

MOACYR ALEXANDRO ROSA

Estimulação magnética transcraniana de repetição:
comparação da eficácia com a eletroconvulsoterapia

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Marcolin

SÃO PAULO
2003

Dedicatória

Para a minha querida esposa Marina,

Amor da minha vida e

Companheira de todas as horas.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Marco Antônio Marcolin, por sua orientação e amizade.

Ao Prof. Dr. Alvaro Pascual-Leone, por ter gentilmente me recebido em seu laboratório e me auxiliado dedicadamente.

Ao Prof. Dr. Sérgio Paulo Rigonatti, pelo apoio, incentivo e amizade.

Ao Prof. Dr. Saxby Pridmore, por sua amizade e por suas valiosas sugestões.

Aos Professores Cássio Machado de Campos Bottino, Orestes Vicente Forlenza e Sérgio Tamai, pelas importantes sugestões no exame de qualificação.

Aos colegas do Serviço de Tratamento Biológico do Hospital das Clínicas.

Às colegas do Serviço de Neuropsicologia do IPq-HC-FMUSP que realizaram as avaliações cognitivas.

Ao psicólogo Martin Myczkowski que aplicou as escalas de avaliação da depressão.

À Srta. Bárbara Cristiane Bonetti, por sua ajuda inestimável na realização da pesquisa e na confecção da tese.

Este estudo contou com uma bolsa de Doutorado Sandwich fornecida pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), graças à qual foi realizado um estágio no Laboratório do Prof. Pascual-Leone no Beth Israel Deaconess Medical Center – Harvard Medical School – Boston, EUA.

SUMÁRIO

Resumo

Summary

| | |
|---|----|
| Introdução | 1 |
| 1) Eletroconvulsoterapia (ECT) para depressão | 4 |
| 1.1) Histórico da ECT | 4 |
| 1.2) Eficácia da ECT | 12 |
| 1.3) Segurança da ECT | 15 |
| 1.4) Efeitos Colaterais da ECT | 17 |
| 1.4.1) Efeitos cognitivos | 17 |
| 1.4.2) Outros efeitos colaterais | 19 |
| 1.5) Técnica da ECT | 20 |
| 1.5.1) Noções básicas de eletricidade | 20 |
| 1.5.2) Dosagem do estímulo | 22 |
| 1.5.3) Localização dos eletrodos | 25 |
| 1.5.4) Indução anestésica | 29 |
| 1.5.5) Relaxamento muscular e outras medicações utilizadas | 32 |
| 1.5.5.1) Relaxantes musculares | 32 |
| 1.5.5.2) Anticolinérgicos | 35 |
| 1.5.5.3) Agentes simpáticos | 36 |
| 1.5.5.4) Oxigenação | 38 |
| 1.5.5.5) Sedação pós-ictal | 38 |
| 1.5.5.6) Antagonistas benzodiazepínicos | 39 |
| 1.5.6) Controle da convulsão | 41 |
| 1.5.7) Monitorização fisiológica | 44 |
| 1.6) Mecanismo de ação da ECT | 46 |
| 2) Estimulação Magnética Transcraniana (EMTr) para depressão | 49 |
| 2.1) Histórico da EMT | 49 |
| 2.1.1) Origens da EMT | 49 |
| 2.1.2) EMT na psiquiatria | 53 |
| 2.2) Utilização da EMTr em alguns transtornos psiquiátricos específicos | 55 |
| 2.2.1) Transtorno obsessivo-compulsivo | 55 |
| 2.2.2) Esquizofrenia | 55 |
| 2.2.3) Transtorno do estresse pós-traumático | 57 |
| 2.2.4) Mania | 57 |
| 2.3) Eficácia da EMT | 59 |
| 2.3.1) Efeitos da estimulação | 59 |
| 2.3.1.1) Efeitos gerais | 59 |
| 2.3.1.2) Efeitos no sistema endócrino | 60 |

| | |
|---|-----|
| 2.3.1.3) Efeitos induzidos no cérebro | 61 |
| 2.3.1.4) Efeitos neuroquímicos | 63 |
| 2.3.1.5) Estudos de neuroimagem | 65 |
| 2.3.1.6) Efeitos na linguagem | 67 |
| 2.3.1.7) Efeitos no humor | 70 |
| 2.3.1.7.1) Sistema Límbico | 70 |
| 2.3.1.7.2) Lateralidade Cerebral | 71 |
| 2.3.1.7.3) Circuitos subcorticais | 71 |
| 2.3.1.8) Efeitos no sono | 77 |
| 2.4) EMT na depressão | 78 |
| 2.4.1) Introdução | 78 |
| 2.4.2) Primeiros estudos | 79 |
| 2.4.3) Estudos controlados | 80 |
| 2.4.4) Estudos com EMTr de baixa frequência | 83 |
| 2.4.5) Considerações sobre EMTr “simulada” (“sham”) | 84 |
| 2.4.6) Resultados negativos | 84 |
| 2.4.7) Comentário sobre os estudos | 84 |
| 2.5) Segurança da EMT | 87 |
| 2.5.1) Complicações imediatas e a curto prazo | 88 |
| 2.5.1.1) Convulsões | 88 |
| 2.5.1.1.1) Convulsões com EMT de pulso simples ... | 88 |
| 2.5.1.1.2) Convulsões com EMT de repetição | 89 |
| 2.5.1.2) Cefaléia | 93 |
| 2.5.1.3) Efeitos na audição | 93 |
| 2.5.1.4) Efeitos na cognição | 93 |
| 2.5.2) Complicações a médio e a longo prazo | 96 |
| 2.5.2.1) Histotoxicidade | 96 |
| 2.5.2.2) Outras complicações | 98 |
| 2.5.3) Contra-indicações | 99 |
| 2.6) Técnica da EMT | 101 |
| 2.6.1) Estimuladores magnéticos | 101 |
| 2.6.1.1) Características dos aparelhos | 101 |
| 2.6.1.2) Bobinas de estimulação | 103 |
| 2.6.2) Campo magnético induzido..... | 106 |
| 2.6.3) Intensidade do estímulo | 107 |
| 2.6.4) Localização do estímulo | 112 |
| 2.7) Mecanismo de ação da EMT: plasticidade cortical? | 114 |
| 3) Eletroconvulsoterapia versus Estimulação Magnética Transcraniana | 124 |
| 3.1) Comparação dos efeitos fisiológicos | 124 |
| 3.2) Comparação dos aspectos clínicos | 126 |
| 3.3) Comparação dos aspectos técnicos | 127 |
| 3.3.1) Forma de onda | 127 |
| 3.3.2) Parâmetros | 128 |
| 3.3.3) Impedância tecidual | 129 |
| 3.3.4) Focalidade e profundidade da estimulação | 130 |

| | |
|---|-----|
| 3.3.5) Dosagem do estímulo individual | 130 |
| 3.4) Comparação dos mecanismos de ação | 131 |
| 3.4.1) Crise convulsiva | 131 |
| 3.4.2) Efeitos no limiar convulsígeno | 132 |
| 3.4.3) Efeitos focais versus distribuídos | 133 |
| 3.4.4) Papel da lateralidade | 133 |
| 3.5) Comparação da eficácia | 134 |
| 3.5.1) Estudos preliminares | 134 |
| 3.5.2) Estudos não controlados | 134 |
| 3.5.3) Estudo controlado | 137 |
| 3.6) Magnetoconvulsoterapia | 141 |
| 3.6.1) Indução proposital de convulsões com EMT | 141 |
| 3.6.2) Ensaiaos clínicos com magnetoconvulsoterapia | 142 |
| 3.7) Perspectivas futuras | 144 |
| 4) Estudo comparativo da eficácia antidepressiva entre ECT e EMTr | 145 |
| 4.1) Objetivos | 145 |
| 4.2) Material e métodos | 146 |
| 4.2.1) Critérios de inclusão e exclusão | 146 |
| 4.2.2) Procedimento | 147 |
| 4.2.3) Aparelhos utilizados e técnica aplicada | 152 |
| 4.2.3.1) Metodologia da ECT | 152 |
| 4.2.3.2) Metodologia da EMTr | 153 |
| 4.2.4) Metodologia estatística | 155 |
| 4.3) Resultados | 157 |
| 4.3.1) Variáveis demográficas | 157 |
| 4.3.2) Variáveis relacionadas com a doença | 159 |
| 4.3.3) Avaliação da depressão | 161 |
| 4.3.3.1) Escala de Hamilton | 161 |
| 4.3.3.2) Escala Visual Analógica | 163 |
| 4.3.3.3) Impressão Clínica Global (CGI) | 164 |
| 4.3.3.3.1) CGI de gravidade | 164 |
| 4.3.3.3.2) CGI de melhora global | 165 |
| 4.3.3.3.3) CGI de qualidade de vida | 166 |
| 4.3.3.4) Resposta clínica | 167 |
| 4.3.3.5) Remissão | 168 |
| 4.3.4) Análise do grupo ECT | 169 |
| 4.3.5) Avaliação cognitiva | 171 |
| 4.3.5.1) Avaliação do nível intelectual | 171 |
| 4.3.5.1.1) Vocabulário total (WAIS-R) | 171 |
| 4.3.5.1.2) Cubos total (WAIS-R) | 171 |
| 4.3.5.1.3) QI estimado | 172 |
| 4.3.5.2) Avaliação da memória | 173 |
| 4.3.5.2.1) Dígitos diretos | 173 |
| 4.3.5.2.2) Dígitos indiretos | 173 |
| 4.3.5.2.3) Números | 174 |

| | |
|--|-----|
| 4.3.5.2.4) Rivermead Perfil | 175 |
| 4.3.5.2.5) Rivermead Triagem | 176 |
| 4.3.6) Efeitos colaterais | 176 |
| 4.4) Discussão | 177 |
| 4.4.1) Questões metodológicas | 177 |
| 4.4.2) Questões demográficas | 177 |
| 4.4.3) Variáveis relacionadas com a doença | 178 |
| 4.4.4) Eficácia | 178 |
| 4.4.5) Grupo ECT | 182 |
| 4.4.6) Avaliação cognitiva | 184 |
| 4.5) Conclusões | 186 |
| 5) Referências bibliográficas | 187 |

Resumo

ROSA, M.A. Estimulação magnética transcraniana de repetição: comparação da eficácia com a eletroconvulsoterapia. São Paulo, 2003. 206p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Os estudos publicados nos últimos anos sobre a utilização da estimulação magnética transcraniana de repetição (EMTr) têm sugerido significativas ações antidepressivas. Neste trabalho foi realizado um estudo comparativo da EMTr com a eletroconvulsoterapia (ECT) que é um método consagrado para o tratamento de transtornos depressivos. Foi feita, em primeiro lugar, uma extensa revisão a respeito destes dois métodos de tratamento não medicamentoso, expondo a sua história, a sua eficácia, as principais indicações, contra-indicações e efeitos colaterais, além dos possíveis mecanismos de ação, que ainda não estão completamente esclarecidos. A seguir foi realizado um ensaio clínico controlado, randomizado, simples-cego, comparando a eficácia de ambos para o tratamento da Depressão Maior unipolar refratária, sem sintomas psicóticos, com indicação de ECT. Também foi realizada uma avaliação dos efeitos cognitivos, especialmente da memória. Trinta e cinco pacientes foram incluídos. A eletroconvulsoterapia foi realizada com indução anestésica geral e relaxamento muscular. Foram feitas aplicações na posição unilateral direita com carga 4,5 vezes o limiar convulsígeno. A EMTr foi aplicada no córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo com intensidade de 100% do limiar motor. Os pacientes receberam 20 sessões (cinco dias por semana por quatro semanas), com 25 séries de estimulação por dia (com frequência de 10 Hz por 10 segundos, com intervalos de 20 segundos). As escalas de avaliação foram aplicadas nos tempos basal, após duas semanas de tratamento e após quatro semanas de tratamento. Ambos os tratamentos tiveram eficácia equivalente, com uma taxa de redução média dos escores na escala de Hamilton para depressão de 42 %, uma resposta clínica de 46 % e uma taxa de remissão de 14%. A EMTr apresentou um perfil mais benigno de efeitos colaterais (cefaléia em 1 %). A ECT resultou em cefaléia (em 20 %) e náuseas (em 10%). Não houve diferença nos efeitos cognitivos entre os dois tratamentos, tendo ambos se mostrado bastante benignos. Este estudo é uma contribuição para a crescente literatura a respeito do assunto e sugere um efeito antidepressivo da EMTr, comparável ao da ECT em pacientes com depressão maior unipolar sem sintomas psicóticos.

Summary

ROSA, M.A. Repetitive transcranial magnetic stimulation: comparison of efficacy with electroconvulsive therapy. São Paulo, 2003. 206p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Studies published over the past few years suggest that repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) may have significant antidepressant actions. This work performs a comparison between rTMS and electroconvulsive therapy (ECT), an established method to treat depression disorders. First there was an extensive review on the knowledge of both non pharmacological treatments including their history, efficacy, main indications, contraindications and side effects, in addition to the possible mechanisms of action, not yet fully understood. After that, a controlled randomized, single-blind clinical trial was conducted, comparing the efficacy to treat unipolar resistant nonpsychotic major depression that were referred to receive ECT. An evaluation of cognitive effects was also performed, specially memory effects. Thirty five patients were included. Electroconvulsive therapy was performed with general anesthesia and muscular relaxation. Right unilateral electrodes positioning was used, with a charge 4.5 times the convulsive threshold. rTMS was performed over the left dorsolateral prefrontal cortex at 100% motor threshold. Patients were treated with 20 sessions (five times per week for four weeks) with 25 trains a day (frequency of 10 Hz, duration of 10 seconds with 20 seconds intertrain interval). Patients were evaluated at baseline, after two weeks and after four weeks of either treatment. Both groups were equivalent in efficacy, showing a means of reduction on Hamilton depression rating scale of 42%, an overall clinical response of 46% and a remission rate of 14%. rTMS showed a more benign profile regarding side effects (headache on 1%). ECT induced headache (20%) and nausea (10%). No cognitive effects were observed on either treatments. This study adds to the growing literature supporting an antidepressant effect for rTMS, similar to ECT on patients with unipolar nonpsychotic major depression.

Introdução

Existem duas principais linhas de tratamento biológico da Depressão, o tratamento farmacológico (com medicações antidepressivas de variadas classes) e o tratamento com a eletroconvulsoterapia (ECT). Ambos têm uma eficácia amplamente comprovada.

Os antidepressivos em geral apresentam de 2 até 8 semanas para apresentarem o seu efeito terapêutico. Esta demora pode levar a que o paciente fique exposto aos possíveis riscos como o suicídio, por exemplo. Além disso, pode haver grande prejuízo na qualidade de vida (HALLETT, 1989). Os efeitos colaterais das medicações, apesar de mais leves e suportáveis com os antidepressivos de última geração, também podem ser um problema a ser enfrentado e podem influenciar na aderência do paciente. Além disso, a eficácia antidepressiva das medicações está em torno de 70% (APA, 1993). Alguns pacientes são refratários ao tratamento mesmo com a utilização de técnicas de potencialização da medicação (FAVA, 2000).

A Eletroconvulsoterapia é um método consagrado para o tratamento da depressão, sendo tão ou mais eficaz que qualquer tratamento antidepressivo com medicamentos (ABRAMS, 1994). Com a técnica utilizada na atualidade é um tratamento extremamente seguro e com o mínimo de desconforto para os pacientes.

Tem como possíveis fatores limitantes a necessidade da indução anestésica e os efeitos colaterais relativamente freqüentes (cefaléia e alterações cognitivas, especialmente distúrbios da memória) (ALMEIDA E COL., 1988).

Uma nova e promissora estratégia de tratamento conhecida como Estimulação Magnética Transcraniana (EMT; no original: Transcranial Magnetic Stimulation - TMS) está despontando como um instrumento inovador para a terapia biológica psiquiátrica.

Trata-se de uma técnica que inicialmente foi utilizada em neurologia para o manejo diagnóstico do transtorno conversivo (PURI; LEWIS, 1996) e que atualmente é amplamente utilizada como ferramenta diagnóstica para várias afecções do sistema nervoso motor.

Em psiquiatria, a EMT tem sido pesquisada como possível método terapêutico para vários transtornos. Como exemplos podem ser citados o transtorno obsessivo-compulsivo (GREENBERG E COL., 1997), o transtorno do estresse pós-traumático (GRISARU E COL., 1998a), o transtorno de Tourette (ZIEMANN E COL., 1997) e até a esquizofrenia (ABARBANEL E COL., 1996).

Contudo, não há dúvida de que o maior volume de pesquisa tem sido a utilização da EMT no tratamento dos transtornos depressivos, como tratamento único (no lugar de medicações antidepressivas ou de ECT), ou também como tratamento coadjuvante para a potencialização de medicações antidepressivas. CONCA E COL., (1996), por exemplo, utilizaram um desenho aberto no qual foram tratados pacientes deprimidos com antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), sozinhos ou potencializados por EMTr. O grupo com potencialização apresentou uma resposta antidepressiva mais rápida.

As pesquisas com EMT têm aumentado de forma acentuada e, apesar de sua utilização ainda estar restrita ao nível da pesquisa em psiquiatria, os resultados têm sido muito promissores.

Neste trabalho é realizado um estudo mais aprofundado a respeito da utilização da EMTr em pacientes deprimidos. Para isso foi feita uma comparação da eficácia com a Eletroconvulsoterapia, que é o tratamento mais eficaz existente para os quadros de depressão grave.

Neste estudo, é feita uma revisão a respeito do conhecimento que existe atualmente sobre as duas técnicas. Apesar de haver potencialmente outras aplicações clínicas tanto da ECT como da EMT em psiquiatria, restringimos o estudo à sua utilização na depressão. Nos Capítulos 1 e 2, revemos o histórico de ambas, delineamos os principais tópicos relativos à eficácia, à segurança, aos efeitos colaterais, à técnica e ao mecanismo de ação. Em seguida, no Capítulo 3, fazemos uma comparação de ambas as técnicas. Por fim, no Capítulo 4, relatamos um estudo clínico comparativo entre pacientes que receberam EMT ou ECT. Este estudo foi realizado no Serviço de Tratamento Biológico – ECT do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

1) Eletroconvulsoterapia (ECT) para depressão

1.1) Histórico da ECT

As primeiras descrições do uso de cânfora para tratar portadores de doenças mentais parecem remeter ao século XVI, quando Paracelsus a utilizava para curar pessoas “lunáticas” (MOWBRAY, 1959). Segundo ABRAMS (1992), a primeira citação publicada é atribuída a Leopold von Auenbrugger que, em 1764, tratava a “mania vivorum” com cânfora a cada duas horas até que surgissem as convulsões. O Dr. Oliver, em 1785 apresentou no London Medical Journal o relato de um caso de mania que melhorou com convulsões induzidas por cânfora. Em 1798, Weickhardt apresentou o relato de 10 casos de mania tratados com convulsões induzidas por cânfora, dos quais foi relatada a cura em 8 deles. O Dr. Szekeres, em 1851, descreve a prescrição: “Cânfora, começando com uma dose de 10 grãos e aumentando a dose em cinco grãos diários até 60 grãos por dia. Após isso, o paciente apresentará tonturas e ataques epiléticos. Quando acordar, a sua razão haverá retornado” (ABRAMS, 1994). Outros relatos surgiram com o passar do tempo, mas o tratamento com ingestão de cânfora ficou esquecido por anos (MOWBRAY, 1959).

A cânfora é uma cetona obtida pela destilação da madeira de canforeira (*Cinnamomum camphora*, família das lauráceas). É uma substância aromática, sólida, de cor branca, solúvel em água e álcool (Figura 1.1)

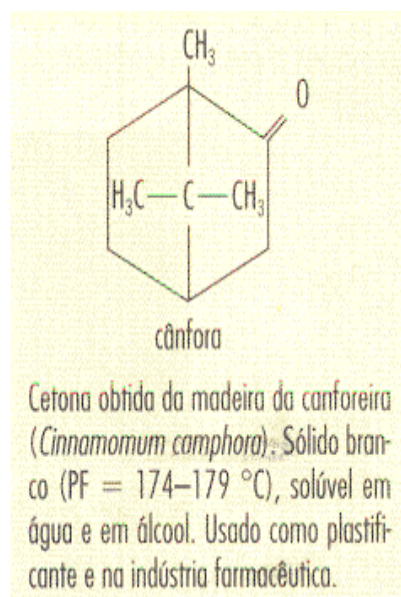


FIGURA 1.1 ESTRUTURA QUÍMICA DA CÂNFORA

As opções de tratamento psiquiátrico até os anos 30 eram bastante limitadas. Para os pacientes ambulatoriais, o tratamento se restringia quase que totalmente à psicoterapia e, para pacientes internados, praticamente nada se podia fazer, exceto prover suporte social, sedar (com barbitúricos) e vigiar para que não fizessem mal a si mesmos ou a outros (ENDLER; PERSAD, 1988). Os principais tratamentos biológicos existentes consistiam na terapia por febre malárica de Wagner-Jauregg (1917), na sonoterapia prolongada de Klaesi (1922) e, mais contemporaneamente à ECT, no coma insulínico de Sakel (1933) e na psicocirurgia de Moniz (1935) (ABRAMS, 1992).

Ladislav Joseph von Meduna (1896-1964), um neuropsiquiatra húngaro, trabalhou com o Professor Schaffer em Budapeste e estava interessado na patologia da esquizofrenia

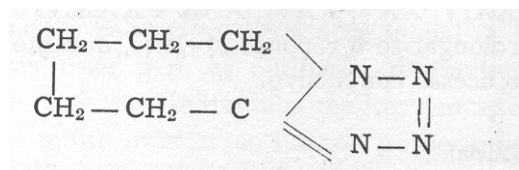
(TRIMBLE, 1991). Schaffer acreditava que doenças hereditárias eram caracterizadas por alterações patológicas seletivas e específicas e que, na esquizofrenia, os neurônios eram destruídos, enquanto que as células gliais não eram afetadas. Meduna encontrou nos seus estudos neuropatológicos, “um excessivo e quase esmagador crescimento de células gliais” nos cérebros de pacientes com epilepsia, comparados com cérebros de pacientes com esquizofrenia, nos quais havia uma evidente ausência de crescimento das células gliais. Considerou, então, estas observações como evidência de um antagonismo biológico entre as duas patologias (ABRAMS, 1994). Um colega, Julius Nyirö, encorajou-o com a observação de que pacientes epiléticos tinham um prognóstico muito melhor, caso fossem diagnosticados como tendo sintomas esquizofrênicos, tendo tentado, inclusive, tratar pacientes epiléticos com sangue de pacientes esquizofrênicos sem obter sucesso (FINK, 1979). Com a crença de que pacientes com epilepsia poderiam ser protegidos do desenvolvimento de sintomas psicóticos típicos da esquizofrenia, Meduna levantou a hipótese de que a indução de convulsões em pacientes com esquizofrenia poderia reduzir os seus sintomas (MEDUNA, 1934). Ele utilizou uma série de substâncias para induzir convulsões em animais, entre as quais estriquina, cafeína e absinto. Utilizando cânfora, conseguiu produzir convulsões em porcos da índia. Em 23 de Janeiro de 1934, Meduna injetou cânfora em um paciente com esquizofrenia que havia estado em estupor catatônico durante 4 anos (não se movia, não comia, apresentava incontinência de esfínteres, etc). A descrição que Meduna faz deste primeiro caso é muito viva e emocionante: “Após 45 minutos de espera ansiosa e preocupante, o paciente subitamente teve um ataque epilético clássico que durou 60 segundos. Durante o período de observação, fui capaz de manter a minha compostura e fazer os exames necessários com calma aparente e de maneira detida. Examinei os seus reflexos, as pupilas dos olhos, e estava pronto para ditar as minhas

observações para os médicos e enfermeiras que estavam ao meu redor. Mas, quando o ataque terminou e o paciente recuperou a consciência, as minhas pernas falharam. O meu corpo começou a tremer, um profuso suor me encharcou e, como depois me disseram, o meu rosto ficou cinza” (MEDUNA, 1985). Após algumas séries de convulsões, o paciente se recuperou completamente.

Dos 26 pacientes com esquizofrenia tratados durante um ano, 10 apresentaram recuperação completa, 3 melhoraram, e 13 não apresentaram resposta. A cânfora foi logo substituída pelo pentilenetetrazol (Cardiazol, Metrazol, Figura 1.2), por ser mais solúvel e ter um início de ação mais rápido. Esta substância ativa os mediadores sinápticos excitatórios, principalmente na região cortical e subcortical.

A terapia convulsiva com pentilenetetrazol logo se espalhou por toda a Europa.

