
40. Lipert J, Storch P, Fritsch A, Weiller C. Motor cortex disinhibition in acute stroke. *Clin Neurophysiol* 2000;11:671-6.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00312-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00312-0)
41. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;55:400-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.10848>
42. Hamdy S, Rothwell JC, Aziz Q, Singh KD, Thompson DG. Long-term reorganization of human motor cortex driven by short-term sensory stimulation. *Nat. Neurosci* 1998;1:64-8.
<http://dx.doi.org/10.1038/264>
43. Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke* 2006;37:1471-6.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000221233.55497.51>
44. Liepert J, Zittel S, Weiller C. Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex in acute stroke: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Restor Neurol Neurosci* 2007;25:461-5.
45. Dafotakis M, Grefkes C, Eickhoff SB, Karbe H, Fink GR, Nowak DA. Effects of rTMS on grip force control following subcortical stroke. *Exp Neurol* 2008;211:407-412.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.02.018>
46. Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2009;16:1323-30.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02746.x>
47. Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, Nasef AM, Razek AA. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2010;121:30-7.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01195.x>
48. Hiscock A, Miller S, Rothwell J, Tallis RC, Pomeroy VM. Informing dose-finding studies of repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance motor function: a qualitative systematic review. *Neurorehabil Neural Repair* 2008;22:228-49.
<http://dx.doi.org/10.1177/1545968307307115>
49. Adelaide Health Technology Assessment (AHTA) on behalf of National Horizon Scanning Unit (Health PACT and MSAC). Rapid transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation: horizon scanning prioritizing summary. Adelaide: Adelaide Health Technology Assessment (AHTA) on behalf of National Horizon Scanning Unit (Health PACT and MSAC) 2007;15.