FIGURA 1.2: ESTRUTURA QUÍMICA DO CARDIAZOL



Ensaio clínico demonstraram uma diminuição significativa dos sintomas psicóticos em pacientes tratados com séries de convulsões induzidas (FINK, 1984). Contudo, como tem acontecido com várias outras descobertas médicas, a teoria que estava por trás da descoberta estava incorreta. Indivíduos com epilepsia não parecem ter proteção alguma para o desenvolvimento de sintomas esquizofrênicos. Na verdade, a pesquisa atual sugere que estes indivíduos têm até uma maior probabilidade de desenvolver estes sintomas quando comparados com não epiléticos (TRIMBLE, 1991).

A utilização de pentilenetetrazol, apesar de ser efetiva na indução de convulsões, tinha muitos efeitos colaterais, era pouco segura e provocava sensações extremamente desagradáveis para o paciente durante a fase pré-ictal (conhecido como “pavor cardiazólico”). As convulsões induzidas eram de difícil controle: alguns pacientes desenvolviam crises parciais, outros apresentavam crises subintrantes, “estado de mal”, convulsões focais, hiperexcitabilidade cerebral prolongada e, ocasionalmente, convulsões pós-ictais espontâneas. Isto levou pesquisadores em Roma a procurar métodos alternativos para induzir as crises (ABRAMS, 1994).

Já havia sido demonstrado que convulsões podiam ser produzidas em cães por estimulação elétrica do cérebro exposto e Von Schilf sugeriu a possibilidade de produzir convulsões em seres humanos com eletrodos extra-cerebrais (ABRAMS, 1994).

Em 1934, no laboratório de Ugo Cerletti, haviam sido induzidas convulsões em animais com a passagem de um estímulo elétrico de 50 Hz, 220 V por 0,25 segundos, através de eletrodos colocados na boca e no reto (ACCORNERO, 1988). Contudo, ao redor de 50% dos animais morriam devido à passagem da corrente pelo coração. Em 1937, Lucio Bini sugeriu a possibilidade de aplicar os eletrodos nas têmporas de cães, conseguindo induzir a convulsão sem que o estímulo passasse pelo coração. Com a indução elétrica era mais fácil induzir as convulsões e regular a dose do que com agentes farmacológicos.

O primeiro paciente a receber terapia convulsiva induzida eletricamente foi um homem não identificado, de 39 anos de idade, que havia sido encontrado em uma estação de trem sem bilhete de passagem. Apresentava delírios e alucinações, ficava gesticulando, e alternava períodos de mutismo com períodos nos quais falava frases incompreensíveis, cheias de neologismos. Foi observado por várias semanas e diagnosticado como esquizofrênico. Recebeu o seu primeiro tratamento em abril de 1938. Após acordar, o

paciente se levantou e olhou calmamente ao seu redor, com um sorriso vago. Cerletti perguntou-lhe: “O quê aconteceu com você?” Ele respondeu de forma totalmente articulada e compreensível: “Eu não sei; talvez eu tenha estado dormindo” (ABRAMS, 1994).

Em 28 de maio de 1938, a comunicação dessas observações e experiências foi feita à Real Academia de Roma. Os pesquisadores italianos produziram convulsões terapêuticas pela passagem de uma corrente elétrica através de dois eletrodos colocados na fronte. Um método de convulsoterapia, comparativamente mais seguro e indolor com relação à terapia convulsiva química, tornou-se disponível (GUZ, 1974). Desde esse tempo, o tratamento passou por mais de uma revolução. As objeções daqueles que pensavam que o tratamento por indução química era brutal e desumano foram prontamente afastadas quando o assunto passou a ser o da produção de convulsões mediante a passagem de corrente elétrica pelo cérebro. Mudanças foram rapidamente feitas após a descoberta de quão eficaz era o tratamento para os pacientes com depressão endógena. Tornou-se evidente a redução do risco de suicídio, quase a ponto de desaparecimento, tão logo o tratamento efetivo tivesse sido indicado. Finalmente, observou-se que era possível tratar, a nível ambulatorial, pacientes que poucos anos antes só era possível tratar em regime de internação em clínicas fechadas (SARGANT E COL, 1978).

Lothar B. Kalinowsky, um psiquiatra alemão, aprendeu a técnica com Cerletti e foi quem levou a ECT para os Estados Unidos.

Após a sua descoberta a ECT passou a ser usada em demasia. Com a novidade das drogas psicotrópicas, esta fase de super entusiasmo chegou ao fim. Em meados dos anos 50, a utilização da ECT começou a declinar (BABIGIAN; GUTTMACHER, 1984). Por um lado, as descobertas de agentes farmacológicos com efeitos antipsicóticos, antidepressivos e estabilizadores do humor surgiram como métodos menos invasivos que a ECT para a

terapia psiquiátrica e, por outro lado, foi-se desenvolvendo uma imagem negativa da ECT, vista como um método cruel e desumano, utilizado para controlar o comportamento e para a tortura (JENKUSKY, 1992). Havia, inclusive, grandes esperanças de que a ECT fosse inteiramente substituída pela farmacoterapia, embora não tenha aparecido nenhuma droga até o momento que se iguale à ECT, quando utilizadas indicações precisas (SARGANT E COL, 1978).

Contudo, com o passar do tempo e o esfriamento do entusiasmo inicial, começaram a ser observadas algumas limitações nas medicações (tempo lento para início da ação, efeitos colaterais excessivos, refratariedade de alguns pacientes).

Houve então, um “ressurgimento” do interesse pela ECT (que, na verdade nunca deixou totalmente de ser utilizada). Ficou claro que os principais problemas associados à ECT eram o desconforto do paciente e as dores musculares (em alguns casos até fraturas) resultantes da intensa contração muscular durante as crises.

Apesar de que Bennet já havia utilizado curare em 1940 para modificar as convulsões eletricamente induzidas, a succinilcolina foi introduzida para modificar as convulsões em 1951 por Holmberg e Thesleff. Em 1959, Friedman relatou o uso de methohexital para modificar a atividade convulsiva (FOLK E COL., 2000).

A partir dos anos 70 a técnica foi muito aprimorada, com o desenvolvimento de aparelhos mais sofisticados, uso de anestesia, oxigenação, relaxamento muscular e monitorização eletroencefalográfica da convulsão (ABRAMS, 1994).

Apesar do estigma ainda existir, muitos têm reconhecido que a ECT é uma intervenção eficaz, segura e, muitas vezes, capaz de salvar a vida em certos transtornos nos quais outras intervenções tiveram pouco ou nenhum efeito.

Atualmente, estima-se que 50 mil pessoas recebam ECT por ano nos Estados Unidos (BEYER E COL., 1998).

1.2) Eficácia da ECT

Episódios depressivos maiores são um problema epidemiológico sério. Estima-se que ao redor de 10 a 15% da população possa sofrer desta condição em algum momento da vida. Pacientes com depressão experimentam profundas alterações nos padrões de sono, apetite, libido, peso corporal e nível de atividade, bem como alterações do humor, como tristeza, desânimo e anedonia (APA, 1994). Este diagnóstico não implica necessariamente a ausência de um fator inicial precipitante, nem a ausência de outros transtornos mentais. No entanto, o diagnóstico de episódio depressivo maior indica que os sintomas depressivos são graves, pervasivos e prolongados.

A ECT foi utilizada inicialmente para o tratamento de transtornos psicóticos nos quais era feito o diagnóstico de esquizofrenia. Contudo, ensaios iniciais rapidamente demonstraram uma eficácia maior para os transtornos do humor, particularmente o que conhecemos atualmente como Depressão Maior (WEINER; COFFEY, 1988). Atualmente nos EUA cerca de 80 a 90% das indicações para ECT são para o tratamento de episódio depressivo maior.

A ECT tem indicação como tratamento de primeira linha para quadros nos quais há um risco de suicídio iminente, uma desnutrição que põe em risco a vida, a presença de sintomas catatônicos, a presença de sintomas psicóticos graves ou extrema agitação e em situações nas quais outros tratamentos são mais arriscados devido aos seus efeitos colaterais (e.g., pacientes idosos, durante a gestação) (BEYER E COL., 1998).

Houve três principais revisões (BARTON, 1977, FINK, 1979, TAYLOR, 1982) dos estudos iniciais que comparavam a ECT “ativa” (no original: “genuine ECT”, ECT genuína) versus ECT “simulada” (no original: “sham ECT”, na qual é feita a indução

anestésica, mas não se aplica a carga elétrica). Apesar de algumas limitações metodológicas (CROW; JOHNSTONE, 1986), todos os estudos demonstraram a eficácia da ECT ativa para o tratamento de depressão grave. Em uma revisão mais recente (ABRAMS, 1992), a superioridade da ECT “ativa” sobre a ECT “simulada” foi novamente confirmada.

Apesar da proliferação da farmacoterapia, sua eficácia é estimada em apenas 60-70% (APA, 1993). Nos casos de episódios depressivos primários, ou seja, onde há uma ausência de transtornos mentais comórbidos (tanto do eixo I como do eixo II, segundo a classificação do DSM-IV, APA, 1994) e ausência de doenças físicas, a taxa de remissão com a utilização da ECT foi estimada em 80-90%.

Há três principais estudos que mostraram a superioridade da ECT com relação à farmacoterapia (GREENBLATT E COL., 1964, MEDICAL RESEARCH COUNCIL, 1965 E GANGADHAR E COL., 1982).

Evidências recentes sugerem, contudo, que a probabilidade de resposta diminui em pacientes nos quais o episódio depressivo ocorre no contexto de um transtorno mental ou uma doença física concomitante (depressão secundária). (ABRAMS, 1992).

Devido à intensa resposta antidepressiva observada em pacientes muito graves, acreditou-se inicialmente que a ECT seria mais eficaz na depressão melancólica, um subtipo de episódio depressivo maior associado a sintomas vegetativos proeminentes (anedonia, anorexia, lentificação psicomotora, piora dos sintomas pela manhã). Outros sugeriram que o grau de melhora com ECT estaria diretamente relacionado com a gravidade dos sintomas depressivos.

Infelizmente, as tentativas de prever a resposta clínica da depressão à ECT com base em sintomas clínicos, história do paciente, dados demográficos ou outros fatores foram todas frustradas (WEINER; COFFEY, 1988). Duas exceções podem ser a presença

de delírios e/ou alucinações (o que é conhecido como depressão psicótica) e a presença de características catatônicas (PARKER E COL., 1992). Nestas situações, pode-se prever uma excelente resposta à ECT. De qualquer forma, a maior parte dos ensaios clínicos e estudos comparativos demonstraram que a ECT é eficaz em todos os tipos de episódio depressivo maior.

1.3) Segurança da ECT

A ECT é um procedimento extremamente seguro. A taxa de mortalidade total está estimada em 0,1% a 0,01% (ABRAMS, 1992). Este é, em média, o risco da própria indução anestésica geral breve (BEYER E COL., 1998).

Devem-se considerar, em primeiro lugar as contra-indicações para o procedimento. Há um consenso na atualidade de que não existem contra-indicações absolutas para o uso de ECT (APA, 1990). Há, na verdade, condições que oferecem um risco relativamente elevado. Estas condições incluem lesões intracerebrais que ocupam espaço (com exceção de tumores pequenos, sem edema ou outros efeitos de massa), outras condições que levam a um aumento da pressão intracraniana, aneurismas vasculares instáveis ou malformações, hemorragia intracraniana, feocromocitoma e infarto agudo do miocárdio recente (nos últimos 6 meses) (APA, 1990). Contudo, estas contra-indicações relativas devem ser pesadas se o tratamento com ECT se tornar necessário para salvar a vida. Quando isto acontece, os riscos geralmente podem ser minimizados com o uso de medicações farmacológicas adequadas para cada caso (WEINER E COFFEY, 1993).

A principal causa de morte em ECT se deve a complicações cardiovasculares (ABRAMS, 1992; BEYER E COL., 1998). Durante a crise convulsiva e o período pós-ictal imediato os sistemas autônomos parassimpático e simpático são estimulados em seqüência. A ativação parassimpática promove uma redução transitória do ritmo cardíaco, enquanto que a subsequente ativação simpática aumenta a freqüência cardíaca, a pressão arterial e o consumo miocárdico de oxigênio. Estas alterações fisiológicas promovem uma sobrecarga para o sistema cardiovascular, ocasionalmente levando a arritmias transitórias e, em indivíduos mais susceptíveis, alterações isquêmicas transitórias. Durante a taquicardia

mediada pelo sistema simpático, arritmias ventriculares podem surgir, particularmente nos pacientes com isquemia cardíaca preexistente. Também ocorre hipertensão, aumentando o risco de isquemia em pacientes previamente hipertensos. Curiosamente, contudo, o risco de um sangramento hipertensivo intracerebral durante a ECT é bastante pequeno. Durante a liberação parassimpática podem ser observadas arritmias cardíacas como bradicardia, contrações ventriculares prematuras ou parada sinusal. Na maior parte dos pacientes nos quais isto ocorre, as arritmias são transitórias e ocorrem sem deixar nenhuma seqüela.

Os riscos descritos são extremamente diminuídos pelo uso de oxigenação antes e durante a estimulação. Para pacientes susceptíveis, o risco pode ser drasticamente diminuído pelo uso de medicações apropriadas antes das aplicações (anticolinérgicos, antihipertensivos, β -bloqueadores ou medicações antianginosas, conforme o caso).

Outros possíveis fatores que têm potencial efeito cardiotoxico durante a ECT incluem anóxia (prevenida por adequada ventilação e relaxamento muscular), aumento da concentração sérica de potássio (induzida por ação da succinilcolina) e reações idiossincráticas às medicações anestésicas.

1.4) Efeitos Colaterais da ECT

1.4.1) Efeitos cognitivos

Dentre os possíveis efeitos colaterais da ECT, sobressaem os efeitos cognitivos que são os mais freqüentes e os mais incômodos para os pacientes (KELLNER E COL., 1997).

Alguns pontos, contudo, devem ser considerados. Em primeiro lugar, os quadros depressivos por si sós podem estar acompanhados de profundas alterações cognitivas chegando, em alguns casos, a apresentar semelhança com quadros demenciais (conhecidos como pseudodemência). Nestes quadros, a utilização da ECT pode estar associada a uma melhora cognitiva importante. Em segundo lugar, é preciso lembrar que alteração cognitiva não significa, necessariamente, dano cerebral (no sentido de lesão permanente) (COFFEY E COL., 1991; DEVANAND E COL., 1994).

Todas as alterações vão variar de acordo com fatores como tipo de onda utilizado para o estímulo (menor alteração com ondas em pulso breve), a intensidade do estímulo (que varia de acordo com o limar convulsígeno de cada paciente), o número e a freqüência de aplicações (quanto menor a intensidade, o número e a freqüência, menos alterações), a técnica utilizada (a ECT bilateral promove muito mais efeitos cognitivos que a unilateral), a idade do paciente (idosos são mais sensíveis [PRITCHETT E COL., 1994]) e, por fim, a presença ou não de disfunção cerebral preexistente.

Segundo BEYER E COL. (1998), as alterações cognitivas podem ser divididas em: confusão pós-ictal, confusão interictal e alterações da memória.

Como conseqüência da crise convulsiva, todos os pacientes apresentam, logo em seguida à aplicação, algum grau de confusão e desorientação transitória, que pode durar de

poucos minutos a algumas horas. Em geral, é necessário apenas um suporte até que o paciente se recupere e possa voltar para casa ou para a enfermaria. Em alguns casos (aproximadamente 10% [KELLNER E COL., 1997]) pode haver agitação psicomotora e a necessidade do uso de medicações sedativas (e.g., midazolam 1-4 mg endovenoso).

Ocasionalmente, pode ocorrer uma confusão interictal. Este é um fenômeno pouco comum e pode ter um efeito cumulativo durante as séries de aplicações. Contudo, desaparece dentro de poucos dias após a conclusão do tratamento.

As alterações da memória merecem uma consideração mais detalhada por sua frequência e porque costumam incomodar muito os pacientes.

Há uma variação muito grande na amnésia que segue as aplicações, tanto na sua gravidade quanto na sua persistência. Pode ocorrer amnésia retrógrada (dificuldade de lembrar eventos aprendidos antes do início das aplicações) e/ou amnésia anterógrada (dificuldade de reter novas informações) (SQUIRE, 1986).

A amnésia anterógrada costuma ser muito benigna e desaparece rapidamente em dias ou poucas semanas após o fim do tratamento.

A amnésia retrógrada costuma também desaparecer rapidamente na maior parte dos casos. Contudo, pode não ocorrer uma recuperação completa. Quanto mais próximos ao período das aplicações, menor a chance de que os pacientes se lembrem dos eventos ocorridos. Alguns indivíduos que receberam ECT relatam que a sua memória nunca voltou a ser normal depois das aplicações (DEVANAND E COL., 1994). Contudo, isto parece não ser corroborado por testes objetivos de memória, tratando-se, mais provavelmente de uma sensação subjetiva. Até o momento, entretanto, não se pode afirmar isto com certeza, existindo a possibilidade de um efeito neurobiológico idiossincrático, não perceptível pelos testes atualmente disponíveis. ABRAMS (1992), após extensa revisão do assunto, sugere a

possibilidade de que a ECT, que tem efeitos multiformes em neurohormônios e neuropeptídeos, possa exercer influência a longo prazo em processos de estocagem de informação. A memória ocorre, diz o autor citado, como um processo bioquímico dinâmico que envolve constante aquisição e perda de informações. É neste sentido que se devem procurar entender os efeitos da ECT e não como uma lesão anatômica grosseira que pudesse ser causada por este tratamento.

1.4.2) Outros efeitos colaterais

Outros efeitos colaterais que podem surgir são queixas somáticas (cefaléia, náusea, dores musculares). Em geral são leves e de fácil tratamento com medicações sintomáticas (e.g., analgésicos, antieméticos e relaxantes musculares, respectivamente).

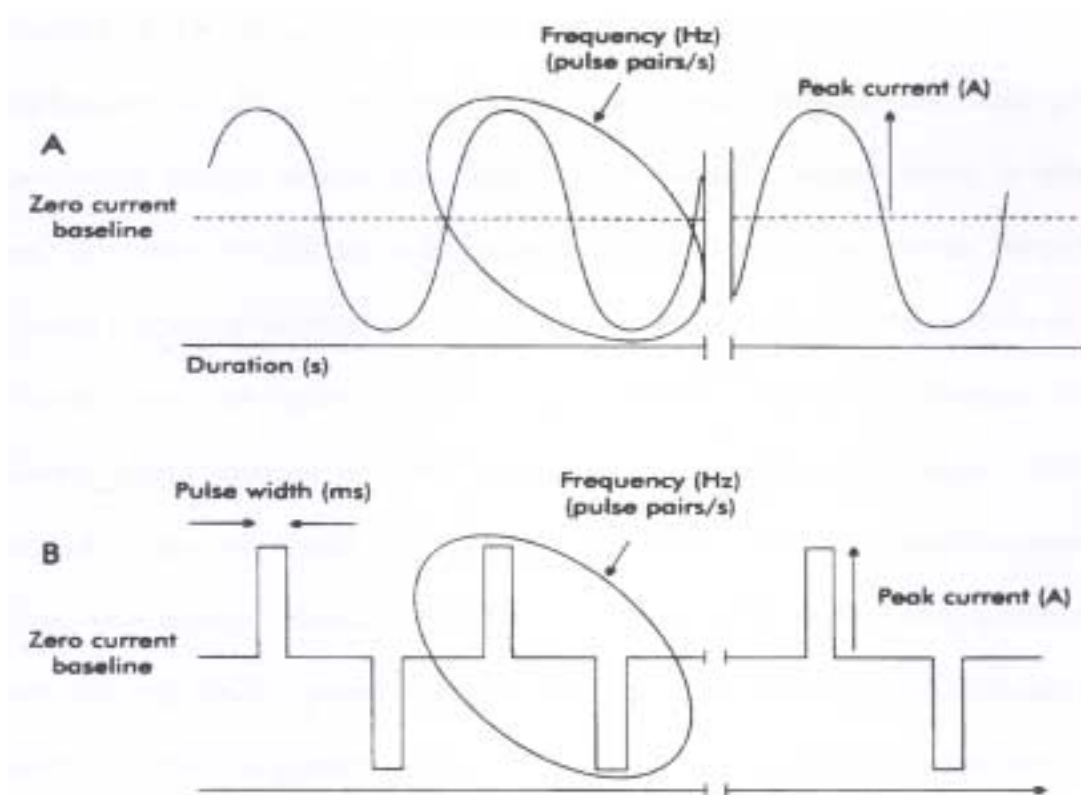
Deve ser citado que em um pequeno número de pacientes deprimidos bipolares (ao redor de 7%) pode haver uma “virada” para um estado maníaco ou misto (de forma semelhante ao que ocorre com medicações antidepressivas). Nestes casos, pode-se continuar as aplicações (pois a ECT tem bom efeito antimaníaco) ou suspender as aplicações e introduzir alguma medicação antimaníaca.

1.5) Técnica da ECT

1.5.1) Noções básicas de eletricidade

O estímulo pode ser promovido por diferentes formas de ondas elétricas. Historicamente, duas formas de onda foram mais utilizadas em ECT, a onda em forma de sino (senoidal) e a onda “quadrada” ou em “pulso breve” (SACKEIM E COL., 1994). Cerletti e Bini utilizaram, por conveniência, o tipo de onda encontrado em tomadas de parede, ou seja, ondas senoidais. Este tipo de onda caracteriza-se por um fluxo contínuo de corrente que sobe e desce gradativamente, fluindo em direções alternadas (negativa e positiva). O número de alterações na direção, ou ciclos de fluxo negativo e positivo, é considerado a frequência do estímulo, medida em Hertz (Hz, ciclos por segundo). Já a onda em pulso breve começou a ser utilizada posteriormente em ECT. Ela também é bidirecional (tem fases positivas e negativas alternadas), mas consiste em uma série de pulsos de corrente que sobem e descem de maneira “retangular” (não gradativa), separados por breves períodos sem atividade elétrica basal. A duração de cada pulso é conhecida como “largura do pulso” (no original: “pulse width”) ou, também, “largura da onda”. As ondas em pulso breve têm uma maior semelhança com os sinais elétricos endógenos do cérebro (potenciais de ação). Elas são mais eficazes na indução de uma convulsão que as ondas em forma senoidal, necessitando uma intensidade de estímulo muito menor. Por este motivo são as utilizadas nos aparelhos de última geração (Figura 1.3).

FIGURA 1.3: Tipos principais de onda utilizados em ECT. A: onda senoidal, B: onda em pulso breve. Frequency = Frequência (pares de pulsos por segundo); Hz = hertz; Peak current = Corrente de pico; A = ampères; s = segundos; Zero current baseline = corrente basal zero; Pulse width = largura do pulso; ms = mili-segundos. (Fonte: BEYER E COL., 1998)



O estímulo elétrico tem três variáveis principais, a corrente (medida em Ampères), a voltagem (medida em Volts) e o tempo (medido em segundos). A corrente é o número de elétrons que flui através de um circuito. A voltagem é a força que “empurra” os elétrons durante o estímulo. O tempo é a duração deste fluxo de elétrons. Há outra variável, que não depende do estímulo, mas vai influenciá-lo, conhecida como impedância ou resistência (os dois termos não são sinônimos, mas em ECT costumam ser utilizados como tal). Esta variável consiste em quanto o meio interposto entre dois eletrodos de estimulação impede a passagem dos elétrons. Quanto maior a resistência, maior a voltagem que vai ser necessária

para um fluxo fixo de elétrons. Esta relação é conhecida como lei de Ohm (corrente = voltagem/resistência). A impedância é medida em ohms (Ω).

A carga e a energia são parâmetros utilizados para designar a somatória de cada uma das variáveis que compõem o estímulo. A carga é medida em Coulombs (C) e a energia em Joules (J).

1.5.2) Dosagem do estímulo

O objetivo do estímulo é gerar um fluxo de corrente intracerebral suficiente para induzir uma convulsão generalizada adequada (BEYER E COL., 1998). O limiar convulsígeno é a quantidade de estímulo (medida em Joules ou Coulombs) que vai evocar esta convulsão.

Ao analisar a dosagem do estímulo, devem ser levados em consideração três pontos importantes:

- 1) uma duração mínima da convulsão (este ponto será discutido adiante) parece necessária para o efeito terapêutico;
- 2) as convulsões induzidas com estímulo pouco acima do limiar têm menor eficácia (independente da duração da crise), especialmente quando a aplicação é unilateral (SACKEIN E COL., 1987);
- 3) as convulsões induzidas utilizando intensidade de estímulo muito acima do limiar estão associadas a um aumento dos efeitos colaterais cognitivos (BEYER E COL., 1998).

A eficácia da ECT foi, desde os seus começos, relacionada com um tempo adequado de duração da crise. Apesar de que nunca foi possível estabelecer uma relação exata entre

melhora e duração mínima de cada crise ou da somatória do tempo total de crises, a experiência da maior parte dos pesquisadores recomenda uma duração mínima de 20-25 segundos para a resposta motora e de 25 segundos para a resposta eletroencefalográfica (que costuma ser mais longa que a motora). Para pacientes idosos, pode haver uma resposta satisfatória com durações menores (SACKEIM E COL., 1991). A duração vai depender do limiar de cada paciente e de quanto o estímulo excede este limiar. O tipo de agente anestésico utilizado e a sua dosagem também terão influência na duração da crise.

Há evidência recente de que, quanto maior a intensidade do estímulo, mais efetiva e mais rápida é a resposta terapêutica (SACKEIM E COL., 1993). Contudo, há também uma relação proporcional entre a intensidade do estímulo e os efeitos colaterais.

Ao decidir qual dosagem (carga) é a mais adequada para cada paciente, deve-se levar em consideração que o limiar varia muito entre os indivíduos e tende a aumentar durante a série de tratamentos (SACKEIM E COL., 1991). Muitos fatores influenciam o limiar convulsígeno, incluindo a idade, o sexo, a localização dos eletrodos, o agente anestésico utilizado, a utilização concomitante de medicações psicotrópicas, etc (Tabela 1.1).

TABELA 1.1: Fatores que influenciam o limiar convulsígeno

| Fator | Aumento do limiar | Diminuição do limiar |
|---------------------------|---|---|
| Idade | Idosos | Jovem |
| Sexo | Masculino | Feminino |
| Medicação | Benzodiazepínicos Anticonvulsivantes Barbitúricos | Pentilenetetrazol Pitressin Abstinência a álcool ou benzodiazepínico Anfetaminas Fenotiazinas Lítio Reserpina |
| Doença cerebral | Difusa, não irritativa | Irritativa |
| Localização dos eletrodos | Bilateral | Unilateral |
| Colocação dos eletrodos | Pouco contato | Bom contato |
| Atividade convulsiva | Convulsões nos últimos dias | Convulsões nos últimos minutos |

A carga adequada, que combina uma boa resposta terapêutica com um mínimo de efeitos colaterais, é estimada em torno de 50 a 200% acima do limiar convulsígeno individual.

Duas principais estratégias são utilizadas atualmente para dosar o estímulo a ser aplicado, a titulação da dose e a dose pré-selecionada.

O método de titulação da dose permite que o limiar convulsígeno seja estimado no primeiro tratamento. Começa-se com uma dosagem moderada (há tabelas que podem ser consultadas para esta finalidade nas quais são fornecidas dosagens iniciais para cada modelo de aparelho, de acordo com o sexo e a localização dos eletrodos [COFFEY E COL., 1995]). Caso ocorra a convulsão, será necessário diminuir a dosagem na aplicação seguinte (pois não se sabe quanto a carga foi acima do limiar). Caso não ocorra convulsão (a chamada crise “frustra”), faz-se uma nova aplicação imediatamente, aumentando-se os parâmetros de acordo com as tabelas (que têm, em geral, aumentos de 50% em cada passo). Este processo pode ser repetido até quatro vezes na primeira aplicação. Em geral, há necessidade de se repetir a aplicação apenas uma vez para estimar o limiar (COFFEY E COL., 1995). Depois que foi determinado o limiar convulsígeno individual, a dosagem das estimulações seguintes dependerá da localização dos eletrodos que será utilizada. Para a estimulação bilateral, sugere-se que seja utilizada uma carga 1,5 vez acima do limiar convulsígeno e, para a estimulação unilateral, uma carga 2,25 vezes acima do limiar.

O método da dosagem pré-selecionada é menos elaborado. Mesmo levando em consideração a idade, o sexo e o posicionamento dos eletrodos, é difícil acertar a dose adequada para cada paciente e acaba-se, geralmente, por estimular os pacientes com dosagens muito acima do seu limiar convulsígeno. Apesar disso, por sua praticidade, este

método é muito utilizado na prática clínica e é defendido por muitos autores (SWARTZ; ABRAMS, 1993).

Uma nova estratégia tem sido estudada nos últimos anos, com o advento de aparelhos que analisam a qualidade da crise em parâmetros eletroencefalográficos. No futuro este método poderá fornecer indicações mais precisas sobre a adequação da dosagem do estímulo para cada paciente (NOBLER E COL., 2000; LUBER E COL., 2000).

1.5.3) Localização dos eletrodos

Ao longo dos anos foram tentadas várias localizações de eletrodos no escalpe, com a finalidade de atingir a melhor resposta terapêutica, com o mínimo de efeitos colaterais. As mais utilizadas são a localização bilateral e a unilateral.

Existem duas principais posições para a estimulação bilateral: a bitemporal e a bifrontal (DELVA E COL., 2000). Em geral, quando se fala de aplicação bilateral, trata-se de posicionar os eletrodos na região temporal. Esta foi a localização mais utilizada ao longo dos anos. A posição padronizada consiste em colocar o centro dos eletrodos a 2,5 cm acima do ponto médio entre uma linha imaginária ligando o meato acústico externo e o canto externo do olho.

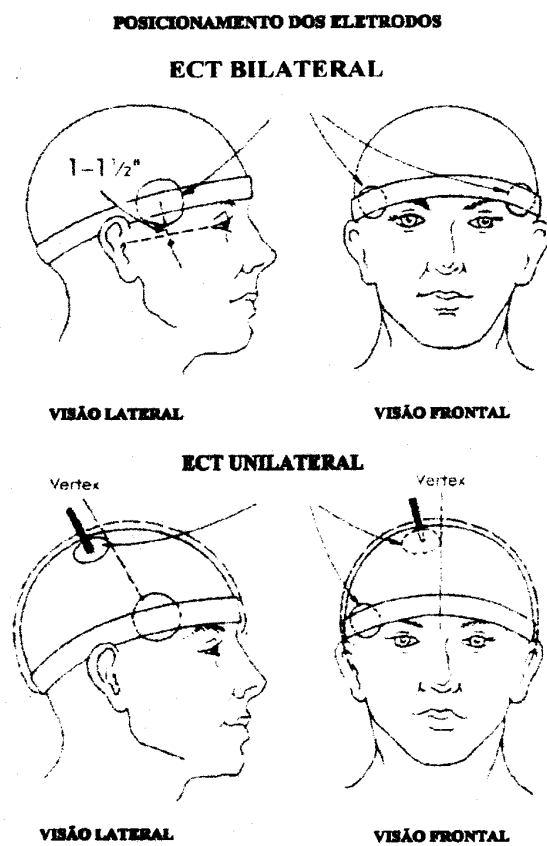
A localização bilateral bifrontal, por ser pouco utilizada, não será considerada em detalhe neste trabalho, apesar de haver alguns dados sugerindo que possa ser superior em eficácia à bitemporal e com menos efeitos cognitivos (LAWSON E COL., 1990; BAILINE E COL., 2000; ABRAMS; TAYLOR, 1973; HEIKMAN, 2002). Ainda não se sabe a utilidade desta localização para pacientes com déficit cognitivo prévio à ECT (e.g., pacientes demenciados). Uma possível limitação desta localização parece ser a maior

resistência oferecida à passagem da corrente, devido à presença dos seios frontais, sendo necessárias cargas maiores que nas outras localizações (SACKEIM, comunicação pessoal).

A aplicação unilateral é considerada o maior avanço técnico no campo da eletroconvulsoterapia desde a sua invenção por Cerletti e Bini. GOLDMAN (1949) inventou a ECT unilateral como a conhecemos hoje. Ele foi o primeiro a sugerir que a localização no hemisfério direito poderia evitar as áreas da fala, minimizando os efeitos cognitivos. Desde então acumularam-se os estudos sobre a utilização desta técnica. O psiquiatra argentino THENON (1956) foi o primeiro a demonstrar a ligação específica entre o posicionamento unilateral direito e a redução da perda de memória e da confusão pós-estimulação. Ele chamou a técnica de eletrochoque monolateral. LANCASTER E COL. (1958) publicaram o primeiro artigo em língua inglesa sobre esta técnica, dando-lhe o nome que é utilizado atualmente de ECT unilateral.

Várias localizações dos eletrodos foram sugeridas para ECT unilateral (e.g., posição de Lancaster, posição de Muller [ERMAN, 1979]). A mais utilizada atualmente é conhecida como “posição de d’Elia” (D’ELIA, 1970). Nesta técnica, coloca-se um eletrodo na região temporal direita (como no bilateral) e o outro com o centro a 5 cm à direita do vértice (Figura 1.4).

FIGURA 1.4 (Adaptado de BEYER E COL., 1998):



Ao comparar as duas técnicas (uni e bilateral), alguns pontos devem ser considerados (BEYER E COL., 1998):

1. Ambas as técnicas são geralmente efetivas no tratamento da depressão. Contudo, há dados sugerindo que alguns subgrupos, especialmente pacientes com mania, podem não responder tão bem às aplicações unilaterais.
2. Em alguns estudos, notou-se que pacientes responderam mais rapidamente à ECT bilateral, requerendo menor número de aplicações durante o curso do tratamento.
3. Alguns pacientes deprimidos que não responderam à ECT unilateral experimentaram uma melhora clínica significativa após a mudança para ECT bilateral.
4. Um estímulo com intensidade pouco acima do limiar reduz marcadamente a eficácia da ECT unilateral. Este efeito pode estar presente em um grau menor na ECT bilateral (SACKEIM, 1993).
5. A ECT bilateral resulta em maiores efeitos colaterais cognitivos agudos que a ECT unilateral no hemisfério não dominante. Isto foi demonstrado especialmente em testes que avaliavam ou requeriam função verbal. Também, apesar de que as funções mnêmicas são recuperadas na maioria dos pacientes dentro de 6 meses após a ECT, queixas persistentes de memória são mais comuns em pacientes que receberam ECT bilateral.

Todos estes dados devem ser levados em consideração quando for necessário decidir a localização mais adequada para cada paciente. O esquema mais comumente utilizado para pacientes com depressão é iniciar o tratamento com aplicações unilaterais e,

caso haja pouca (ou nenhuma) resposta clínica até a 5ª aplicação, trocar a localização para bilateral.

As pesquisas voltadas para a melhora da técnica continuam. Alguns dados recentes sugerem intensidade de aplicação até 5 ou 6 vezes acima do limiar no ECT unilateral (até agora costumava-se utilizar intensidade ao redor de 2,5 vezes acima), ou até maiores (KELLNER, 2000).

Em nosso meio, STOPPE (2003) utilizou cargas fixas altas (bilateral e unilateral direita) em pacientes demenciados, observando igual eficácia e menos efeitos deletérios na memória dos pacientes que receberam aplicação unilateral.

1.5.4) Indução anestésica

Para um maior conforto dos pacientes, evitando qualquer tipo de dor durante a aplicação (que é percebida principalmente quando ocorrem as crises chamadas “frustras”, ou seja, quando o estímulo não é suficiente para que ocorra generalização da crise) e para evitar dores musculares ou até mesmo fraturas (conseqüentes à contração muscular), deve-se proceder a uma indução anestésica geral, superficial e de curta duração, acompanhada de relaxamento muscular.

O procedimento anestésico consta, principalmente de oxigenação (que impede qualquer possível sofrimento cerebral), relaxamento muscular (em geral realizado com succinilcolina), e a indução anestésica propriamente dita (FOLK E COL., 2000). Quanto à esta indução, várias medicações já foram utilizadas. As principais são o methohexital, o tiopental (ambos derivados barbitúricos), o etomidato, o propofol e a ketamina. Os derivados barbitúricos são os mais utilizados em países como os EUA e a Inglaterra. O

metohexital (que é a medicação considerada padrão internacional para ECT) tem as vantagens de uma ação rápida, pouca toxicidade cardíaca e pouca incidência de confusão pós-anestésica. Contudo, os barbitúricos tendem a ter um efeito anticonvulsivante, aumentando o limiar convulsígeno e diminuindo a duração das crises. Além disso, o methohexital é doloroso durante a sua infusão e o tiopental tem um tempo de ação relativamente longo. O propofol é um não-barbitúrico menos cardiotoxico que o methohexital, com uma ação curta, mas que diminui ainda mais o tempo de convulsão (NETTLEBLADT, 1988). A ketamina, outro agente não barbitúrico (seu composto está relacionado ao da fenciclidina), pode ser utilizada quando já se atingiu a capacidade máxima do aparelho de ECT sem atingir uma resposta ictal satisfatória, pois não parece alterar o limiar convulsígeno. É pouco utilizada por ser mais cardiotoxica que os barbitúricos e promover, em alguns pacientes, quadros psicóticos transitórios (RASMUSSEN E COL., 1996).

O etomidato é um derivado imidazólico não barbitúrico cuja ação tem início rápido e duração breve, além de uma rápida metabolização. Não apresenta propriedades analgésicas e tem efeitos cárdio-respiratórios mínimos, sendo a medicação de escolha para pacientes com insuficiência cardíaca (KELLNER E COL., 1997). O etomidato induz contrações mioclônicas que não apresentam significação clínica. A única limitação descrita é a indução de supressão do córtex da glândula supra-renal (FELLOW E COL., 1983). Contudo, a supressão parece estar relacionada com induções de tempo prolongado (p.ex., infusão contínua para cirurgias) e não após uma única indução em bolo (DUTHIE E COL., 1985), havendo, no entanto, controvérsia sobre isso (ALLOLIO E COL., 1984, ENGELHARDT; WEBER, 1994).

Um resumo do que foi considerado pode ser visto na Tabela 1.2

TABELA 1.2: Anestésicos utilizados em ECT

| Agente | Dose usual (mg/Kg) | Efeito anticonvulsivante relativo | Comentários |
|---------------|---------------------------|--|---|
| Metohexital | 0,75-1,0 | 1 | Agente padrão para ECT; rápida recuperação; dor durante injeção |
| Tiopental | 2,0-5,0 | 2 | Depressão cardiovascular |
| Etomidato | 0,2-0,3 | 1 | Mioclonia; supressão adrenal; menor depressão cardiovascular |
| Propofol | 2,0-3,0 | 3 | Dor durante a injeção; pode encurtar as crises |
| Ketamina | 0,5-1,0 | - 1 (pró-convulsivante) | Hipertensão; taquicardia; alucinações |

1.5.5) Relaxamento muscular e outras medicações utilizadas

1.5.5.1) Relaxantes Musculares

A utilização de relaxantes musculares em ECT melhorou o manejo das vias aéreas e eliminou quase completamente o trauma músculo-esquelético como complicação de ECT. Antes de que estes agentes fossem utilizados, fraturas eram uma complicação comum em terapia convulsiva (geralmente se apresentavam como fraturas espinais de compressão assintomáticas) (BEYER E COL., 1998).

Não há necessidade de paralisia completa. O objetivo do relaxante muscular é diminuir a intensidade dos movimentos motores convulsivos. Paralisia completa pode ser necessária para pacientes que não podem ter nem mesmo uma leve contração motora (e.g., indivíduos com osteoporose grave ou aqueles com doença ou fragilidade músculo-esquelética instável).

A adequação do relaxamento muscular é feita testando-se a diminuição dos reflexos tendinosos profundos, dos reflexos de retirada e do tônus muscular. Nos casos para os quais um relaxamento muscular completo é necessário, um estimulador de nervos periféricos pode ser utilizado (BEYER E COL., 1998).

A succinilcolina é o agente relaxante preferido. É administrada endovenosamente em bolo ou em gotejamento. A dose usual é de 0,75-1,25 mg/Kg de peso corporal. Por ser a succinilcolina um agente despolarizante, na maioria dos pacientes serão observadas fasciculações (contração de grupos musculares inervados por neurônios motores únicos), começando na parte superior do corpo e progredindo distalmente. O relaxamento máximo é atingido quando as fasciculações desapareceram.

O efeito máximo da succinilcolina é normalmente atingido em 1-3 minutos após a infusão e a paralisia desaparece na maioria dos pacientes após 3-5 minutos. Contudo, variações no metabolismo da succinilcolina são ocasionalmente observadas (WHITTAKER, 1980). Pacientes com doença hepática grave ou deficiências nutricionais podem metabolizar a succinilcolina mais lentamente. Também existem erros inatos no metabolismo da succinilcolina tanto de forma homozigótica como heterozigótica. A deficiência homozigótica de pseudocolinesterase (condição bastante rara) pode estar associada com apnéia extremamente prolongada com uso de succinilcolina, enquanto que indivíduos heterozigóticos têm níveis variáveis de atividade da pseudocolinesterase. Indivíduos com deficiências enzimáticas genéticas freqüentemente relatam uma história familiar ou pessoal de apnéia prolongada seguida à exposição a relaxantes musculares. Caso alguma destas condições seja suspeitada, um teste de atividade de pseudocolinesterase deve ser realizado. A realização do teste de forma rotineira não é recomendada. Se houver um teste positivo para estado homozigótico, doses muito baixas de succinilcolina (1-2 mg EV) ou, preferivelmente, o uso de relaxantes musculares alternativos deve ser considerado. A situação não é tão grave para indivíduos com estado heterozigótico, apesar de que a dose de succinilcolina deve ser reduzida em proporção à diminuição da função enzimática.

O metabolismo da succinilcolina é levemente prolongado com lítio, digoxina e alguns antibióticos (MARCO; RANDELS, 1979). Contudo, exceto no caso de agentes anticolinesterásicos de longa ação (usados raramente como medicação antiglaucoma tópica), tais interações não são preocupantes o suficiente para requerer o uso de um relaxante alternativo. Outra preocupação potencial com a succinilcolina é a sua tendência a produzir um aumento transitório do nível sérico de potássio (devido ao seu efeito despolarizante em fibras musculares). Apesar disto não ser um problema para a maioria dos

pacientes, existe um potencial para uma perigosa hipercalemia em indivíduos com rigidez muscular grave e generalizada ou com queimaduras de terceiro grau, e outro relaxante deveria ser utilizado em tais casos. Um grupo final de pacientes para os quais a succinilcolina não deveria ser utilizada inclui aqueles que tiveram uma hipertermia maligna em decorrência de anestesia prévia. Contudo, a síndrome neuroléptica maligna (SNM), que se apresenta com sintomas semelhantes àqueles da hipertermia maligna (apesar de mais leves), não aumenta o risco de hipertermia maligna em consequência da anestesia.

O atracurium e o curare foram tradicionalmente as alternativas para a succinilcolina; recentemente, contudo, mivacurium, que tem uma meia-vida mais curta, ficou disponível e se tornou o relaxante alternativo de escolha (GITLIN E COL., 1993). Estes agentes são relaxantes musculares não despolarizantes com meias-vidas significativamente mais longas que a succinilcolina. Por isso, o seu uso está associado a apnéia prolongada, apesar de que este efeito é minimizado por oposição com a fisostigmina (combinada com atropina para neutralizar os efeitos colinérgicos sistêmicos daquele agente). Por serem agentes não despolarizantes, não são observadas fasciculações, e um estimulador de nervo periférico é freqüentemente utilizado para ajudar a determinar o grau de relaxamento. O mivacurium, como a succinilcolina, é metabolizado pela pseudocolinesterase e não deveria ser utilizado em pacientes com um estado de deficiência enzimática.

1.5.5.2) Anticolinérgicos

Durante a ECT são induzidos reflexos vagais em duas ocasiões diferentes. A primeira ocorre imediatamente após o estímulo elétrico e pode estar associada com uma bradicardia transitória ou assistolia, usualmente durando não mais do que 5-7 segundos (KAUFMAN, 1994). A segunda ocorre freqüentemente ao terminar a convulsão, quando uma bradicardia transitória resultante pode estar associada com ectopia atrial ou ventricular. A pré-medicação com um agente anticolinérgico muscarínico pode diminuir a gravidade da bradicardia ou da assistolia devida aos efeitos vagais. No entanto, pelo fato de que o seu uso pode estar associado com um aumento na taquicardia ictal, muitos médicos não os utilizam rotineiramente. Por outro lado, foi demonstrado que alguns subgrupos de pacientes, especialmente aqueles recebendo agentes bloqueadores simpáticos, podem ter um risco aumentado, a menos que a medicação anticolinérgica seja utilizada (GITLIN E COL., 1993). Além disso, crises inadequadas ou frustras estão associadas com uma maior chance de assistolia pós-estímulo, levando alguns médicos a acrescentar também uma pré-medicação anticolinérgica no primeiro tratamento, quando a técnica de titulação da dose é utilizada.

As preparações anticolinérgicas mais comumente utilizadas são a atropina (0,4-1,0 mg EV ou 0,3-0,6 mg IM ou SC) e o glicopirrolato (0,2-0,4 mg EV, IM ou SC). Muitos médicos preferem o glicopirrolato porque a atropina é um anticolinérgico com ação central que atravessa a barreira hêmato-encefálica e poderia teoricamente exacerbar o delirium pós-ictal (apesar de não haver evidência objetiva definitiva disso [CALEV E COL., 1991]). Alternativamente, alguns estudos mostraram que a atropina é mais potente nos seus efeitos

no ritmo cardíaco, tanto na proteção contra bradicardia e assistolia, quanto na produção de arritmia (KRAMER, 1993; SWARTZ; SAHEBA, 1989).

Medicações anticolinérgicas podem ser administradas de duas formas: endovenosamente, 2-3 minutos antes do agente anestésico, ou por via subcutânea/intramuscular, 30 minutos antes do agente anestésico. A maior parte dos médicos acredita que, quando os anticolinérgicos são dados subcutaneamente ou intramuscularmente, a redução de secreção orofaríngea é maximizada, melhorando assim o manejo das vias aéreas e reduzindo o risco de aspiração (apesar de que alguns autores questionam esta vantagem para a via SC/IM [KRAMER, 1993]). Quando dada endovenosamente, os efeitos cardíacos podem ser observados diretamente (aumento da frequência cardíaca), a boca seca antes do tratamento pode ser evitada, e o paciente não tem que suportar o desconforto da injeção.

1.5.5.3) Agentes Simpáticos

Durante a ECT, o sistema nervoso simpático é ativado, resultando em um aumento transitório da pressão arterial e da frequência cardíaca. Este efeito pode supor uma carga fisiológica significativa para pacientes com hipertensão ou doença cardíaca isquêmica. Medicações β -bloqueadoras de curta ação são frequentemente utilizadas para diminuir o risco; contudo, o médico deve evitar a indução iatrogênica de um estado hipotensivo pós-ictal, porque este evento pode também comprometer o paciente cardíaco.

O labetalol é o β -bloqueador mais comumente utilizado na atualidade fora do Brasil. Ele bloqueia seletivamente receptores α_1 -adrenérgicos e bloqueia não seletivamente receptores β_1 - e β_2 -adrenérgicos (STOUEMIRE E COL., 1990). Ele é usualmente dado

em um bolo endovenoso 2 minutos antes da indução anestésica. A eficácia pode ser monitorizada pela medida da pressão arterial em um intervalo de 2 minutos após a injeção. A dose inicial usual é de 5-10 mg dados endovenosamente. Apesar de não haver ainda relatos de hipotensão prolongada ou grave após ECT com a utilização de labetalol (WEGLISKI, 1993), os pacientes deveriam ser mantidos em repouso no leito por, pelo menos, 1-2 horas após a aplicação, porque a meia-vida funcional desta medicação é de, pelo menos, 1-3 horas.

O esmolol é um β -bloqueador de ação ultra-rápida, agora utilizado freqüentemente pelos anestesistas. A sua meia-vida é de 9 minutos após a injeção, diminuindo assim a probabilidade de uma hipotensão pós-ECT. Infelizmente, tanto o esmolol quanto o propranolol (de ação mais longa) podem diminuir a duração da convulsão mais que o labetalol. Por isso, a prática usual é de reservar o uso de esmolol para o controle de hipertensão sustentada no período pós-ictal.

Deveria ser notado que os efeitos de β -bloqueadores na redução da frequência cardíaca são maiores que na diminuição da pressão arterial. Assim, pode ser preferível utilizar agentes alternativos com efeitos antihipertensivos mais potentes, tais como nifedipina (tanto sozinha quanto em combinação com um simpatolítico [FIGIEL E COL., 1993]), quando uma marcada atenuação da hipertensão relacionada à ECT está indicada. A nifedipina é usualmente administrada por via sublingual 10-20 minutos antes da ECT. A nitroglicerina, que é freqüentemente indicada na hora da ECT em pacientes com estados isquêmicos cardíacos preexistentes (por via SL, EV, ou por emplastro), pode ser útil para promover tanto um efeito antihipertensivo como antibradicárdico (PARAB E COL., 1992).

1.5.5.4) Oxigenação

Antes da introdução da ECT modificada com relaxamento muscular, a oxigenação não era rotineiramente utilizada. Durante a convulsão, muitos pacientes apresentavam uma dessaturação significativa e ficavam profundamente cianóticos. O uso de relaxantes musculares diminuiu a necessidade de oxigenação adicional, porque a atividade muscular consumidora de oxigênio é substancialmente diminuída. Mesmo com esta proteção, contudo, o consumo de oxigênio cerebral aumenta em quase 200% durante a crise (POSNER E COL., 1969). Por isso, o paciente deve ser ventilado com oxigênio a 100%, numa taxa de 15-20 movimentos respiratórios por minuto, começando aproximadamente um minuto antes da indução da anestesia e continuando até reassumir a respiração espontânea. Pacientes com doença cardíaca isquêmica devem receber um período mais longo de pré-oxigenação. Deve-se estar atento para o fato da ventilação excessiva diminuir a saturação de dióxido de carbono (diminuindo, assim, o impulso pós-ictal para respirar). Isto é particularmente importante para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. O uso de oximetria não invasiva para monitorizar a saturação arterial de oxigênio é uma prática padronizada que aumenta a segurança da ECT.

1.5.5.5) Sedação Pós-ictal

Estima-se que ao redor de 10% dos pacientes que recebem ECT desenvolvem um estado confusional, observado quando o anestesista se retira. Este estado é auto-limitado e é caracterizado por agitação, desorientação, movimentos estereotipados repetitivos e falha para responder a comandos. Benzodiazepínicos podem ser dados endovenosamente para

cessar estes sintomas e, em casos recorrentes, podem ser utilizados de forma profilática. A maior parte dos médicos administra o benzodiazepínico depois que o paciente começa a respirar, mas antes do paciente recobrar totalmente a consciência. Midazolam (Dormonid®) e diazepam (Valium®) são os dois agentes mais comumente utilizados. Midazolam (0,5-2,0 mg EV) tem a vantagem de ter uma curta ação e menor irritação venosa (LISTON; SONES, 1990), apesar de que o diazepam (2,5-10 mg EV) pode ser igualmente efetivo.

Uma alternativa para os benzodiazepínicos no manejo e na prevenção do delirium pós-ictal é o haloperidol (Haldol®), que, quando administrado EV (de forma diferente que qualquer outra via de administração), oferece uma sedação breve e imediata. Uma dose inicial de 2-5 mg EV pode ser administrada, dobrando-se a dose em intervalos de 2 a 3 minutos até que se obtenha o efeito desejado. Devido à brevidade do efeito, administrações repetidas podem, algumas vezes, ser necessárias.

Em casos raros, a duração da ação do relaxante muscular excede significativamente a do agente anestésico, levando o paciente a acordar enquanto ainda está paralisado. Na ausência de movimentos, este fenômeno é anunciado por sinais hemodinâmicos de ativação simpática, i.e., taquicardia e hipertensão. Em tais situações, um estado anestésico deve ser rapidamente obtido novamente, tanto por administração repetida do agente anestésico utilizado pré-ictalmente, como pela utilização de um benzodiazepínico, como descrito acima.

1.5.5.6) Antagonistas Benzodiazepínicos

Deve-se sempre tentar descontinuar o uso de benzodiazepínicos antes da ECT para evitar o seu efeito anticonvulsivante nas crises induzidas. Contudo, em alguns pacientes

uma urgente necessidade de ECT pode impedir que tal conduta seja realizada. Em outros pacientes, níveis séricos substanciais de benzodiazepínicos podem persistir por dias ou mesmo semanas depois da última dose. Existe a possibilidade de que o antagonista benzodiazepínico flumazenil (Lanexate®) possa ser utilizado para bloquear os efeitos destes agente na hora da ECT (BEYER E COL., 1998). Um bolo EV (0,2-0,5 mg) é administrado 1 minuto antes da indução anestésica (um intervalo mais longo pode estar associado com sintomas de abstinência em uma pequena fração de pacientes). Além disso, devido ao fato da ação do flumazenil levar uma hora ou mais, pode ser mais lógico tratar pacientes que ainda estão em doses relativamente altas de benzodiazepínicos orais com uma administração endovenosa pós-ictal de benzodiazepínicos.

A disponibilidade do flumazenil impeliu alguns médicos a considerar o uso de benzodiazepínicos para o manejo agudo dos altos níveis de ansiedade antes da ECT no próprio dia do tratamento (BAILINE E COL., 1994), apesar de que esta prática deveria ser reservada apenas para casos extremos.

1.5.6) Controle da convulsão

Para que haja eficácia terapêutica parece ser necessária uma duração mínima da crise convulsiva induzida (ABRAMS, 1997). As convulsões podem ser monitorizadas através de dois meios principais: a atividade ictal motora e a atividade ictal eletroencefalográfica (Figura 1.5 e 1.6).

FIGURA 1.5: Posicionamento dos eletrodos para registro eletromiográfico (EMG recording electrodes). Blood pressure cuff = manguito de pressão sanguínea (Fonte: BEYER E COL., 1998)

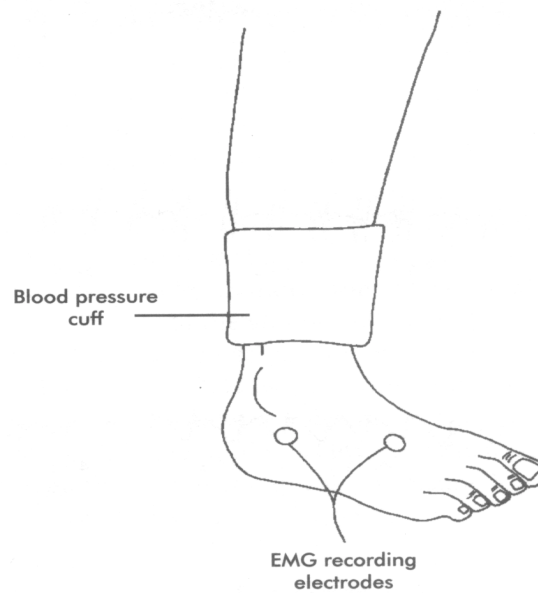
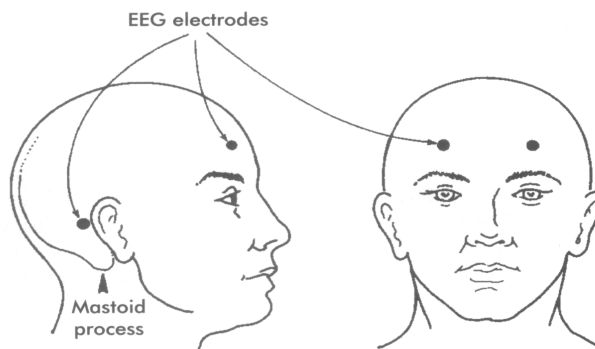


FIGURA 1.6: Posicionamento dos eletrodos para registro de EEG; electrodes = eletrodos; Mastoid process = processo mastóide (Fonte: BEYER E COL., 1998)



Tradicionalmente, tem sido aceito que a obtenção de uma crise convulsiva com duração adequada, - por exemplo, de 20 segundos para a resposta motora e/ou de 25 segundos para a resposta eletroencefalográfica – seria necessária e suficiente para garantir uma eficácia terapêutica (OTTOSSON, 1960). Contudo, para a ECT unilateral, estes parâmetros podem não ser suficientes para uma resposta adequada, sendo necessário que haja também uma carga suficientemente acima do limiar convulsígeno individual (SACKEIM E COL., 1993).

Segundo BEYER E COL. (1998), o controle da atividade ictal eletroencefalográfica é recomendado como de rotina por várias razões:

- Reflete a ação do órgão que está de fato gerando a convulsão (i.e., o cérebro).
- A atividade eletroencefalográfica da crise é tipicamente 10-20 segundos mais longa (e, ocasionalmente, muito mais longa) que a atividade motora.
- A resposta motora pode não ser sempre observável.
- Convulsões prolongadas podem ser detectáveis apenas através de EEG (Associação Americana de Psiquiatria, 1990; WEINER E COL., 1991).

Por outro lado, BEYER E COL. (1998) sugerem que também seja monitorizada a resposta ictal motora porque:

- A monitorização pelo EEG pode, algumas vezes, não ser confiável, particularmente na presença de artefatos.
- A resposta motora tipicamente tem um início mais precoce do que pode ser registrado no escalpe com o EEG, facilitando assim uma detecção mais rápida da ocorrência da convulsão.
- Permanece incerto se uma crise na ausência de qualquer resposta motora seja terapêutica.

A monitorização ictal motora pode ser feita de várias maneiras, sendo a técnica mais aprimorada feita com eletromiografia em um membro garroteado (WEINER E COL., 1991).

Para a monitorização eletroencefalográfica da crise os aparelhos modernos de ECT já têm um mecanismo acoplado (com registro em papel e/ou na tela de um monitor).

1.5.7) Monitorização fisiológica

Além das mudanças eletrofisiológicas cerebrais produzidas pela ECT, também ocorrem alterações cardiovasculares, sendo adequada uma monitorização, tanto por ECG como por oximetria. O padrão de resposta cardiovascular pode ser bem descrito como um processo em quatro estágios, envolvendo mudanças seqüenciais de descargas parassimpáticas e simpáticas (BEYER E COL., 1998).

Logo após a estimulação elétrica, ocorre a ativação parassimpática inicial, como resultado da estimulação direta de certos núcleos do tronco cerebral. Esta ativação resulta em um queda na pressão sanguínea e em uma bradicardia sinusal transitória ou assistolia sinusal, que geralmente dura alguns segundos.

A resposta parassimpática é imediatamente seguida pela descarga simpática, na qual a frequência cardíaca e a pressão sanguínea aumentam dramaticamente. Esta liberação simpática está usualmente ausente no caso de uma convulsão frustra, levando a que o parassimpático tenha seus efeitos sem oposição. A taquicardia ictal continua até o final da fase clônica, quando o sistema parassimpático é reativado. A reativação é freqüentemente acompanhada por uma queda abrupta na frequência cardíaca, que pode, algumas vezes, apresentar-se como bradicardia.

Estes eventos são então seguidos por uma segunda fase de hiperatividade simpática que usualmente aparece depois de o paciente acordar da indução anestésica. Ambas as fases parassimpática e simpática finais são usualmente menos proeminentes que as descargas iniciais, apesar de que a presença de uma agitação pós-ictal potencializa a última descarga simpática. A seguir, quando o paciente se torna totalmente vigil, a frequência cardíaca e a pressão sanguínea retornam ao seu nível basal. Os efeitos de um agente simpatolítico ou

outras drogas com propriedade similar fornecidos no momento da ECT podem contudo, persistir.

Durante a convulsão, o ECG pode demonstrar ondas T em pico (KHOURY; BENEDETTI, 1989). Este é um fenômeno benigno devido à estimulação elétrica de centros do tronco cerebral importantes para a polarização cardíaca. A amplitude da onda T tipicamente se normaliza logo após o final da convulsão.

Em pacientes com marca-passos funcionais implantados e desfibriladores, a ECT é eletricamente bastante segura (ALEXOPOULOS, 1980; PINSKI; TROHMAN, 1995), com a exceção de aparelhos transcutâneos ou de arames internos que tenham sido rompidos (neste último caso o marca-passo seria inoperante.) Sobre este assunto, os efeitos protetores destes aparelhos no ritmo cardíaco são tais que o paciente está, na verdade, mais seguro ao receber a ECT com eles do que sem eles. Além disso, as mudanças autonômicas que ocorrem durante a crise podem resultar em uma ativação fásica e/ou desativação de alguns antigos marca-passos de demanda. Por esta razão, é geralmente prudente converter tais aparelhos temporariamente para um modelo fixo, antes de cada indução anestésica. Isto pode ser feito com um magneto colocado na pele sobre o marca-passo. Contudo, este procedimento pode não ser necessário com os marca-passos mais modernos (isto deve ser determinado pela consulta com um cardiologista). Um procedimento similar é utilizado em pacientes com alguns desfibriladores implantados para garantir que as variações autonômicas não disparem inadvertidamente o aparelho – apesar de que, de novo, alguns dos aparelhos mais recentes podem não requerer esta ação (BEYER E COL., 1998).

1.6) Mecanismo de ação da ECT

A ECT produz efeitos múltiplos e profundos nos sistemas cerebrais. A pesquisa realizada nos últimos anos tem fornecido uma rica informação sobre mudanças específicas na neurobiologia, induzidas pela ECT (SACKEIM, 1989).

A pesquisa clássica de OTTOSSON (1960, 1962) utilizando ECT modificada com lidocaína, ajudou a estabelecer a convulsão como crucial para a eficácia da ECT. Contudo, o achado de que ECT unilateral em baixas doses produz uma resposta clínica pobre, mesmo com adequada duração da crise, confirmou que nem todas as crises convulsivas são iguais (SACKEIM E COL., 1987). Iniciou-se, então, uma busca de medidas mais sofisticadas da duração da crise (por exemplo, supressão eletroencefalográfica pós-ictal) (KRYSTAL; WEINER, 1994, NOBLER E COL., 1993). Contudo, ainda não existe um entendimento definitivo de como o tratamento resulta em efeitos antidepressivos.

Existem três principais teorias para explicar o mecanismo de ação: a teoria clássica dos neurotransmissores, a teoria neuroendócrina e a teoria anticonvulsiva. É possível que os três mecanismos ajam em conjunto para a obtenção dos efeitos terapêuticos.

A teoria clássica dos neurotransmissores postula que a ECT age de forma similar aos antidepressivos tricíclicos, ou seja, melhora a deficiente neurotransmissão em sistemas cerebrais relevantes. A ECT, de fato, aumenta a neurotransmissão dopaminérgica, serotoninérgica e noradrenérgica.

Estudos em animais utilizando choque eletroconvulsivo (no original: electroconvulsive shock – ECS, termo utilizado para a estimulação eletroconvulsiva em animais) demonstrou aumento dos comportamentos relacionados à dopamina (FOCHTMANN, 1994). O mecanismo exato para este aumento não é claro. Pode envolver

um aumento da liberação de dopamina, alterações em receptores, e/ou modificações na barreira hematoencefálica. O fato da ECT apresentar efeitos antiparkinsonianos claros fala muito a favor do aumento da ação dopaminérgica. Por outro lado, é sabido que a ECT tem forte ação antipsicótica (que costuma acontecer quando há diminuição da ação dopaminérgica), o que leva a questionar a teoria de uma simples elevação da disponibilidade de dopamina no cérebro.

O sistema serotoninérgico é o único sistema monoaminérgico no qual acredita-se que a ECT tenha efeitos opostos aos da maior parte das medicações antidepressivas. Pesquisas em animais mostram um aumento do número de receptores 5-HT₂, enquanto que as medicações antidepressivas promovem uma diminuição destes receptores (MANN; KAPUR, 1992). RUDORFER E COL. (1988) demonstraram que o ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), o principal metabólito da serotonina, encontrava-se aumentado no líquido dos pacientes após ECT.

O sistema noradrenérgico também é afetado pela ECT. Pesquisas em animais demonstraram que, como acontece com as medicações antidepressivas, ocorre uma “downregulation” (diminuição da atividade) dos receptores β -adrenérgicos. Contudo, estudos em seres humanos falharam em demonstrar uma alteração do metabolismo noradrenérgico com ECT.

A teoria neuroendócrina sugere que a liberação de hormônios hipotalâmicos ou hipofisários induzida pela ECT resulta em efeito antidepressivo. O possível hormônio (ou hormônios) responsável por este efeito terapêutico ainda não foi isolado. O que se sabe é que a ECT promove uma liberação da prolactina, do hormônio estimulante da tireóide (TSH; cuja liberação pode até precipitar uma crise tireotóxica em pacientes propensos

[RIGONATTI; ROSA, 2000]), do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e de endorfinas, entre outras substâncias neurohumorais (KAMIL; JOFFE, 1991). Já foi postulada até a existência de um neuropeptídeo antidepressivo (“antidepressina” ou “eutimesina”), que seria liberado pelo hipotálamo durante a crise convulsiva (FINK; NEMEROFF, 1989).

A teoria anticonvulsiva sugere que o efeito antidepressivo da ECT está relacionado ao fato deste tratamento promover um profundo efeito anticonvulsivante no cérebro. Vários fatores indicam isto. Ao longo das aplicações há um aumento do limiar convulsígeno e uma diminuição da duração das crises. Alguns pacientes com epilepsia apresentam menos crises após ECT (SACKEIM E COL., 1983, 1991). Substâncias neuroquímicas têm sido postuladas como mediadores deste efeito anticonvulsivante. O líquido cefalorraquidiano de animais que receberam ECS tem efeito anticonvulsivante quando inoculado endovenosamente em outros animais (HOLADAY E COL., 1986). O ácido gama-aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibidor do sistema nervoso central, foi proposto como mediador deste efeito, mas não há estudos que confirmem alterações no seu funcionamento ou na sua concentração (DEVANAND E COL., 1995).

Apesar dos muitos dados a respeito, o mecanismo de ação exato da ECT continua sendo um mistério.

2) Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) para depressão

2.1) Histórico da EMT

2.1.1) Origens da EMT

Desde os primeiros relatos de Michael Faraday em 1831 sobre a possibilidade de converter energia elétrica em campos magnéticos e converter campos magnéticos em energia elétrica, até os nossos dias, houve uma evolução significativa no controle desta técnica e uma ampliação na sua utilização (EISEN, 1992). Os experimentos de Faraday demonstraram que correntes são produzidas por um campo magnético alternante e não por um campo estático. Aplicando este conceito à estimulação de um corpo vivo, pode-se considerar que os tecidos formam o circuito secundário. O circuito primário é a bobina de estimulação através da qual o estimulador descarrega pulsos de corrente que criam um campo magnético. Este vai gerar um fluxo elétrico sem contato direto com o tecido.

A primeira estimulação magnética do sistema nervoso foi realizada no final do século XIX por um médico e físico chamado D'ARSONVAL (1896). Ele apresentou para a

Sociedade de Biologia de Paris o relato da percepção de fosfenos (flashes de luz “vistos” ou percebidos visualmente por um indivíduo) quando um campo magnético era aplicado à cabeça da pessoa (MILLS, 1999). Poucos anos depois, BEER (1902) também relatou fosfenos induzidos por um campo magnético aplicado à cabeça. Ao que parece, estas sensações surgiam devido à estimulação direta da retina e não à uma estimulação central. A retina é a estrutura do corpo humano mais sensível a correntes induzidas, e houve muitos trabalhos subseqüentes a respeito do que atualmente são chamados magnetofosfenos (BARKER, 1999).

SILVANUS P. THOMPSON (1910) confirmou o fato de sensações visuais poderem ser induzidas por um forte campo magnético alternado e também observou que, após uma exposição com duração ao redor de dois minutos, sensações táteis também eram produzidas. Em seguida, muitos outros autores relataram experiências similares (DUNLAP, 1911, MAGNUSSON; STEVENS, 1914).

Após três décadas de esquecimento, a pesquisa sobre a estimulação magnética foi retomada (GEDDES, 1991). A era moderna da estimulação magnética surgiu quando BICKFORD E FREMMING (1965), conseguiram contrair um músculo esquelético de animais e seres humanos utilizando um campo magnético pulsátil. Eles utilizaram um campo magnético senoidal de 500 Hz com um pico de amplitude de 4 Tesla (unidade de medida da intensidade dos campos magnéticos), caindo para zero em aproximadamente 40 mili-segundos (ms), e uma bobina de estimulação com tamanho ao redor de 3 cm. Bickford escreveu: “O nosso interesse na estimulação magnética surgiu da possibilidade da indução de correntes no cérebro de magnitude suficiente para estimular estruturas corticais através de um crânio intacto. A estimulação cerebral produzida por tais meios proveria uma

ferramenta útil com aplicações no diagnóstico de lesões cerebrais e possivelmente para tratamento” (MILLS, 1999).

Em 1974, Barker começou a investigar o uso de campos magnéticos pulsáteis de curta duração. O primeiro estimulador magnético com utilidade prática surgiu, então, em 1975 quando BARKER E COL. (1985, 1986), na Universidade de Sheffield, tentavam produzir uma estimulação nervosa com velocidade seletiva, o que os levou a investigar a possibilidade de utilizar a estimulação magnética para finalidades clínicas. O aparelho desenvolvido tinha uma corrente de pulso com valor de pico de 2300 ampères (A), com um tempo de elevação de aproximadamente 120 micro-segundos (μ s) que resultava em um campo magnético com pico no centro da bobina de 2 Tesla (T). Quando o punho de uma pessoa era colocado no aparelho, uma clara sensação podia ser sentida e leves contrações musculares eram observadas. Este aparelho foi aprimorado, atingindo um pico de corrente de 6800 A e um campo magnético de 2,2 T. Utilizando um estimulador de alta voltagem, que era mais eficiente em transferir energia de um capacitor para a bobina (a eficácia de transferência foi melhorada de ~20% para ~80%), o grupo de Sheffield conseguiu fazer a primeira estimulação magnética do córtex motor (BARKER E COL., 1985). Posicionando uma bobina de 100 mm de diâmetro sobre o vértex de um voluntário normal, demonstraram claros movimentos da mão e registraram potenciais de ação motores evocados do abdutor do dedo mínimo utilizando eletrodos de superfície. Não havia dor ou desconforto, o que representava um considerável contraste com as sensações percebidas ao utilizar estimulação elétrica com eletrodos no escalpe. Demonstrações públicas utilizando o protótipo do estimulador em voluntários no 11^o Congresso Internacional de Eletroencefalografia e Neurofisiologia Clínica em Londres e na Sociedade de Fisiologia de Oxford causaram

muito interesse. A importância clínica do aparelho era óbvia, tanto que Barker e seu grupo receberam o Prêmio da Instituição de Engenheiros Elétricos para Inovações em 1987.

A utilização da técnica de estimulação magnética surgiu como uma alternativa à estimulação elétrica na propedêutica neurológica para avaliação de afecções neuromusculares. Isso se deve ao fato da estimulação magnética conseguir avaliar o tempo de transmissão nos tratos motores sem gerar dor, principal efeito indesejável da estimulação elétrica (PACUAL-LEONE, 1993).

Em 1990 a técnica foi introduzida nos Estados Unidos da América. A partir de então, foram realizadas muitas pesquisas clínicas, houve o desenvolvimento de novos aparelhos, surgiram modificações na forma da bobina para estimulação, etc.

Na atualidade, mais de 3000 estimuladores estão em uso em todo o mundo, principalmente para diagnóstico e pesquisa básica. Sua utilização inclui doenças como esclerose múltipla, lesões na coluna espinhal, lesões cerebrovasculares, esclerose lateral amiotrófica, doença de Parkinson, entre outras (PASCUAL-LEONE E COL., 2002). O interesse na utilização com fins terapêuticos, contudo, tem aumentado rapidamente, especialmente para transtornos psiquiátricos.

2.1.2) EMT na Psiquiatria

A possibilidade de utilizar a EMT em psiquiatria surgiu, como muitos outros tratamentos, de forma fortuita.

Como dado anedótico, Pollacsek e Beer, dois contemporâneos de Freud em Viena, patentearam, em 1902, o uso da estimulação magnética para tratar neuroses. Ao que parece, eles achavam que o eletromagneto promoveria seus efeitos benéficos por mover mecanicamente o cérebro, sem levantar a hipótese de que a estimulação produziria uma indução de corrente nos neurônios (GEORGE E COL., 1999a).

BRICKFORD E COL. (1987) foram os primeiros a observar elevações transitórias do humor em pacientes voluntários recebendo EMT de pulso simples no córtex motor.

ZYSS (1992), um pesquisador de Cracóvia, na Polônia, publicou um trabalho em que questionava a necessidade de convulsão para que a ECT obtivesse efeitos terapêuticos e levantava a hipótese de que a estimulação magnética do cérebro pudesse vir a ser uma nova terapia psiquiátrica.

No mesmo ano de 1992, a equipe do professor Pascual-Leone, estudando a possibilidade da EMT ser útil para pacientes com Parkinson (apresentavam uma melhor resposta motora e um aumento na velocidade de resposta, ou seja, uma diminuição da acinesia), observou também que dois pacientes portadores de Parkinson com depressão, apresentaram melhora do humor após o uso de EMT. Seus resultados só foram publicados dois anos depois, mas este foi o início da utilização da EMT para transtornos psiquiátricos (PASCUAL-LEONE E COL., 1994a, 1994b).

No ano seguinte, HOFLICH E COL. (1993) publicaram o primeiro relato de dois casos de depressão maior resistente às medicações nos quais foi utilizada a EMT.

Já havia sido notado que alguns efeitos da estimulação do cérebro eram apenas vistos se a área fosse estimulada de forma repetitiva, presumivelmente por algum efeito excitatório ou inibitório cumulativo. Um passo importante foi o desenvolvimento de estimuladores capazes de produzir séries de estímulos com frequência mais alta (DHUNA E COL., 1991; PASCUAL-LEONE E COL., 1991).

A seguir houve uma verdadeira explosão de estudos utilizando a EMT em modelos animais e ensaios clínicos em seres humanos. Descobertas interessantes foram realizadas, mas muita coisa ainda resta por esclarecer quanto a este fascinante método diagnóstico-terapêutico surgido nos últimos anos.

2.2) Utilização da EMTr em alguns transtornos psiquiátricos específicos

2.2.1) Transtorno obsessivo-compulsivo

Estudos preliminares com pacientes portadores de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) sugerem que a aplicação de EMT no lobo pré-frontal direito possa melhorar a sintomatologia de tais pacientes. (FINK, 1979). Contudo, aplicações da EMT na região pré-frontal direita em pacientes portadores de transtorno obsessivo-compulsivo parecem ter um efeito modesto nas compulsões mas nenhum efeito nas obsessões (GREENBERG E COL. 1997). Estes resultados são muito preliminares e não é possível estabelecer, até o momento, uma possível utilidade da EMT no tratamento do TOC.

2.2.2) Esquizofrenia

A primeira tentativa de utilizar a EMT na esquizofrenia foi feita por GRISARU ET AL (1994), avaliando o humor e as alterações do pensamento em pacientes com quadro crônico, mas os resultados foram inconclusivos. FEINSOD E COL. (1998) não observaram efeito algum nos sintomas psicóticos nucleares, mas apenas um decréscimo no grau de ansiedade e inquietação.

Em um estudo cruzado duplo-cego (HOFFMAN E COL. 1999, expandido depois em HOFFMAN E COL. 2000) foi estimulado o córtex têmporo-parietal esquerdo com uma frequência de 1 Hz em 12 pacientes que apresentavam alucinações auditivas persistentes. Foi relatada uma redução desta sintomatologia com a duração de até algumas semanas.

Um ensaio controlado duplo-cego comparando EMT ativa com estimulação “simulada” foi publicado, mas não foi capaz de mostrar nenhum efeito benéfico da EMT (KLEIN E COL. 1999b).

2.2.3) Transtorno de Estresse pós-traumático

O achado de um aumento no fluxo sanguíneo ou no metabolismo nas estruturas corticais límbicas, paralímbicas e frontais em pacientes com este transtorno (quando relembavam o evento traumático) (SHIN E COL. 1997; RAUCH E COL. 1996) levou a que alguns pesquisadores estudassem o uso da EMTr nestes casos. GRISARU E COL. (1994), por exemplo, aplicaram EMT em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático, obtendo algum sucesso. Em um estudo (GRISARU E COL. 1998a) dez pacientes receberam uma sessão de EMTr lenta resultando em uma diminuição nos sintomas nucleares (evitação, ansiedade e somatização). Uma melhora clínica global foi encontrada (medida pela escala de impressão global). O efeito, contudo, foi transitório. MCCANN E COL. (1998) relataram dois casos nos quais houve uma melhora, mas o acompanhamento do ensaio não se mostrou encorajador.

2.2.4) Mania

Há até o momento um ensaio controlado de EMTr para o tratamento da mania (GRISARU E COL. 1998b). Este estudo comparou a estimulação entre os hemisférios direito e esquerdo. Houve uma melhor resposta com a estimulação no córtex pré-frontal direito, mas não houve grupo controle com tratamento “simulado”. Um estudo em ratos mostrou algum efeito benéfico em um modelo de hiperatividade maníaca induzido por amfetamina (SHALDIVIN E COL. 2001).

Outro estudo é uma comparação randomizada “cross-over” de EMTr lenta (1Hz) com estimulação “simulada” na linha média do córtex pré-frontal utilizando uma bobina em

cone duplo. Este estudo ainda está em progresso. No momento da publicação dos resultados preliminares havia uma leve para moderada melhora em dois pacientes que haviam completado o tratamento (SPEER AND WASSERMANN, 1998).

2.3) Eficácia da EMT

2.3.1) Efeitos da estimulação

2.3.1.1) Efeitos gerais

A EMT tem utilidade indiscutível para o estudo da neurofisiologia e para o neurodiagnóstico de afecções motoras e uma provável utilidade terapêutica para algumas condições psiquiátricas. Tem sido utilizada ainda, como um método para estimular neurônios cerebrais em seres humanos em estado de vigília (GEORGE E COL., 1999c).

Atualmente existem dois tipos principais de Estimulação Magnética Transcraniana, a Estimulação simples (EMT; no original: TMS, Transcranial Magnetic Stimulation) e a Estimulação repetitiva ou de repetição (EMTr; no original: rTMS, repetitive Transcranial Magnetic Stimulation). A EMTr é chamada rápida quando o estímulo tem uma frequência maior que 1 Hz e é chamada lenta caso a frequência do estímulo seja de até 1 Hz (WASSERMANN, 1998).

Uma estimulação magnética simples sobre a região do córtex motor primário causa movimentos involuntários. A intensidade mínima da EMT sobre o córtex motor primário necessária para produzir um potencial motor evocado (MEP) em um músculo alvo varia consideravelmente entre os indivíduos e é conhecida como limiar motor (no original: “motor threshold”) (PRIDMORE E COL., 1998a). Ao aplicar a bobina sobre diferentes áreas motoras cerebrais, é possível observar movimentos dos músculos distais contralaterais, correspondendo ao conhecido humúnculo de Penfield. A EMT pode ser utilizada para mapear, de forma individual, a representação motora das partes corporais no

córtex motor (WASSERMANN E COL., 1992). Subjetivamente, esta estimulação é sentida como um movimento reflexo tendinoso.

Quando a EMT é aplicada sobre o córtex visual primário pode ocorrer a percepção de flashes de luz ou fosfenos (AMASSIAN E COL., 1989).

Pode ocorrer uma interferência no processo de informação, especialmente se os pulsos são aplicados de forma rápida e repetitiva (ver subcapítulo “efeitos na cognição”).

Não foram observados estimulação da memória, sensações olfativas ou outros fenômenos complexos descritos por PENFIELD E COL. (1963) durante a estimulação elétrica direta do cérebro. Isto pode ser devido ao fato da estimulação elétrica direta atingir regiões mais profundas e utilizar correntes mais intensas. Além disso, muitos dos pacientes estudados por Penfield eram epiléticos e boa parte dos fenômenos observados poderia ser devida a fenômenos relacionados com a aura epilética.

2.3.1.2) Efeitos no sistema endócrino

PASCUAL-LEONE E COL. (1991), em um estudo sobre bloqueio da fala com EMTr, fizeram dosagens dos níveis hormonais de prolactina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio estimulante da tireóide (TSH), hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). Não foram encontradas alterações hormonais, com exceção do paciente que apresentou uma convulsão (aumento de prolactina). WASSERMANN E COL (1996b) também não encontraram alterações nos níveis de prolactina com EMTr com frequências de 1 ou 20 Hz. GEORGE E COL. (1996a) encontraram aumentos consistentes no hormônio estimulante da tiróide, paralelo ao decréscimo da tristeza após EMTr com 5 Hz na área pré-frontal esquerda.

2.3.1.3) Efeitos induzidos no cérebro

A ação da EMT ocorre através de efeitos primários e secundários. Primeiro, há uma ação direta sobre os elementos neuronais (axônios, dendritos e corpos celulares) das correntes elétricas induzidas dentro do tecido cerebral pelos campos magnéticos. Efeitos secundários indiretos importantes resultam de ações transinápticas destes elementos excitados. Por exemplo, a ativação de grandes células piramidais pode ter efeitos difusos sobre alvos pós-sinápticos destas células e a excitação de axônios terá efeitos antidrômicos e ortodrômicos.

Sabe-se, desde os trabalhos iniciais de PATTON E AMASSIAN (1954) que uma potente estimulação do córtex cerebral produz ondas descendentes diretas (D) e indiretas (I). Sempre que fortes correntes são induzidas no cérebro, há dificuldades consideráveis para se registrar próximo ao local de ação devido ao artefato de estímulo. Os autores citados foram os primeiros a utilizar registro de axônios no trato córtico-espinal cervical para entender o que estava acontecendo no córtex. A onda direta que eles registraram do trato piramidal no tronco mostrou uma resposta precoce rápida que sobrevivia à extirpação da matéria cinzenta cortical. Eles concluíram, então, que ela era gerada por estimulação direta dos axônios corticofugais na matéria branca, enquanto ondas indiretas tardias (que eram abolidas pela lesão) eram atribuídas à ativação indireta ou transináptica dos mesmos neurônios córtico-espinais. PATTON E AMASSIAN (1954) também mostraram que uma potente estimulação do córtex motor causava descarga repetitiva em neurônios córtico-espinais singulares. Este trabalho foi posteriormente confirmado por registros de axônios córtico-espinais em macacos anestesiados (KERNELL; WU, 1967).

Vários estudos confirmaram que as correntes induzidas pela EMT agem de forma muito semelhante (AMASSIAN E COL., 1990; EDGLEY E COL., 1990, 1997), ou seja, têm um componente direto e um indireto.

As ondas indiretas funcionam da seguinte maneira. Nas células piramidais corticais o potencial de ação começa no segmento inicial do axônio, próximo ao corpo celular ou soma do neurônio. Os potenciais de ação resultantes viajam tanto ortodromicamente (para longe do corpo celular e em direção ao alvo de projeção do neurônio) e antidromicamente de volta ao longo da árvore dendrítica do axônio (STUART E COL., 1997). O segmento inicial tem uma alta concentração de canais de sódio rápidos dependentes de voltagem. Estes canais permitem um fluxo de corrente para o corpo do neurônio. Este fluxo deixa o neurônio através dos dendritos. A direção mais eficiente da corrente induzida para ativação dos neurônios córtico-espinais é uma que trafega através do eixo longo do neurônio (paralelo ao dendrito apical) em direção ao corpo celular e ao segmento inicial. A despolarização da membrana do segmento inicial leva ao início da espícula (“spike initiation”).

As ondas indiretas são repetitivas por natureza e acredita-se que sejam geradas pela ativação de elementos que são pré-sinápticos aos neurônios córtico-espinais. Uma possível fonte é a rede de interneurônios corticais que fazem sinapse com os neurônios piramidais (AMASSIAN E COL., 1987). Outra fonte pode estar nos axônios colaterais de outros neurônios que correm nas lâminas III e V do córtex. Já que nem a estimulação das fibras córtico-espinais na matéria branca cortical nem no próprio trato piramidal dá origem a ondas I, é pouco provável de que elas surjam de ativação antidrômica de axônios córtico-espinais rápidos.

A resposta D ocorre com uma latência pequena e não variável pois resulta de uma ação não sináptica direta das correntes induzidas pela EMT sobre o axônio. As ondas I, por outro lado, têm uma latência mais variável que as ondas D.

De forma análoga, os limiares para as respostas D em neurônios singulares são geralmente muito estáveis, enquanto que são variáveis para as ondas I.

O conhecimento a respeito das ondas D e I é todo baseado nos estudos das vias motoras. Não se sabe ao certo quanto isso é importante para a estimulação de outras vias (relacionadas com o tratamento da depressão, p. ex.).

2.3.1.4) Efeitos neuroquímicos

A maior parte dos estudos traz informações sobre efeitos na excitabilidade corticoespinal e sobre os efeitos neurofisiológicos da EMT de pulso simples (AMASSIAN E COL., 1990, OLIVIER E COL., 1997, FLAMENT E COL., 1992, EDGLEY E COL., 1990, LEMON E COL., 1996, BAKER E COL., 1995a, 1995b, GHALY E COL., 1990, STONE E COL., 1992).

Com a utilização aguda, a EMTr aumenta o conteúdo e a reciclagem (“turnover”) de dopamina no córtex frontal e aumenta os níveis de serotonina e ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA) no hipocampo (BEN-SHACHAR E COL., 1997). Cronicamente, a EMTr modula os receptores β -adrenérgicos corticais, reduz os receptores serotoninérgicos 5-HT₂ do córtex frontal, aumenta os receptores 5-HT_{1A} no córtex frontal e cingulado, e aumenta os receptores N-metil-D-aspartato no hipotálamo ventromedial, amígdala baso-lateral e córtex parietal (LISANBY; BELMAKER, 2000).

Entre os efeitos neuroquímicos, são descritos o aumento da estereotipia induzida por apomorfina (FLEISCHMANN E COL., 1995) e a redução da imobilidade no teste de natação de Porsolt (FLEISCHMANN E COL., 1994, 1996). A apomorfina é um agonista dopaminérgico que promove movimentos estereotipados em animais (aumento da locomoção, redução do repouso, aumento do estado de alerta, movimentos repetidos de pôr o focinho no chão, etc) (ESSMAN E COL., 1995). O teste de natação de Porsolt (“Porsolt forced swim test”, FST) mede a flutuação e o comportamento ativo de ratos colocados em uma piscina. A redução da imobilidade sugere efeito desinibitório e atividade do tipo antidepressiva (BRUHWYLER E COL., 1995).

Há alguns relatos de que a EMT induza modificações semelhantes à ECT (“ECT-like”) em monoaminas cerebrais, ligação a receptores adrenérgicos e indução genética em cérebro de ratos (FLEISCHMANN E COL., 1994, 1996, BEN-SACHAR E COL., 1997, FUJIKI; STEWARD, 1997).

FUJIKI; STEWARD (1997) compararam os efeitos de 25 Hz de EMTr e choque eletroconvulsivo (ECS) em ratos. Eles avaliaram as conseqüências da estimulação magnética na expressão do RNAm da proteína acídica fibrilar da glia (glial fibrillary acidic protein, GFAP) no Sistema Nervoso Central. Aplicaram séries de EMTr (1-30 séries com freqüência de 25 Hz e duração de 10 segundos) em ratos, com bobinas de 5 cm de diâmetro. A estimulação produziu aumento intenso nos níveis de RNAm produtor de GFAP no giro dentado hipocampal e aumentos modestos no córtex cerebral. Os aumentos seletivos no giro dentado foram similares àqueles observados após o choque eletroconvulsivo único. Estes resultados indicam que a EMT pode ser utilizada para modular a expressão genética astrogliar, induzindo o primeiro estágio de uma resposta reativa que é similar àquela observada após uma injúria do sistema nervoso.

JI E COL. (1998) compararam EMTr a 25 Hz e ECS em camundongos. Observaram que ambos produziram um aumento da expressão genética imediata precoce, mas em diferentes padrões. ECS aumentava RNAm de s-fos no cérebro, particularmente no hipocampo e neocórtex. A EMTr, pelo contrário, aumentava o RNAm de c-fos mais discretamente, particularmente no núcleo paraventricular do tálamo e em outras regiões envolvidas na regulação de ritmos circadianos. Parte desta resposta é, provavelmente, devida à ativação direta, pois a estimulação magnética de repetição também ativa neurônios do núcleo paraventricular do tálamo.

FLEISCHMANN E COL. (1999) aplicaram EMTr a 20 Hz em camundongos e observaram que a exposição crônica produzia um aumento no limiar convulsígeno similar àquele descrito para ECS e ECT.

2.3.1.5) Estudos de neuroimagem

A correlação entre subdivisões estruturais do cérebro com funções foi hipotetizada por mais de um século, desde os primeiros relatos de Broca, em 1861, localizando a área especializada da fala, culminando com o completo mapeamento do sistema sensoriomotor por PENFIELD; BOLDREY (1937) e PENFIELD; RASMUSSEN (1950).

Os estudos que combinam EMT e neuroimagem, como tomografia por emissão de pósitrons (PET) (PAUS E COL., 1997a), tomografia por emissão de fóton único (SPECT) (GEORGE E COL, 1999b), eletroencefalograma (EEG) (ILMONIEMI E COL., 1997) ou ressonância nuclear magnética funcional (fMRI) (BOHNING E COL., 1998), podem ajudar a guiar o posicionamento da bobina (para saber que região está sendo efetivamente estimulada) e a entender a distribuição dos campos magnéticos induzidos no cérebro

(SACKEIM E COL., 1993). Também é possível utilizar a imagem para medir os efeitos imediatos, a curto e a longo prazo da EMT na atividade neuronal.

O mapeamento das áreas corticais motoras pela EMT segue os princípios básicos de Penfield. Mapas são gerados pela quantificação do efeito motor e relacionando-o com o local do escalpe que é estimulado (AMASSIAN E COL., 1989).

A MRI estrutural pode ser utilizada para visualizar com maior precisão a localização do cérebro individual que está sendo estimulada. Para isso pode-se utilizar, por exemplo, um sistema de rede fiducial (SINGH E COL., 1997) ou um sistema estereotáxico (PETERS E COL., 1996). Com estes métodos a MRI prévia do paciente é utilizada para guiar a bobina.

Ao estimular o cérebro com EMT, os efeitos centrais desta estimulação podem ser medidos com uma variedade de métodos. Vários estudos iniciais empregaram o SPECT para quantificar as mudanças na perfusão cerebral durante a EMT (SHAFFRAN E COL., 1989; DRESSLER E COL., 1990). Mais recentemente, a EMT e o PET têm sido combinados para estudar a conectividade do córtex cerebral humano (PAUS E COL., 1997a). Em estudos deste tipo, a EMT é aplicada enquanto as mudanças no fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF) são medidos com PET. Questões técnicas específicas podem ser encontradas em textos de referência (PASCUAL-LEONE E COL., 2002).

A Eletroencefalografia (EEG) é outra variável que pode ser registrada durante a EMT. CRACO E COL. (1989) e AMASSIAN E COL. (1992) foram os primeiros a utilizar a combinação de EMT com EEG.

Por fim, pode-se realizar o mapeamento do cérebro após a aplicação da EMT para observar os efeitos. GEORGE E COL. (1995), por exemplo, relataram uma normalização do decréscimo do metabolismo de glicose após a EMT em um paciente. Além de prover

dados sobre as mudanças no metabolismo cerebral, o PET pode também ser utilizado para quantificar possíveis mudanças na atividade enzimática de diferentes sistemas de neurotransmissor e na ocupação de receptores.

A utilização de EMT com métodos de neuroimagem poderá prover, num futuro próximo, um melhor entendimento da relação entre cérebro e comportamento e do potencial uso da EMTr como uma ferramenta terapêutica.

2.3.1.6) Efeitos na linguagem

Em neuropsicologia, o paradigma clássico é aquele de estudar os efeitos das lesões do cérebro no comportamento. Com a EMT, este paradigma pode ser aplicado em voluntários normais para estudar os efeitos da estimulação e/ou inibição de determinadas áreas. Vários estudos neuropsicológicos já foram realizados, utilizando tanto EMT simples (e.g., HOTSON E COL., 1994; JENNUM E COL., 1994) como EMT de repetição (PASCUAL-LEONE E COL., 1991, 1994c; HUFNAGEL E COL., 1993; JENNUM E COL., 1994; MICHELUCCI E COL., 1994), para interferir com a atividade neuronal sob a bobina. Nestes e em estudos similares, o local de estimulação é determinado mais freqüentemente com referência à localização do córtex motor primário (M1) ou às localizações do escalpe baseadas no sistema de EEG 10-20 internacional.

A EMT pode produzir tanto inibição quanto facilitação dos processos de linguagem. Um dos principais focos de estudo de EMT tem sido a criação de “lesões temporárias” em áreas da linguagem do córtex cerebral, de forma similar ao teste de Wada e à estimulação elétrica cortical direta.

EMTr sobre a região frontal inferior esquerda bloqueia a fala na maioria dos sujeitos. Contudo, os resultados não são aqueles previstos pelos modelos clássicos de organização da linguagem. O bloqueio da fala é obtido mais facilmente sobre o córtex motor facial e uma afasia verdadeira é rara, enquanto que o hemisfério direito ou a lateralização bilateral é inesperadamente proeminente.

O teste de Wada, que tem seu nome por causa de seu inventor, Dr. Jun Wada, consiste na injeção intracarotídea de amobarbital (WADA; RASMUSSEN, 1960). Tem sido bastante utilizado na avaliação pré-operatória para neurocirurgias próximas a áreas da linguagem. Este teste é realizado após a colocação de um cateter de angiografia na artéria carótida interna. A injeção de amobarbital sódico anestesia os territórios arteriais correspondentes de um hemisfério por vários minutos, permitindo ao examinador avaliar as capacidades de linguagem e memória do outro hemisfério isoladamente. É um teste com riscos significativos e alto custo. Problemas técnicos incluem variações normais e patológicas nos territórios perfundidos pela artéria carótida interna, elevado fluxo de droga para outros territórios vasculares devido à pressão da injeção e variações imprevisíveis nos efeitos da mesma dose entre diferentes indivíduos. A interpretação dos resultados é complicada pelo limitado tempo disponível para o teste e pelas mudanças comportamentais simultâneas (incluindo hemiparesia, alterações do humor e sonolência).

A estimulação elétrica cortical direta utiliza eletrodos colocados na superfície cerebral durante procedimentos neurocirúrgicos. A estimulação consiste na indução de pulsos de corrente breves com intensidades de até 12-15 mA. A corrente é maior nos pontos do córtex tocados pelos eletrodos e diminui rapidamente com a distância. Como é óbvio, esta estimulação exige procedimentos invasivos e apenas uma parte limitada de um hemisfério pode ser testada. Com esta estimulação foi possível a realização de vários

estudos clássicos da função da linguagem. Há mais de 50 anos atrás, Penfield e Rasmussen relataram que a estimulação elétrica poderia induzir um bloqueio abrupto da fala sobre amplas áreas de ambos os hemisférios cerebrais. Eles encontraram apenas uma pequena assimetria em locais de bloqueio da fala anterior à área motora. Algumas décadas depois, OJEMANN (1991) utilizou a estimulação elétrica e nomeação por confrontação visual para descrever a considerável diversidade anatômica dos locais da linguagem do hemisfério esquerdo. Ele argumentava que a nomeação por confrontação visual, ou seja, identificar um objeto comum apresentado em uma imagem, é uma tarefa crítica para o mapeamento da linguagem pois inclui o núcleo de funções de percepção, associação simbólica e fala.

A produção de “lesões temporárias” que poderia suplementar ou tomar o lugar do teste de Wada era uma das primeiras finalidades da EMT na testagem cognitiva. Contudo, tentativas iniciais de utilizar a estimulação de pulso simples sobre as áreas de Broca e Wernicke não produziram efeitos óbvios (GEORGE E COL., 1996a). Com a utilização de EMTr foi relatada uma facilitação de muitos testes relacionados à linguagem, incluindo associação oral de palavras, recapitulação de histórias, “digit span” e nomeação de figuras. Quando a estimulação magnética é utilizada para interferir com a liberação da fala, os critérios de lateralização da linguagem parecem correlacionar-se bem com a subjetiva lateralidade motora (destro ou canhoto) e com resultados do teste de Wada. Contudo, o valor preditivo destes achados ainda é incerto. É de se notar que vários estudos encontraram um aparente excesso de dominância hemisférica direita ou de dominância bilateral pelos critérios da EMT.

2.3.1.7) Efeitos no humor

Um ponto de interesse e bastante relacionado com este trabalho é o fato de que a EMTr pode modular sistemas de humor em voluntários normais. As três principais teorias que explicam o funcionamento do sistema emocional do ponto de vista anátomo-funcional (sistema límbico, lateralidade cerebral e circuitos subcorticais) são descritas brevemente (PURI, 2002).

2.3.1.7.1) Sistema Límbico

Em 1937, James Papez introduziu o conceito do circuito de Papez, que ele chamou de sistema límbico, consistindo do hipocampo, hipotálamo, tálamo anterior e giro cingulado. Estas regiões foram consideradas como constituindo um circuito reverberativo que forma o mecanismo neuronal da emoção. Desde então, o entendimento deste sistema avançou consideravelmente (MACLEAN, 1986; POST; 1986) Atualmente, o sistema límbico é considerado como tendo um papel importante na percepção, na memória e em certos tipos de comportamento.

O conceito de MacLean do cérebro triuno é de importância fundamental no entendimento das funções do sistema límbico. De acordo com MACLEAN (1967, 1970), o cérebro primata pode ser visto como a síntese de três cérebros em um: a parte filogeneticamente mais antiga (o cérebro de réptil) é circundado pelo cérebro paleomamiliano (que corresponde ao sistema límbico) que, por sua vez, está coberto pela parte filogeneticamente mais jovem, o cérebro neomamiliano (encontrado apenas em

mamíferos). A estimulação elétrica direta ou uma descarga epiléptica dos lobos temporais (PURI, 1998) leva a um sentimento de medo, angústia, nojo, culpa, infelicidade, desrealização, e um desejo de estar só (MACLEAN, 1962). Emoções positivas, tais como a elação, também têm sido relatadas. Manifestações ictais eróticas parecem predominar em mulheres, podendo até resultar em orgasmo (REMILLARD E COL., 1983).

2.3.1.7.2) Lateralidade Cerebral

Diferenças hemisféricas cerebrais têm sido relatadas com relação às funções emotivas. Por exemplo, foi descrita uma assimetria no controle da expressão emocional facial, com emoções mais intensamente expressas no lado esquerdo da face (SACKEIM E COL., 1978). Devido ao fato do lado esquerdo da face estar sob controle do hemisfério direito, isto sugere que este hemisfério tenha um papel mais importante na percepção e elaboração da emoção.

Um exemplo de pesquisa de imagem funcional que apoia este modelo é um estudo em voluntários normais com PET, no qual foi relatado que o entendimento do conteúdo proposicional da fala ativava o córtex pré-frontal bilateralmente, do lado esquerdo mais que do direito (GEORGE E COL., 1996b). Em contraste, a resposta à prosódia (tonalidade da fala) emocional ativava o córtex pré-frontal direito. Os autores concluíram que pessoas neurologicamente sadias ativam regiões hemisféricas direitas durante o reconhecimento da prosódia emocional. Aprosódias (defeito em expressar ou entender o tom afetivo ou emocional da fala) têm sido associadas com disfunção do hemisfério direito, enquanto que defeitos na linguagem proposicional têm sido relacionados com o hemisfério esquerdo.

Dada a evidência das diferenças hemisféricas com relação às funções emocionais e, baseando-se também no comportamento interictal na epilepsia do lobo temporal, foi proposto que a parte do sistema límbico no hemisfério cerebral dominante, juntamente com as suas conexões corticais, são responsáveis por mediar a reflexão intelectual e o investimento afetivo de palavras e conceitos verbais (BEAR; FEDIO, 1977). Funções sugeridas do hemisfério contralateral incluem respostas afetivas e autonômicas dentro de cada modalidade sensorial, decodificação e transmissão de sinais afetivos (BEAR, 1986).

2.3.1.7.3) Circuitos subcorticais

ALEXANDER E COL. (1986) identificaram cinco circuitos subcorticais frontais paralelos que juntos formam uma das redes organizacionais mais importantes do cérebro e são centrais para as relações cérebro-comportamento. Estes circuitos conectam regiões específicas do córtex frontal com os gânglios da base e o tálamo em circuitos que mediam a atividade motora, o movimento dos olhos e o comportamento. A estrutura geral de cada circuito é como segue: 1) córtex do lobo frontal para 2) núcleo caudado para 3) globo pálido/substância nigra para 4) tálamo para 5) córtex do lobo frontal. O circuito motor origina-se na área motora suplementar e embasa a função motora. O circuito oculomotor origina-se nos campos visuais frontais e embasa os movimentos oculares. O circuito dorsolateral pré-frontal, que se origina do córtex pré-frontal dorsolateral, embasa as funções cognitivas executivas. O circuito orbitofrontal lateral origina-se no córtex orbital lateral e embasa a personalidade. Finalmente, o circuito cingulado anterior origina-se no córtex cingulado anterior e embasa a motivação.

A EMT não é uma simples replicação dos resultados da estimulação elétrica intracraniana direta, como relatada por Penfield. Esta estimulação, feita durante uma neurocirurgia, produz, por exemplo, fenômenos mnêmicos auditivos, olfativos e visuais. Tal não acontece com a EMT. Assim, a EMT não pode ser utilizada para estudar a função dos circuitos neuronais da mesma forma que a estimulação elétrica direta. Uma razão para esta diferença pode ser que o uso de eletrodos implantados durante a neurocirurgia estimulem estruturas corticais mais profundas com correntes elétricas relativamente altas, possivelmente causando uma difusão do local de estimulação (GEORGE E COL., 1999c).

Uma interferência com o processamento de informação e comportamento pode ocorrer com a EMTr. Alterações na memória e cognição por até uma hora após EMTr foram relatadas.

Alguns estudos iniciais realizados com EMTr para produzir bloqueio da fala observaram crises de choro (MICHELUCCI E COL., 1994; PASCUAL-LEONE, 1991).

Três estudos relataram a indução de um leve aumento na taxa de tristeza após estimulação sobre o córtex pré-frontal dorso lateral (CPF DL) esquerdo, enquanto que houve um leve aumento na sensação de alegria após estimulação sobre o CPF DL direito, com duração variável de 20 minutos a 5-8 horas (GEORGE E COL., 1996a, PASCUAL-LEONE E COL., 1996b, MARTIN E COL., 1997). No estudo de GEORGE E COL. (1996a), foram estudados 10 adultos normais nos quais foram feitas estimulações no CPF DL direito e esquerdo (também com estimulação simulada e estimulação do córtex occipital e do cerebelo). Foi utilizada uma bobina em figura de 8 (parâmetros: 120% do limiar motor, 5 Hz por 10 segundos, intervalos de 2 minutos, dez aplicações com total de 20 minutos de estimulação e 500 estímulos por sessão). A estimulação do CPF DL esquerdo estava associada com um aumento da tristeza auto-referida, com um efeito contrário do

lado direito. Houve também um aumento periférico de TSH após a estimulação do CPFDL, o que não foi observado com a aplicação em outras regiões. Este resultado foi consistente com o estudo de PASCUAL-LEONE E COL. (1996b), no qual foram estimuladas diferentes regiões no mesmo dia. Os efeitos mais significativos foram observados dentro de 30 minutos após a estimulação com parâmetros nas maiores frequências e com os menores intervalos entre as séries (110% do limiar motor, 10 Hz por 5 s, 25 s de intervalo, 10 aplicações, 1000 estimulações por sessão ou por região do cérebro). O efeito no humor foi específico da região pré-frontal. MARTIN E COL. (1997) estudaram 9 sujeitos adultos normais, utilizando diferentes parâmetros e diferentes bobinas (em figura de 8 e “oval”). Para evitar desvios, foi dito aos pacientes que o estudo era sobre efeitos motores na fala (com as escalas de humor inseridas entre outros testes e escalas). Em um desenho randomizado, os pacientes receberam estimulações ao longo de 5 dias, com as diferentes bobinas, no CPFDL esquerdo e direito e estimulação simulada (figura de 8 à direita no primeiro dia, figura de 8 à esquerda no segundo, oval à direita no terceiro, oval à esquerda no quarto, e estimulação simulada no quinto dia). Durante a estimulação pré-frontal com a bobina em figura de 8 do lado direito houve um aumento de alegria relatada na hora seguinte à estimulação, enquanto a estimulação pré-frontal à esquerda resultou em um aumento da tristeza (parâmetros utilizados: 80% do limiar motor, 20 Hz, 2 s de estímulo com 28 s de intervalo, tempo total de 20 minutos). A estimulação com a bobina oval não provocou alterações significativas do humor. Curiosamente, a lateralidade destes efeitos encontrada em voluntários normais é contrária à descrita para pacientes deprimidos (GEORGE E COL., 1997b).

Em um estudo realizado na Alemanha (COHRS E COL., 2000), foram feitas comparações de estímulos em voluntários normais com estímulos de 80% e 120% do limiar

motor, sendo os demais parâmetros iguais. Encontraram alterações do humor apenas quando a estimulação era supraliminar (isto é, 120% do limiar motor).

Houve também resultados negativos. MOSIMANN E COL. (2000) realizaram um estudo cruzado (“crossover”) na Suíça, em 25 voluntários normais do sexo masculino, comparando estimulação pré-frontal esquerda e estimulação simulada. Quarenta sessões (100% do limiar motor, 20 Hz, 2 segundos, intervalos de 28 segundos) foram aplicadas em cada visita. Aplicando escalas visuais analógicas de mudanças do humor, não foram encontradas diferenças entre os três grupos.

GEORGE E COL. (1999b) realizaram um estudo com SPECT, no qual 8 voluntários adultos normais realizaram um scan basal e imediatamente após receberem estimulação do córtex pré-frontal esquerdo por 2 minutos ou 18 minutos com alta frequência (80% do limiar motor, 20 Hz, 2 s com intervalos de 28 segundos, total de 2040 estímulos). Houve (no scan aos 20 minutos) uma perfusão relativamente diminuída no córtex pré-frontal esquerdo, no giro do cíngulo anterior bilateralmente e no córtex temporal anterior. Também foi encontrado um aumento da perfusão no córtex órbito-frontal (maior à esquerda), no tálamo e no hipotálamo. Comparando os scans de 2 e 20 minutos, os autores demonstraram diminuições hemisféricas opostas e aumentos relativos ipsilaterais (à esquerda) em função do estímulo.

NEDJAT; FOLKERTS (1999) relataram um estudo no qual 3 de 50 voluntários normais recebendo uma única sessão de EMTr no CPFDL esquerdo apresentaram um período transitório de hipomania (com duração de três horas). Realizaram um estudo tipo paralelo, sem comparação com grupo recebendo EMT simulada. Os parâmetros utilizados neste estudo foram: 20 séries de 10 Hz por 5 segundos ou 20 Hz por 2 segundos, com intervalos de 60 segundos, a 80% do limiar motor.

VAN HONK E COL. (2000) realizaram um estudo dos efeitos da EMTr lenta nos traçados eletroencefalográficos e nas medidas de humor. Eles se basearam na idéia de que a região anterior esquerda do cérebro estaria envolvida na motivação relacionada com aproximação e afeto positivo (raiva e alegria), enquanto que a região direita estaria envolvida na motivação relacionada com retirada e afeto negativo (ansiedade e depressão) (HARMON-JONES; ALLEN, 1998). Estes autores postularam, então, que a inativação da região anterior direita pela EMTr alteraria a assimetria anterior do cérebro para um predomínio do lado esquerdo. Esta assimetria é comumente avaliada utilizando-se a atividade eletroencefalográfica, particularmente utilizando a faixa de onda alfa (8-13 Hz). Estudaram 8 pacientes. Primeiro foi feito um registro das posições F3 e F4, de acordo com o Sistema Internacional 10/20. Em seguida, em dias separados, EMTr ativa ou simulada (“sham”) foi aplicada por 20 minutos na região do córtex pré-frontal direito (F4) a 130% do limiar motor, com uma frequência de 1 Hz (frequência com efeito inibitório). Após quatro intervalos consecutivos de 10 minutos, o EEG foi registrado. Relataram que a EMTr, comparada com a estimulação simulada, induziu a alteração hipotetizada na assimetria anterior da atividade alfa para a esquerda, com diferença estatisticamente significativa, 25-35 minutos após a estimulação, acompanhada por uma significativa redução da ansiedade nas medidas de humor.

Muitos trabalhos têm sido realizados com a finalidade de aportar dados para um maior entendimento da anatomia e fisiologia da emoção através da EMT (GEORGE E COL., 1996b, SACKEIM E COL., 1978).

2.3.1.8) Efeitos no sono

Outro aspecto de interesse são os efeitos da EMT no sono. Sabe-se que as alterações na qualidade do sono são uma das principais dimensões na patologia da depressão (COHRS E COL., 1998). Apesar de não ser uma característica específica da depressão, a redução da latência do sono REM é um sintoma freqüentemente presente neste transtorno (BENCA E COL., 1992; BERGER; RIEMANN, 1993). Esta latência é normalizada com a utilização de medicações antidepressivas (KUPFER E COL., 1981) e com ECT (GRUNHAUS E COL., 1997). COHRS E COL. (1998) avaliaram os efeitos da EMTr no sono REM de 13 voluntários normais do sexo masculino. Utilizaram EMTr de alta freqüência (160 séries de 5 estímulos a 20 Hz, com intervalos de 8 segundos, e estimulação focal com 120% do limiar motor), em 5 diferentes áreas do cérebro (pré-frontal direita e esquerda, parietal inferior direita e esquerda, e médio-occipital), além de uma estimulação “simulada” no vértex (bobina girada a 90 graus com relação ao escalpe). O estímulo era aplicado pela manhã e era realizada a polissonografia à noite segundo critérios padronizados (RECHTSCHAFFEN; KALES, 1968). A EMTr ativa induziu um prolongamento significativo na latência do sono REM, sendo os efeitos mais pronunciados após a estimulação do hemisfério esquerdo. Também foi observado um prolongamento da duração do ciclo REM-não-REM (tempo entre o começo do sono não-REM e o fim de um período de sono REM). A mudança observada na arquitetura do sono é a mesma relatada para o uso de antidepressivos em pacientes normais (REIMANN E COL., 1990) e em pacientes com depressão (SHARPLEY; COWEN, 1995).

2.4) EMT na depressão

2.4.1) Introdução

A utilização da EMT para o tratamento da depressão foi vista inicialmente com certo ceticismo devido ao fato da estimulação ser subconvulsiva e por seu efeito ser relativamente focal no córtex (GEORGE; BELMAKER, 2000). Contudo, deve-se ter em mente que, quando se fala de estimulação subconvulsiva em ECT (sabidamente pouco eficaz), trata-se de uma única estimulação subliminar por dia, enquanto que a EMT envolve repetidas séries de estimulação no mesmo dia. Além disso, ainda não se sabe ao certo se o mecanismo de ação é o mesmo para ambas as técnicas. Quanto ao fato da estimulação ser focal, ainda não existem dados suficientes sobre a profundidade que um estímulo deve ter para ser eficaz. Por outro lado, os estudos de neuroimagem em EMT demonstraram que a ação do estímulo não se limita às estruturas estimuladas diretamente pelo campo magnético, mas altera a atividade de estruturas cerebrais remotas através de efeitos transinápticos (FOX E COL., 1997).

Os estudos de imagem funcional de pacientes com depressão sugerem que pacientes com depressão unipolar têm uma diminuição na atividade da região pré-frontal, sendo que, quanto maior a redução desta atividade, mais grave a depressão. Pacientes deprimidos bipolares, contudo, não parecem seguir este padrão e podem ter um aumento na atividade do lobo temporal (KETTER E COL., 1996). A região do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) tem sido o foco de muitas investigações pois é facilmente acessível com a bobina de EMT e está muito interconectada com estruturas límbicas que os estudos de

neuroimagem associam com a modulação do humor e a depressão maior (SOARES; MANN, 1997).

2.4.2) Primeiros estudos

PASCUAL-LEONE E COL. (1993) relataram que estimulações magnéticas no córtex pré-frontal estão associadas a taxas subjetivas de tristeza aumentadas nas escalas aplicadas em voluntários saudáveis. Estes autores observaram que, quando se estimulava a região pré-frontal com EMT, obtinham-se alterações do humor (MARCOLIM; DA COSTA, 1999). Depois desse relato, vários autores iniciaram a aplicação da EMT como um método terapêutico em transtornos afetivos na Psiquiatria. Posteriormente, a EMT foi aplicada em pacientes deprimidos na tentativa de obter um benefício terapêutico.

Estudos iniciais, pequenos e abertos, sugeriram que a EMT de baixa frequência sobre o vértex poderia ter efeitos antidepressivos (HOFLICH E COL., 1993, GRISARU E COL., 1994, KOLBINGER E COL., 1995).

HOFLICH E COL. (1993) utilizaram EMT em 2 pacientes deprimidos obtendo algum efeito terapêutico. KOLBINGER E COL. (1995) também relataram o acompanhamento de 15 pacientes deprimidos que apresentaram melhora da sintomatologia depressiva após a aplicação da EMT.

Outros estudos, como os de GRISARU E COL. (1994) e de GEORGE E COL. (1994), também demonstraram efeitos terapêuticos após a aplicação da EMT na região pré-frontal de pacientes deprimidos, porém todos esses estudos foram realizados sem um grupo-controle.

2.4.3) Estudos controlados

GEORGE; WASSERMANN (1994) e GEORGE (1998), baseados em achados de neuroimagem sugerindo um funcionamento anormal da região pré-frontal na depressão (GEORGE E COL., 1994) e na evidência de que a modulação da função pré-frontal está ligada à eficácia da ECT (NOBLER E COL., 1994), estimularam a região do córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) esquerdo em pacientes deprimidos. Eles utilizaram EMTr em 6 pacientes internados com depressão refratária às medicações. O lado esquerdo foi escolhido baseado, em primeiro lugar, nos estudos de imagem, como já foi considerado anteriormente. Em segundo lugar, baseado em resultados não publicados de um estudo aberto de uma semana, de tipo cruzado, com aplicação diária em 5 pacientes cronicamente deprimidos que receberam estimulações pré-frontais do lado esquerdo e direito, com frequências de 20 Hz e de 5 Hz, com tratamento real e simulado. Neste estudo, houve uma tendência à piora do humor com a estimulação do lado direito e uma posterior melhora com a estimulação do lado esquerdo com 20 Hz. Após cinco dias de tratamento houve uma diminuição de 26% nos escores da escala de Hamilton (citado por GEORGE E COL., 1995).

PASCUAL-LEONE E COL. (1996a) realizaram o primeiro estudo com EMT “simulada”. Eles inventaram um método no qual se segura a bobina de forma oblíqua em relação ao escalpe mimetizando a sensação da EMT “real”, mas produzindo uma corrente intracerebral mínima. Com este método, encontraram que EMTr rápida no CPF DL esquerdo por cinco dias tinha efeitos antidepressivos marcantes para depressão psicótica. Onze de 17 pacientes apresentaram um decréscimo maior que 50% nos escores da escala de

Hamilton. A estimulação em outras regiões do escalpe (CPF DL direito ou vértex) e a EMT “simulada” não apresentaram nenhum efeito antidepressivo. Este resultado marcante foi superior ao que se esperaria com qualquer regime medicamentoso ou mesmo com ECT (SEGMAN E COL., 1995). As limitações deste estudo incluíam o fato dos pacientes estarem tomando medicação concomitante e a utilização de um desenho cruzado múltiplo (todos os pacientes foram alocados por 5 meses e receberam 5 tipos de estimulação, cada um por 5 dias consecutivos por mês). Outros estudos não encontraram resposta tão marcante (PADBERG E COL., 1999, LOO E COL., 2000, GRUNHAUS E COL., 2000).

GEORGE E COL. (1997a) realizaram um estudo do tipo cruzado simples, duplo-cego, com EMTr rápida real e “simulada”, de baixa intensidade (80% do limiar motor) no CPF DL esquerdo em 12 pacientes ambulatoriais deprimidos refratários às medicações. Após dez dias de EMTr ativa, houve uma melhora modesta (média de decréscimo de 26% nos escores da escala de Hamilton ao longo de duas semanas). Contudo, este resultado foi significativamente maior que na EMTr simulada. Este estudo também sofreu da utilização de desenho cruzado, no qual os efeitos “carry over” não podem ser mensurados. Além disso, alguns pacientes receberam medicação de manutenção.

Em um estudo aberto, FIGIEL E COL. (1998) administraram EMTr rápida no córtex pré-frontal esquerdo de 56 pacientes com depressão refratária, que tinham indicação para receber ECT. Após cinco dias de EMTr foi observada uma melhora em 42% dos pacientes (diminuição maior que 50% nos escores da escala de Hamilton).

BERMAN E COL. (2000) realizaram um estudo duplo-cego em 20 pacientes com depressão refratária, dos quais dez receberam tratamento ativo (com 20 aplicações diárias de 2 segundos com intervalos de 58 segundos, a 80% do limiar motor com uma bobina em forma de oito posicionada no CPF DL) e dez receberam tratamento “simulado” (com a

bobina colocada a 45 graus tangencialmente ao escalpe), ao longo de 10 dias (de segunda a sexta, com intervalo no fim-de-semana). Eles utilizaram uma versão modificada da escala de Hamilton, com 25 itens (MAZURE, 1986). Observaram uma redução estatisticamente significativa mas moderada dos escores. De dez pacientes com tratamento ativo, um teve uma resposta importante (índice inicial de 47 pontos para índice final de 7 pontos na escala modificada de Hamilton), e três apresentaram quedas de 40-45% nos escores. Entre os pacientes recebendo tratamento “simulado” nenhum apresentou resposta parcial ou completa.

As reduções nos escores da escala de Hamilton variam nos estudos de 18% a 55%. Em dois estudos abertos, EPSTEIN E COL. (1998) relataram uma redução de 51% nos escores em 32 pacientes e TRIGGS E COL. (1999) relataram uma redução de 41% em 10 pacientes com depressão maior refratária.

Ao fazer a análise dos resultados, deve-se ter em mente que a grande maioria dos trabalhos tem aplicado a EMT em pacientes com depressão resistente aos tratamentos convencionais e/ou com sintomas psicóticos (MARCOLIN; DA COSTA, 1999).

Os efeitos antidepressivos da EMTr parecem ser dependentes da região estimulada e da frequência utilizada.

GEORGE E COL. (1998) sugerem que estimulações de 5 Hz sobre o córtex pré-frontal esquerdo podem ser tão eficazes quanto estimulações de 20 Hz. Em duas semanas, 6 de 10 indivíduos utilizando 5 Hz, 3 de 10 utilizando 20 Hz e 0 de 10 com a estimulação simulada apresentaram resposta (queda > 50% nos escores da escala de Hamilton).

PADBERG E COL. (1999) estudaram 18 pacientes com depressão farmacologicamente resistente. Os pacientes foram randomizados para receber EMTr lenta (0,3 Hz), rápida (10 Hz) ou simulada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo.

Foram realizados 250 estímulos por dia, com intensidade de 90% do limiar motor, durante cinco dias consecutivos. Após 5 dias, 5 de 6 no grupo lento e 3 de 6 no grupo rápido melhoraram (20-30% de decréscimo nos escores da escala de Hamilton), sendo que o grupo simulado não apresentou melhora.

2.4.4) Estudos com EMTr de baixa frequência

Devido ao risco menor de convulsões quando é utilizada a EMTr lenta (≤ 1 Hz), alguns autores têm comparado a eficácia entre as duas técnicas (rápida versus lenta). Deve-se observar que a estimulação com frequências de até 1 Hz têm um efeito “inibitório” e deve ser aplicada no hemisfério direito.

FEINSOD E COL. (1998) relataram que 10 sessões de EMTr a 1 Hz de frequência, no CPFDL direito melhoraram os escores de depressão em 7 de 14 pacientes deprimidos.

KLEIN E COL. (1999a) randomizaram 71 pacientes deprimidos em regime ambulatorial para receber, por duas semanas, EMTr lenta (ativa ou simulada), sobre o córtex pré-frontal direito com a utilização de uma bobina circular, não focal. No grupo ativo, 41% dos pacientes responderam com uma diminuição de, pelo menos, 50% nos escores da escala de Hamilton. Apenas 17% dos pacientes com estimulação simulada obtiveram melhora. Como pode ser notado, a especificidade dos efeitos antidepressivos com estimulação pré-frontal esquerda não parece ser verdadeira.

2.4.5) Considerações sobre EMTr “simulada” (“sham”)

Um fator importante do ponto de vista metodológico é que a chamada EMTr “simulada”, dependendo do ângulo de aplicação, pode ser biologicamente ativa (LISANBY E COL., 1998). Se isto for confirmado, muitos estudos com “placebo” (estimulação supostamente “simulada”) talvez percam o seu valor. Da mesma forma, um estudo em condições totalmente “cegas” obviamente só é possível se o avaliador não é o mesmo que aplica o tratamento (GEORGE; BELMAKER, 2000).

2.4.6) Resultados negativos

Alguns dos estudos apresentaram resultados negativos. LOO E COL. (2000) randomizaram 18 pacientes deprimidos não psicóticos para EMTr rápida em CPFDL ou para EMTr simulada, durante um período de 2 semanas. Eles utilizaram os mesmos parâmetros de PASCUAL-LEONE E COL. (1996a) e não encontraram diferenças entre o grupo ativo e o simulado. Em média, os escores da escala de Hamilton diminuíram apenas 25% após duas semanas. É possível que o método “sham” utilizado não tenha sido adequado, por ter sido feito com bobina ativa girada em 45°.

2.4.7) Comentário sobre os estudos

Vistos coletivamente, estes estudos iniciais sugerem que a estimulação focal pré-frontal pode exercer efeitos antidepressivos de curta duração (GEORGE E COL., 1999a).

Apesar deste campo ser ainda muito recente para que se possa realizar uma verdadeira meta-análise, está sendo montado um banco de dados conhecido como Avery-George (AVERY; GEORGE, 1998) com vários resultados dos estudos feitos até agora sobre a utilização da EMTr para o tratamento da depressão. O conjunto de dados sugere alguns pontos que serão comentados.

Em termos de velocidade e magnitude de resposta antidepressiva, com exceção do estudo de PASCUAL-LEONE E COL. (1996a) e de FIGIEL E COL. (1998), a maior parte dos estudos de EMT encontrou apenas um efeito antidepressivo modesto (20-50% de diminuição nos escores de Hamilton) em duas semanas. Estas mudanças no humor levaram mais de 5-7 dias para ocorrer, implicando que a EMT pode estar agindo mais como um antidepressivo que como um estimulante.

Observando os tipos de depressão que respondem à EMT, a maioria dos pacientes estudados eram refratários às medicações. Pode-se esperar que pacientes com formas mais leves de depressão poderiam também responder à EMT, talvez com melhores resultados (NAHAS E COL., 1999). Tanto depressões unipolares como bipolares responderam (GEORGE E COL., 1999c).

Outro aspecto a ser considerado é o número de aplicações necessárias para se obter um efeito. PRIDMORE E COL., (2000) sugerem que mais do que dez sessões são usualmente necessárias para que se obtenham bons resultados (este trabalho será discutido em detalhes no Capítulo 3). Em um estudo com o teste de supressão da dexametasona (DST), 12 pacientes não supressores com transtorno depressivo foram tratados com uma média de 12 sessões de EMTr. Seis mostraram uma melhora clínica e uma normalização da resposta ao DST (PRIDMORE, 1999). Houve também o caso de uma mulher não supressora com transtorno depressivo maior que recebeu três cursos de EMTr (um total de

30 aplicações) em um período de 3 meses, com uma remissão duradoura (REID; PRIDMORE, 1999). Como acontece com a ECT, é possível que indivíduos diferentes com a mesma psicopatologia possam necessitar de um diferente número de tratamentos com EMTr (PRIDMORE E COL., 2000).

2.5) Segurança da EMT

Apesar das suas potenciais aplicações benéficas para a pesquisa e a clínica, a EMT e, em particular, a EMTr, é capaz de produzir efeitos indesejados e até perigosos. (WASSERMANN, 2002).

Como ferramenta para a propedêutica neurológica, a EMT (que utiliza pulso simples) já foi utilizada em milhares de pacientes ao longo de mais de quinze anos, sem efeito prejudicial algum. Por isso, parece ser um dos mais seguros e inócuos métodos para o estudo do sistema nervoso (EISEN, 1992).

A EMTr (que utiliza estímulos de repetição) pode induzir convulsões generalizadas, caso sejam utilizados parâmetros acima dos limites convencionados. Outro ponto importante são os possíveis efeitos deletérios na cognição. Vamos considerar detidamente estes e outros efeitos e as suas possíveis complicações.

As questões de segurança do método serão consideradas, de acordo com a divisão sugerida por WASSERMANN (1998), em 1) imediatas e a curto prazo (horas a dias após a aplicação) e 2) a médio e longo prazo (semanas a meses após a aplicação).

2.5.1) Complicações imediatas e a curto prazo

2.5.1.1) Convulsões

O ponto mais crítico é, sem dúvida, o risco da indução de convulsões com a EMT. Vários estudos formais com pacientes sabidamente epiléticos falharam em induzir convulsões, tanto clínicas como eletroencefalográficas. Isso foi observado mesmo quando eletrodos subdurais foram utilizados para monitorizar a atividade convulsiva em pacientes com epilepsia intratável (HUFNAGEL; ELGER, 1991).

2.5.1.1.1) Convulsões com EMT de pulso simples

Com o uso de EMT de pulso simples, foram induzidas convulsões em alguns pacientes com infartos cerebrais extensos ou outras lesões estruturais (HÖMBERG; NETZ, 1989; KANDLER, 1990; FAUTH E COL., 1992). A extensão anatômica destas lesões não foi relatada em todos os casos. Contudo, não parece haver relatos de convulsões em pacientes com lesões que fossem totalmente subcorticais. Pelo menos um destes pacientes desenvolveu epilepsia subseqüentemente, presumivelmente como um resultado da lesão subjacente (WASSERMANN, .2002).

Pacientes com epilepsia sem lesões grosseiras podem também ter um pequeno risco com o uso de EMT de pulso simples. Muitos estudos avaliaram a EMT de pulso simples como um procedimento para provocar convulsões em pacientes epiléticos. Os resultados foram, contudo, díspares. HUFNAGEL E COL. realizaram uma série de estudos em uma variedade de pacientes (HUFNAGEL E COL., 1990a, b, c; DÜZEL E COL., 1996)

relatando que a EMT podia ocasionalmente induzir convulsões ou ativar focos epilépticos eletroencefalográficos. Contudo, TASSINARI E COL. (1990) não conseguiram provocar convulsões em 58 pacientes medicados. Apenas um caso foi relatado no qual a EMT de pulso simples pôde produzir convulsões repetidamente em um único indivíduo (CLASSEN E COL., 1995).

2.5.1.1.2) Convulsões com EMT de repetição

A indução de convulsões pela EMTr (com pulsos repetitivos) ocorreu em seis voluntários normais e um paciente com depressão (WASSERMANN, 2002) (houve também um oitavo paciente, que apresentava epilepsia do lobo temporal, no qual ocorreu uma generalização secundária; neste paciente julgou-se, erroneamente, que o foco estaria localizado contralateralmente ao hemisfério estimulado) (DHUNA E COL., 1991).

O número de casos descritos nos quais houve convulsão é proporcionalmente insignificante (oito casos, incluindo seis voluntários normais, um paciente deprimido e um paciente epiléptico) para milhares de aplicações em todo o mundo (WASSERMANN E COL., 1996a, PASCUAL-LEONE E COL., 1993, WASSERMANN E COL., 1996b, WASSERMANN, 1998). A maioria ocorreu com estimulação do córtex motor primário mas três ocorreram com estimulação da região pré-frontal (WASSERMANN, 1998). Boa parte ocorreu em voluntários normais.

O primeiro caso ocorreu durante um estudo de segurança da EMTr (PASCUAL-LEONE E COL., 1993), antes de que houvesse um guia dos parâmetros de segurança. Eles estimularam a paciente muito acima dos limites de segurança utilizados na atualidade.

Duas das convulsões subseqüentes ocorreram em estudos utilizando séries de EMTr que estavam dentro dos limites de segurança na intensidade, mas foram disparados em intervalos de menos de 1 segundo (WASSERMANN E COL., 1996a). O curto intervalo entre as séries parece ter permitido um aumento cumulativo na excitabilidade do córtex (CHEN E COL., 1998).

A quarta convulsão ocorreu quando os investigadores escolheram uma combinação de parâmetros que estava no limite máximo da segurança (WASSERMANN E COL., 1996a).

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

O último caso ocorreu em uma mulher com depressão psicótica que estava participando em um ensaio com EMTr (PASCUAL-LEONE E COL. 1996a). Apesar da estimulação estar dentro dos parâmetros de segurança, a paciente começou a fazer uso, sem conhecimento dos investigadores, de amitriptilina e haloperidol (medicações que sabidamente diminuem o limiar convulsígeno).

Não houve nenhum tipo de complicação nestes casos. Foi observado que a maior parte dos casos ocorreu com combinação de parâmetros acima dos níveis seguros (ver subcapítulo “intensidade do estímulo”).

DHUNA E COL. (1991), utilizando séries de estímulo de 8-25 Hz, não conseguiram induzir convulsões ou descargas epileptiformes do foco de 8 pacientes sabidamente epiléticos. Sabe-se que frequências entre 5 a 20 Hz aumentam a excitabilidade do córtex motor (BERARDELLI E COL., 1998) e que frequências mais baixas (até 1 Hz) parecem diminuir a excitabilidade corticospinal (CHEN E COL. 1997).

Em um caso, a utilização concomitante de medicações que diminuam o limiar convulsígeno (antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos) pode ter tido influência no desencadeamento da convulsão (GEORGE; BELMAKER, 2000).

O intervalo entre as séries parece ter também um papel importante para o desencadeamento de algum foco convulsivo. Intervalos menores do que 1 segundo entre as estimulações parecem aumentar muito o risco de desencadeamento de convulsão, enquanto que intervalos maiores do que 20 segundos parecem extremamente seguros (WASSERMANN E COL., 1996a).

Existem três conhecidos mecanismos, que serão discutidos brevemente, pelos quais pode-se aumentar a excitabilidade cortical com estímulos subliminares a tal ponto que seja induzida uma convulsão.

O primeiro deles é o efeito “kindling” (“ignição”), que consiste no disparo de um potencial de ação após vários estímulos subliminares seqüenciais. Contudo, a frequência mais efetiva para o “kindling” está ao redor de 60 Hz, muito acima da capacidade dos estimuladores atuais. PASCUAL-LEONE E COL. (1993), num estudo clássico no qual se utilizou a EMTr em voluntários normais, observaram a propagação do estímulo através de EEG em alguns pacientes. Apenas um apresentou convulsão generalizada. Não houve nenhum tipo de complicação ou alterações eletroencefalográficas posteriores. Não se sabe, contudo se o efeito “kindling” pode ser responsabilizado por isso.

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

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

Devido ao risco de convulsões, além dos parâmetros de segurança, GEORGE; BELMAKER (2000) sugerem seis grupos de pacientes em que deveria ser considerada a exclusão em estudos com EMTr:

- 1) Pacientes com encefalopatias focais ou generalizadas (i.e., tumor, AVC, meningite, encefalite) ou trauma craniano grave, pois estas condições favorecem a formação de um foco epileptogênico.
- 2) Indivíduos com epilepsia não tratada.
- 3) Indivíduos que têm parentes de primeiro grau com epilepsia idiopática.
- 4) Pacientes que iniciaram recentemente o uso de medicações que diminuem o limiar convulsígeno (e.g., medicações tricíclicas e antipsicóticos).
- 5) Indivíduos que fazem consumo pesado de álcool e que estão em maior risco caso o consumo seja interrompido abruptamente. Também aqueles em uso atual de drogas epileptogênicas (e.g., cocaína).
- 6) Indivíduos com doença cardíaca importante ou com aumento da pressão intracraniana que têm maior risco de apresentar seqüelas graves decorrentes de uma possível convulsão.

É atualmente recomendado que a EMTr seja realizada em uma sala equipada com oxigênio e aparelhagem de emergência, para o caso de uma convulsão acidental.

2.5.1.2) Cefaléia

Um dos efeitos mais freqüentes da EMTr é a cefaléia. A estimulação em altas freqüências pode resultar em cefaléias devido à contração muscular em 5 a 20% dos pacientes. Este efeito é responsivo ao tratamento com analgésicos comuns como acetaminofen ou aspirina (GEORGE E COL., 1999c).

2.5.1.3) Efeitos na audição

Outro efeito imediato pode surgir em decorrência do barulho produzido pelo estimulador. Foi demonstrado um aumento no limiar auditivo transitório em seres humanos com o uso da EMT (PASCUAL-LEONE E COL., 1992a). O risco pode ser ainda maior com a EMTr. Isto pode ser evitado com a utilização de protetores auriculares.

2.5.1.4) Efeitos na Cognição

Com relação à EMT de pulso simples, os estudos sugerem fortemente que não causa nenhuma alteração nas funções cognitivas (CHOKROVERTY E COL., 1995).

No que se refere à EMT de repetição, podem ocorrer algumas alterações cognitivas transitórias e questiona-se se pode provocar déficits mais duradouros (GEORGE; BELMAKER, 2000).

PASCUAL-LEONE E COL. (1993) avaliaram detidamente os possíveis déficits cognitivos e psicomotores em nove indivíduos sem alteração neurológica prévia. Foram

feitos testes antes e depois da estimulação em várias regiões do escalpe, com estímulos em intensidade máxima e com uma ampla variação de frequências. Os testes incluíam a escala de memória de Wechsler revisada (WMS-R) (WECHSLER, 1987), avaliação de memória seletiva, teste de fluência verbal, o teste de Boston, o teste serial de tempo de reação e um teste de identificação de letras. Não houve efeito significativo da EMTr em nenhum destes testes, exceto em um paciente que apresentou convulsão generalizada. Curiosamente, houve uma tendência a um encurtamento do tempo de reação motora e a uma melhora da memória verbal nos pacientes que receberam as maiores quantidades de estimulação nas frequências mais altas. WASSERMANN E COL. (1996b) realizaram um experimento no qual examinaram os efeitos da estimulação após uma ou duas horas da aplicação (1 Hz a 125% do MT e 20 Hz a 100% do MT). Estes autores aplicaram a estimulação em várias áreas do escalpe dos mesmos pacientes em dias diferentes. Também utilizaram o WMS-R e o teste de fluência verbal. Como no estudo de PASCUAL-LEONE E COL. (1993) houve uma tendência a um melhor desempenho no teste de memória com a frequência de 20 Hz e uma pequena, mas significativa, melhora na fluência verbal. Estes estudos sugerem que a EMTr possa melhorar algumas funções cognitivas por efeitos estimulatórios duradouros ou pela inativação de mecanismos inibitórios (GEORGE; BELMAKER, 2000).

GEORGE; BELMAKER (2000) citam resultados de alguns estudos não publicados. Em um deles, uma bateria de testes neuropsicológicos foi administrada antes, durante e depois de 10 dias de EMTr (estudo cruzado, utilizando frequências de 1 ou 20 Hz). Não foram encontrados efeitos adversos. Em outro estudo foram avaliados os efeitos da exposição crônica à EMTr. Oito pacientes sem alterações neurológicas que haviam participado em vários estudos com EMT e EMTr durante um período de anos foram testados (incluindo EEG, teste de auto-avaliação cognitiva, Escala de Inteligência de

Wechsler, Perfil de Estados de Humor [MACNAIR E COL., 1971], e o Pacote de Avaliação Computadorizada da Califórnia que inclui testes de velocidade motora e cognitiva). Nenhuma alteração foi encontrada.

Alguns estudos, contudo, sugerem que possa haver algum tipo de prejuízo. FLITMAN E COL. (1998) avaliaram os efeitos da EMTr na região frontal e parietal na capacidade de nomear fotografias. Voluntários normais foram expostos a 150 séries de EMTr em cada uma das quatro regiões do escalpe (duração da série de 750 ms; frequência de 15 Hz; intensidade de 120% do MT). Encontraram uma diminuição significativa nos escores do subteste de memória lógica do WMS-R quando os sujeitos eram testados dentro de uma hora após a EMTr. Este achado sugere fortemente que efeitos adversos clinicamente significativos na função cerebral podem ocorrer. Deve-se ter em conta, contudo, que neste estudo foram utilizados parâmetros acima dos indicados como seguros (CHEN E COL., 1998). Contudo, são ainda poucos os estudos disponíveis para uma conclusão mais precisa (GEORGE E COL., 1999c).

2.5.2) Complicações a médio e a longo prazo

2.5.2.1) Histotoxicidade

Existe, na atualidade, um consenso entre os especialistas de que o possível dano tecidual decorrente da corrente induzida pela EMT é desprezível (PASCUAL-LEONE E COL., 2002).

A principal fonte potencial de histotoxicidade pela estimulação do cérebro resulta da hiperexcitação massiva de neurônios que, por sua vez, está diretamente relacionada à eficácia biológica da estimulação. Com a estimulação elétrica cortical, os parâmetros de pulso que interagem para determinar se ocorrerá uma injúria neuronal a uma dada frequência e duração da estimulação são: a “carga por fase” e a “densidade de carga”. A carga por fase é a quantidade de carga (em microcoulombs, μC) que passa através da face do eletrodo durante cada fase da forma de onda do estímulo. A densidade de carga é a carga por fase dividida pela área de superfície do eletrodo.

MCCREERY E COL. (1990) examinaram o efeito de várias combinações de carga por fase e densidade de carga em animais estimulados por 7 horas com eletrodos de superfície a 50 Hz com uma duração de fase de 400 μs . Não houve efeitos histopatológicos detectáveis em até 24 horas de estimulação, utilizando uma frequência de 20 Hz, com nenhuma combinação de carga por fase ou densidade de carga (AGNEW E COL., 1990).

No estudo de GORDON E COL. (1990), dois pacientes com epilepsia receberam 50 Hz de estimulação subdural do lobo temporal anterior por períodos breves com uma carga por fase máxima de 4,5 μC e uma densidade de carga de 57 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ antes da ressecção do lobo temporal. A microscopia de luz não mostrou evidência de dano histológico no tecido

estimulado. Deve ser notado que esta combinação de parâmetros fornece uma combinação de densidade de carga e carga por fase que seria insegura de acordo com o estudo de MCCREERY E COL. (1990).

A estimativa dos produtores da densidade de carga máxima dos atuais aparelhos disponíveis de EMT estão na ordem de 2-3 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ e a estimulação contínua de 50 Hz está além da faixa operativa efetiva da maioria dos estimuladores magnéticos. Assim, a chance de produzir histotoxicidade com EMTr parece ser bastante remota.

A única outra potencial fonte de injúria tecidual por EMTr é o aquecimento do tecido pelas correntes induzidas. Apesar desse aquecimento ser teoricamente possível em regiões com pobre perfusão, como infartos e cistos, não parece haver risco significativo com EMTr (WASSERMANN, 1998).

Estudos histológicos em animais (COUNTER, 1993; NISHIKIORI, 1996; RAVNBORG E COL., 1990; SGRO E COL., 1991), bem como uma biópsia de cérebro humano (GATES E COL., 1992) não demonstraram alterações patológicas. Houve uma única exceção (MATSUMIYA E COL., 1992) que encontrou alterações microvacuolares no córtex de ratos expostos a mais de 100 pulsos com 2,8 T. Estes parâmetros são altos, mas estão dentro dos utilizados rotineiramente em seres humanos. Contudo, outros estudos falharam em repetir este achado, sendo possível que as alterações encontradas tenham sido causadas por artefato de fixação.

Os estudos de neuropatologia e de neuroimagem não encontraram alterações (GATES E COL., 1992). Houve o relato de 2 pacientes que apresentavam convulsões intratáveis e foram submetidos a ressecção de lobo temporal. Eles haviam recebido cerca de 2000 aplicações de EMT anteriormente. O tecido cerebral retirado foi estudado e não foi encontrado dano histológico atribuível à EMT (GATES E COL., 1992).

2.5.2.2) Outras complicações

Não foram constatadas alterações no funcionamento do eixo hipotálamo-hipofisário.

Não há evidência de aumento da incidência de câncer em indivíduos expostos a campos magnéticos de alta intensidade por longos períodos, como técnicos de Ressonância Nuclear Magnética (BAKER; DEVOS, 1996) ou a campos de baixa intensidade, como pessoas que vivem perto de linhas de força. Contudo, não há dados sobre uma estimulação mais breve, focal e de alta intensidade como ocorre com a EMT.

Até o momento, não houve relatos de indução de ideação ou comportamento suicida em pacientes recebendo EMTr (GEORGE E COL., 1997a).

2.5.3) Contra-indicações

Também devem ser consideradas algumas contra-indicações relativas para a aplicação da EMT. Pacientes que sofreram algum tipo de neurocirurgia (especialmente se têm algum clipe metálico inserido que possa ser desalojado ou aquecido pela EMT) não devem ser submetidos à EMT.

Pacientes que portam algum aparelho biomédico (como marca-passo) também não devem ser submetidos à EMT pelos riscos de interferência no funcionamento do aparelho.

O músculo cardíaco pode ser estimulado com a bobina magnética, caso se utilizem altas frequências e, por este motivo, deve-se evitar que a EMT seja utilizada próxima ao precórdio (EISEN, 1992).

Há poucos dados sobre a segurança da utilização de EMT em pacientes gestantes. Há apenas um relato de caso do uso terapêutico da EMTr em uma paciente com depressão ansiosa durante o segundo trimestre de gestação. A paciente se recusava a tomar medicações e aceitou fazer uso de EMT. Recebeu, na 22^a semana de gestação, 5 dias de estimulação (5 Hz, duração de 5 segundos, intervalos de 25 segundos, por 20 minutos, a 100% do limiar motor). Houve uma melhora importante do quadro (que, além dos sintomas depressivos e ansiosos, também apresentava ruminacões de tipo obsessivo). Não houve nenhum tipo de complicação para a mãe ou para a criança (NAHAS E COL., 1999). Apesar deste relato favorável, ainda é cedo para se afirmar qualquer coisa sobre o uso da EMT durante a gestação.

Também não há estudos sobre a utilização de EMTr em crianças. O uso de EMT (pulso simples) não parece ter efeito deletério (MULLER E COL., 1997). Contudo, a estimulação repetida pode ter efeitos em um cérebro em desenvolvimento. Estudos em ratos

mostram que estimulação elétrica do cérebro promove mudanças ultraestruturais associadas à potencialização sináptica em jovens (GEINISMAN E COL., 1994), o que sugere que crianças possam ser mais vulneráveis. A possível utilização de EMTr deve ser considerada com muita cautela, pesando o grau de risco-benefício.

2.6) Técnica da EMT

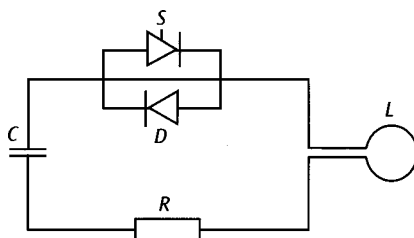
2.6.1) Estimuladores magnéticos

Os aparelhos de estimulação magnética utilizados na atualidade consistem em duas partes distintas: uma unidade principal (capacitor) e uma bobina de estimulação (indutor).

2.6.1.1) Características dos aparelhos

A unidade principal dos estimuladores costuma ser formada por diferentes partes. Primeiramente temos o *circuito de carregamento*. A energia para a estimulação é obtida através do carregamento de um banco de capacitores de alta voltagem (até mais ou menos 4kV, havendo, contudo, uma grande variação de acordo com o modelo do aparelho). A energia fica armazenada nos capacitores na forma de carga eletrostática. Esta energia armazenada vai ser liberada através de um *circuito de descarga* que vai induzir correntes de até 10000 ampères que passam através de uma bobina de cobre, criando um campo magnético breve (ao redor de 1/5000s) mas intenso (GEORGE E BELMAKER, 2000). Em circuitos com recuperação de energia, uma parte desta retorna ao capacitor. Por fim, existe um aparelho eletrônico que funciona como um *interruptor de descarga* (usualmente chamado “thyristor”) que é capaz de ligar e desligar grandes correntes em poucos microssegundos. A Figura 2.1 ilustra esquematicamente o circuito do estimulador magnético.

FIGURA 2.1: Esquema do circuito interno do estimulador magnético. S = thyristor; D = diodo; L = indutor (bobina); C = capacitor; R = resistência



Esta corrente de alta intensidade é rapidamente ligada e desligada na bobina através da descarga de capacitores. Isto produz um campo magnético variável com o tempo que dura ao redor de 100 a 200 microssegundos.

Os primeiros estimuladores utilizados em neurologia produziam um pulso simples, com onda monofásica. Em seguida foram desenvolvidos estimuladores que pudessem permitir uma alta taxa de repetição de estímulos.

Estimuladores de alta frequência (produzindo campos magnéticos oscilatórios), capazes de produzir centenas de pulsos por segundo em disparos durando ao redor de 1 minuto, foram desenvolvidos principalmente para finalidades terapêuticas. Estes estimuladores têm duas vantagens principais. Primeiro, no final do pulso de estimulação, aproximadamente 40% da energia original estocada no capacitor volta para ele. Assim, apenas 60% da energia é necessária para o capacitor a fim de recarregá-lo para o próximo estímulo (JALINOUS, 1988). Segundo, as formas de onda oscilatórias atingem a estimulação em níveis menores que os monofásicos, requerendo menor energia para ser guardada no estimulador (apenas ao redor de 35% da energia estocada de um estimulador

com forma de onda monofásica é requerida para um estimulador oscilatório) (MCROBBIE; FOSTER, 1984).

2.6.1.2) Bobinas de estimulação

As bobinas de estimulação consistem em um ou mais fios de cobre estreitamente entrelaçados. O cobre é utilizado devido ao fato de ser um excelente condutor, com baixa resistência elétrica, alta capacidade térmica e com boa força de tensão.

Dependendo do desenho e da orientação da bobina com relação às fibras neuronais, o estímulo será mais ou menos focal (MACCABEE E COL., 1993).

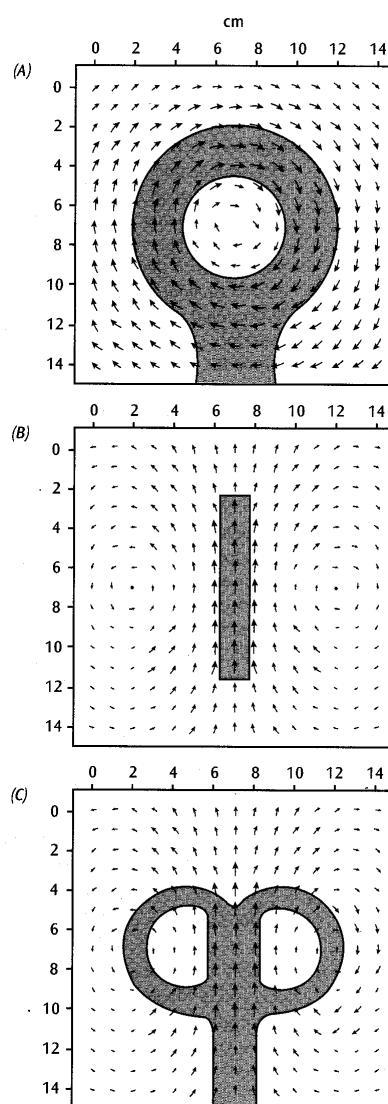
O termo “focal” costuma ser bastante utilizado em estimulação magnética, mas é preciso saber o que significa. O campo magnético gerado é focal apenas quando próximo à bobina. A física dos campos magnéticos mostra que eles tendem a divergir ao sair da sua fonte. Quanto maior a distância, menor a possibilidade de focalizar o estímulo (PASCUAL-LEONE E COL., 2002; BARKER, 2002). A geometria da bobina, que será discutida a seguir, é apenas um dos fatores para a determinação do local que está sendo efetivamente estimulado. Outros fatores, menos previsíveis, incluem a geometria dos nervos a serem estimulados e as variações na condutividade do tecido, que vão determinar a amplitude e a distribuição espacial da estimulação.

Bobinas mais focais têm uma resolução em torno de 0,5 cm quando a representação cortical dos grupos de músculos vizinhos é estimulada seletivamente no córtex motor (BRASIL-NETO E COL, 1992). O campo induzido é proporcional ao inverso da distância do tecido cerebral até a bobina e a profundidade máxima de estimulação estimada, na região de maior intensidade de estímulo da bobina, é de 2 cm abaixo do escalpe (EPSTEIN,

1990). É importante salientar que isto não significa que a EMTr não tenha efeitos remotos ou transinticos.

Há dois tipos principais de bobinas: a “circular” e a “em figura de oito” (ou “borboleta”) (Figura 2.2)

FIGURA 2.2: Diagramas de fluxo dos campos magnéticos. A: bobina circular; B: bobina circular vista de perfil; C: bobina em figura de oito (Adaptado de PASCULA-LEONE E COL., 2002).



As bobinas circulares têm, em geral, 8 cm de diâmetro e consistem de um fio de cobre puro, de baixa resistência, entrançado em forma de um círculo, por onde vai passar a corrente elétrica de alta intensidade que criará o campo magnético. Neste tipo de bobina não há um foco real. O campo magnético é mais intenso na região adjacente ao entrançado e é o mesmo ao longo de toda a circunferência, caindo de intensidade com a distância. No centro da bobina, o campo é bastante uniforme, mas é 30% menos intenso que na área próxima ao entrançado. Por este motivo, a região onde vai ocorrer a estimulação nervosa não está no centro, mas ao redor. Pelas características do campo magnético induzido, as bobinas circulares são mais utilizadas para o estímulo de nervos periféricos.

Bobinas grandes, redondas ou levemente alongadas, produzem os campos magnéticos mais intensos. Eles penetram profundamente mas os campos magnéticos são distribuídos através de um grande volume de tecido, resultando em estimulação não focal. Quando se utiliza uma bobina arredondada grande o “sweet spot” (isto é, a área que produz o campo magnético máximo) é o ponto médio da borda interna.

O segundo tipo principal de bobina é a chamada bobina em figura de oito (ou “borboleta”). Bobinas deste tipo costumam ser menores e são formadas por duas bobinas circulares adjacentes uma à outra. Nesta bobina o fluxo de corrente elétrica promove campos magnéticos que se sobrepõem no ponto de interseção, sendo muito mais focais que as bobinas circulares mas produzem um campo magnético relativamente mais fraco (MURRO E COL., 1992). Por suas características, estas bobinas são mais utilizadas para o estímulo central (especialmente o cérebro). Este tipo de bobina é o mais utilizado na atualidade para o uso da estimulação magnética em psiquiatria.

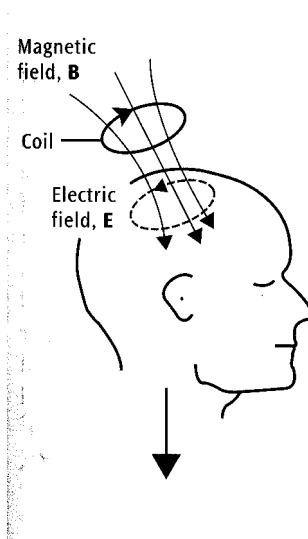
2.6.2) Campo magnético induzido

A intensidade do campo magnético é representada por um fluxo de linhas ao redor do magneto e é medida em teslas (T). O campo magnético induzido pelos aparelhos modernos de EMT tem uma intensidade que gira ao redor de 2 T (aproximadamente a mesma intensidade do campo magnético estático utilizado em ressonância magnética nuclear).

Apesar de ser um parâmetro importante, a intensidade do campo magnético sozinha é uma medida pobre da performance do estimulador. A intensidade do campo magnético é definida como a densidade de fluxo magnético que é produzido pela bobina. Em uma bobina menor, o fluxo está concentrado em uma área menor, tendo portanto uma intensidade maior. Contudo, o campo magnético cai muito rapidamente com a distância. Portanto, uma bobina menor é mais potente para estimular nervos superficiais, enquanto que uma bobina maior é mais adequada para estimular estruturas mais profundas.

Quando próximo do cérebro, o campo magnético produz um fluxo de corrente no tecido neuronal capaz de promover a sua despolarização. A direção da corrente na bobina terá a direção oposta à das correntes induzidas no tecido (Figura 2.3). A intensidade da corrente induzida está ao redor de 1:100.000 a intensidade da corrente indutora. A energia utilizada está ao redor de um milhão de vezes menor que a utilizada para a estimulação com ECT (CADWELL, 1990). As correntes induzidas são primariamente linearmente orientadas e o seu foco vai estar concentrado em diferentes regiões da bobina, de acordo com o desenho geométrico desta.

FIGURA 2.3: Direção do campo magnético (magnetic field, B), da corrente na bobina (coil); e da corrente elétrica (electric field, E) no cérebro

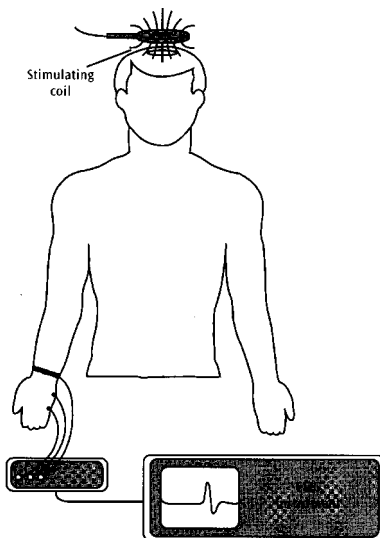


2.6.3) Intensidade do estímulo

Devido à grande variação do limiar de excitabilidade do cérebro na população, não parece ser suficiente dosar a estimulação com base na intensidade absoluta do pulso a ser utilizado. É necessária uma medida da sensibilidade individual.

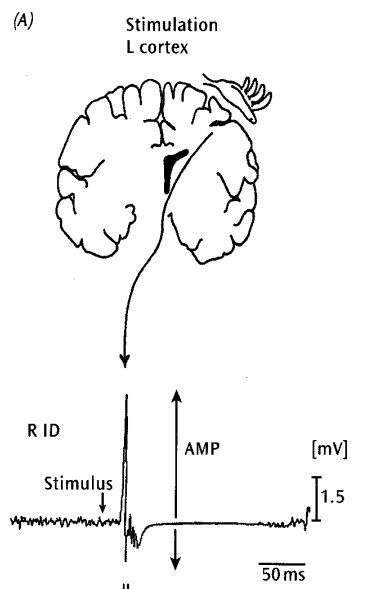
O potencial motor evocado (no original: “motor evoked potential”, MEP) para a estimulação do córtex motor primário é o único efeito da EMT que pode ser quantificado de forma direta até o momento (Figura 2.4). A intensidade de estímulo limiar para a produção de MEP é o melhor índice disponível para medir a sensibilidade individual. Apesar do limiar do MEP (ou limiar motor) variar amplamente na população, ele se mantém bastante constante ao longo do tempo no mesmo indivíduo.

FIGURA 2.4: Desenho esquemático da mensuração do limiar motor através da eletromiografia.
Stimulating coil = bobina de estimulação (PASCUAL-LEONE E COL., 2002)



O limiar motor pode ser definido de várias maneiras mas, em geral, é definido de forma estatística. Muitos investigadores definiram o limiar como a menor intensidade de estimulação capaz de induzir ao menos 5 MEPs em 10 estimulações com pulso simples, de pelo menos $50\mu\text{V}$ no músculo abductor breve do polegar. Tradicionalmente, os MEPs são registrados com eletrodos de superfície (Figura 2.5). Parece, contudo, que é bastante confiável a simples observação da contração muscular (PRIDMORE E COL., 1998a).

FIGURA 2.5: Registro eletromiográfico da excitação contralateral do primeiro músculo interósseo dorsal direito (RID). Stimulation L cortex = estimulação do córtex esquerdo; Stimulus = estímulo; AMP = amplitude; mV = miliVolt; ms = milisegundo (Adaptado de PASCUAL-LEONE E COL., 2002)



Os limites de segurança na intensidade do estímulo (CHEN E COL., 1998, PASCUAL-LEONE E COL., 1993, WASSERMANN, 1998) são postulados de acordo com o limiar motor.

Além do limiar motor, outros parâmetros importantes para a segurança e a eficácia incluem a frequência, a duração da série e o intervalo entre as séries.

De acordo com o tempo entre os estímulos, o MEP produzido por um campo magnético pode variar, ficando reduzido quando o intervalo é de 1-4 ms, refletindo inibição intracortical, e aumentado quando o intervalo é de 5-30 ms, refletindo facilitação intracortical (KUJIRAI E COL., 1993). A inibição parece refletir a ativação de interneurônios gabaérgicos e dopaminérgicos enquanto que a facilitação parece refletir a ativação de interneurônios excitatórios mediados por N-metil-D-aspartato.

Na Tabela 2.1 podem ser vistos os limites de duração dos estímulos (em segundos), de acordo com a intensidade (em % do limiar motor) e a frequência utilizada.

TABELA 2.1: Atual guia de segurança da EMT: duração máxima para séries simples de EMTr baseada no experimento do Instituto Nacional de Doenças Neurológicas e Acidente Vascular Cerebral (WASSERMAN, 1998)

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

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

Na tabela 2.2 podem ser vistos os intervalos seguros entre as séries de estímulos, de acordo com a intensidade (em % do limiar motor) e a frequência utilizada.

TABELA 2.2: Atual guia de segurança da EMT: intervalos seguros entre as séries

| Frequência | Intensidade da EMTr | |
|--------------|--|-------------------------------|
| | $\leq 110\%$ do limiar motor | $>110\%$ do limiar motor |
| ≤ 20 Hz | 5 s (Talvez menos; definitivamente > 1 s) | 60 s (Provavelmente menos) |
| > 20 Hz | 60 s (Provavelmente menos) | 60 s (Provavelmente menos) |

Fonte: Adaptado de CHEN E COL., 1998

Estes limites foram desenvolvidos para minimizar o risco de convulsões, mas não outros efeitos colaterais, tendo sido deduzidos com base na observação dos fenômenos motores durante a estimulação do córtex motor (ou seja, atividade eletromiográfica persistente após o fim de uma série).

2.6.4) Localização do estímulo

A melhor localização da bobina para promoção da contração do abductor breve do polegar está de acordo com a sua representação no córtex cerebral determinada por estudos de neuroimagem (WASSERMANN E COL., 1996c, ROBERTS E COL., 1997).

O local de estimulação mais utilizado nos ensaios para depressão tem sido o CPFDL (alguns poucos autores utilizaram o vértex), 5 cm à frente do local de estimulação do movimento do abductor breve do polegar (GEORGE E COL., 1995, 1997a, PASCUAL-LEONE E COL., 1996a). Existe uma variação entre os indivíduos na localização da área motora primária do abductor breve do polegar. Estudos têm sido feitos para uma melhor determinação da melhor localização do estímulo para o tratamento da depressão (PAUS E COL., 1997a, 1997b). Quando se utiliza a EMTr lenta (≤ 1 Hz) a melhor localização parece ser o CPFDL direito, enquanto que, para a EMTr rápida (> 1 Hz), a melhor localização parece ser o CPFDL esquerdo.

Os principais estudos utilizam tomografia por emissão de pósitrons (KIMBRELL E COL., 1999a, 1999b, PAUS E COL., 1997a, 1997b), perfusão com Tomografia por emissão de fóton único (SPECT) (TENEBACK E COL. 1999) e Ressonância Magnética Nuclear funcional (BOHNING E COL., 1998).

Foi demonstrado que o scanner da ressonância magnética nuclear (RMN) pode ser utilizado para mostrar o campo magnético produzido pela EMT (BOHNING E COL., 1997). Este estudo confirmou que o campo magnético não é alterado de forma importante de acordo com a geometria da cabeça. Esta técnica permite a medição em três dimensões com a combinação de várias bobinas em diferentes orientações.

Existem, contudo, algumas limitações técnicas que dificultam os estudos. Há um risco de indução de convulsões com a EMTr rápida, o que somente permite a sua utilização em séries curtas de pulso (1-8 segundos), com um intervalo relativamente longo entre as séries (20 segundos). A tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 18-fluorodeoxiglucose (para medição do metabolismo cerebral) dura aproximadamente 45 minutos e a PET com água marcada com oxigênio radioativo (para medição do fluxo sanguíneo cerebral) dura aproximadamente 1 minuto. Isto dificulta a utilização combinada de PET com EMTr rápida. As alternativas são ensaios com EMTr lenta ou EMTr com intervalos.

2.7) Mecanismo de ação da EMT: plasticidade cortical?

O mecanismo de ação da EMTr ainda não é conhecido. Um melhor entendimento é importante para otimizar a utilização da técnica. Além dos achados em estudos iniciais que levantam a possibilidade da EMT agir de forma semelhante à ECT (vide Cap. 3), algumas considerações podem ser feitas a respeito do seu efeito na plasticidade cortical.

A reorganização funcional das vias motoras e sensoriais tem sido amplamente documentada (DONOGHUE, 1995). Tem sido repetidamente demonstrado que neurônios em uma área do córtex podem assumir propriedades de neurônios de outras áreas. Mapas de representação exibem a plasticidade no sentido de que pode ser observada uma expansão ou retração em resposta a lesões periféricas ou a experiência. Estudos de PET demonstraram que braços amputados ativam uma expansão do córtex sensorio-motor durante movimentos dos ombros, sugerindo que os músculos do ombro têm uma representação expandida (HALLIGAN E COL., 1994). A reorganização do mapa cortical pode ser explicada pela hipótese da plasticidade sináptica (BUONAMANO; MERZENICH, 1998). Acredita-se que esta reorganização seja mediada por vários mecanismos que ocorrem em tempos distintos:

- Controle atividade-dependente da eficácia sináptica, através de mudanças generalizadas na excitabilidade pós-sináptica (WOODY E COL., 1991) e da modificação na força das sinapses existentes (potencialização a longo prazo [LTP: long-term potentiation] e depressão a longo prazo [LTD: long term depression]).
- Arranjos conectivos.
- Mudanças morfológicas em elementos neurais, tais como aumento do número de braços dendríticos ou aumento de axônios colaterais em vias horizontais (DONOGHUE, 1995).

Há crescente evidência de que alguma reestruturação morfológica no cérebro ocorre durante a experiência e aprendizado ao longo de um tempo relativamente longo. Mudanças na representação cortical ocorrem muito rapidamente. Ainda não se sabe se as mudanças rápidas resultam da manifestação de sinapses estanques, enquanto que mudanças mais lentas ocorrem através do crescimento de novas conexões. Arranjos conectivos têm maior probabilidade de ser o substrato para a reorganização das vias sensorio-motoras. Conexões horizontais existem entre células piramidais no córtex cerebral, que normalmente não se expressam completamente devido a uma inibição da rede. A alteração dos níveis de inibição dentro de um dado circuito pode regular dinamicamente a influência das mudanças horizontais. Modificações a longo prazo na eficácia sináptica destas conexões ocorreria se condições espaço-temporais existissem, ou seja, de acordo com a lei Hebbiana. A eficácia das sinapses entre células piramidais aumenta com a atividade de alta frequência coordenada, enquanto que a ativação de baixa frequência das fibras horizontais produz uma diminuição da eficácia destas conexões (DONOGHUE, 1995).

Nos começos do século XX, o neuroanatomista CAJAL (1952) propôs que a informação poderia ser estocada pela modificação de conexões entre células nervosas comunicantes. Esta idéia foi formalizada por HEBB (1949), que propôs que a coativação de células conectadas poderia resultar em uma modificação da eficácia sináptica de tal forma que a probabilidade de disparo da célula pós-sináptica seria aumentada pelo disparo da célula pré-sináptica. Posteriormente, Hebb especificou que tais modificações tomariam lugar apenas se ambas as células fossem ativadas simultaneamente. Esta propriedade é importante pois tal mecanismo permitiria eventos associados na região a ser representada pela interação a nível neuronal. A natureza do mecanismo para pesar as modificações sinápticas não foi especificado pelo princípio de aprendizado teórico de Hebb, mas aceita-

se amplamente que a plasticidade sináptica tem um papel crítico na formação da representação e do aprendizado.

O mecanismo mais comumente descrito de plasticidade sináptica hipocampal é a potencialização a longo prazo (LTP). LTP foi inicialmente descrita por BLISS E GARDNER-MEDWIN (1973). Estes autores demonstraram que neurônios hipocampais apresentam um aumento duradouro na eficácia sináptica após estimulação de alta frequência de fibras aferentes. A definição de LTP originariamente proposta por BLISS E LOMO (1973) é de um aumento persistente (horas) de um potencial pós-sináptico excitatório (EPSP, excitatory post-synaptic potential) após uma estimulação breve de alta frequência (tetânica) de vias aferentes.

Conseqüente à estimulação de células do giro dentado do hipocampo do rato através de uma série de pulsos de alta frequência (100-400 Hz), a resposta da célula exibiu aumentos significativos no EPSP.

Há uma grande evidência ligando a LTP à formação da memória (MCNAUGHTON E COL., 1978; MORRIS E COL., 1986, 1989; LAROCHE E COL., 1990), apesar de permanecer muita controvérsia devido às dificuldades na interpretação dos estudos em paradigmas tão complexos (SHORS; MATZEL, 1997). Contudo, LTP é atualmente considerado como sendo o melhor modelo de memória, considerando que o LTP é Hebbiano por natureza (isto é, atividade pré-sináptica e pós-sináptica simultânea resultando em fortalecimento da conexão sináptica), é duradouro e apresenta várias características consideradas necessárias para um mecanismo de memória, incluindo a associatividade. Devido à facilidade técnica para fazer experimentos *in vitro* no hipocampo, e devido ao teórico interesse na estrutura relativa à memória, a maioria dos estudos de LTP têm sido limitadas ao hipocampo. Contudo, o fenômeno de tetanização induzida aumenta na EPSP.

Mudanças similares foram observadas em várias regiões do cérebro, incluindo córtex piriforme (STRIPLING E COL., 1988), córtex entorrinal (WILHITE E COL., 1986), córtex pré-frontal (LAROCHE E COL., 1990), septum (RACINE E COL., 1983) e gânglios autonômicos (LIBET E COL., 1975). Estudos sobre o LTP neocortical se mostraram mais complexos que os hipocampais. Os tipos de células e vias aferentes são muito menos bem classificados que os do hipocampo, tornando difícil interpretar registros de campo extra celulares e para produzir EPSP monossinápticos de vias aferentes bem definidas (BUONOMANO; MERZENICH, 1998). Contudo, tem sido cada vez mais aparente que LTP de transmissão excitatória pode ocorrer amplamente no sistema nervoso central, sugerindo que mecanismos similares à LTP podem estar envolvidos na formação de representações e armazenamento de informação de funções cognitivas outras que a memória.

Dado que há um mecanismo que aumenta a eficácia das conexões entre sinapses, para evitar a saturação deveria existir um mecanismo para diminuir a eficácia sináptica (CHURCHLAND; SEJNOWSKI, 1996). Na ausência de repetição, LTP sofre um decaimento ao longo de um período de dias (CASTRO E COL., 1989). LTD se refere à prolongada diminuição, dependente do uso, na força sináptica de sinapses excitatórias (GYNTHER E COL., 1998). Como o mecanismo recíproco proposto para LTP, LTD tem sido encontrada nos sítios convencionais de LTP, de acordo com a teoria de que onde respostas correlatas produzem LTP, atividade anti-correlata deveria resultar em LTD. Várias formas de LTD têm sido descritas: heterosináptica, homosináptica, associativa e cerebelar. LTD heterosináptica é uma forma passiva de depressão, onde a ativação de uma segunda via produz uma depressão de uma via inativa (BUONOMANO; MERZENICH, 1998). Esta forma de LTD foi descrita nas áreas hipocampais CA1 (LYNCH E COL.,

1977) e CA3 (BRADLER; BARRIONUEVO, 1990), e no neocórtex (HIRSCH E COL., 1992). A indução heterosináptica de LTD requer uma forte despolarização pós-sináptica causada pela ativação sináptica e um conseqüente aumento no cálcio pós-sináptico nos sítios vizinhos inativos (LINDEN, 1994). Como LTP homosináptica, a indução heterosináptica de LTD usualmente (ARTOLA; SINGER, 1993), mas não sempre (BRADLER; BARRIONUEVO, 1990), requer a ativação de receptores M-metil-D-aspartato (NMDA) e é facilitada por uma redução na inibição gabaérgica. Estes achados podem implicar que a indução de LTD em sinapses ativas é necessária para a indução de LTD heterosináptica, apesar de que existem exemplos de dissociação entre os dois processos (LINDEN, 1994). LTD homosináptica se refere à depressão sináptica na qual a atividade sináptica é necessária e suficiente para induzir depressão sináptica. A indução de LTD homosináptica foi demonstrada na área CA1 do hipocampo com estimulação de baixa frequência (900 pulsos a 1 Hz), para a qual a entrada de cálcio pós-sináptico através do receptor NMDA é um passo necessário (MULKEY; MALENKA, 1992; KIRKWOOD E COL., 1993). A mesma estimulação de baixa frequência (LFS) induziu LTD NMDA-dependente das conexões L-IV para L-II-III do córtex visual. LTD associativa é uma diminuição persistente na força sináptica que é induzida quando a atividade pré-sináptica ocorre explicitamente fora da fase com forte atividade pós-sináptica, com a atividade pós-sináptica sendo dirigida por aferentes convergentes (LINDEN, 1994). LTD cerebelar é um caso especial de LTD associativa no qual a ativação durante a fase de dois “inputs” anatomicamente distintos causa forte ativação do neurônio pós-sináptico e resulta em persistente diminuição da força de um “input” particular. LTD de sinapses previamente potencializadas poderia servir como um “mecanismo de esquecimento” para a informação armazenada por aumentos na força sináptica (TSUMOTO, 1993).

LTD e LTP de EPSP são mecanismos de plasticidade sináptica observados em vias excitatórias que usam glutamato como um transmissor. É importante considerar “inputs” inibitórios também, porque é o balanço de “inputs” excitatórios e inibitórios que determina se um neurônio vai disparar ou não. Vinte e cinco por cento de todos os neurônios neocorticais e acredita-se que aproximadamente 20% de todas as sinapses sejam gabaérgicas (BAULIEU E COL., 1992). Da mesma forma que agindo de forma a bloquear ou deprimir as respostas neuronais, acredita-se que a inibição tenha um papel em formar as respostas neuronais, particularmente por afetar as propriedades da resposta temporal das células (BUONOMANO; MERZENICH, 1995). Assim, é importante entender se a plasticidade é um fenômeno exclusivo de sinapses entre células excitatórias (excitatório para excitatório) ou se ocorre também no circuito inibitório. Tal plasticidade pode ser vista na EPSP de uma célula excitatória para uma célula inibitória, e/ou nos potenciais inibitórios pós-sinápticos (IPSP), entre uma célula inibitória para uma célula excitatória. Se tal plasticidade segue regras similares de aprendizado à LTP mediada por NMDA ainda não foi determinado (BUONOMANO; MERZENICH, 1998). Sabe-se ainda menos sobre os mecanismos de plasticidade nas vias inibitórias, principalmente devido a dificuldades técnicas para fazer experimentos nestas vias (GYNTHER E COL., 1998). HENDRY E COL. (1990) demonstraram uma plasticidade uso-dependente na expressão do transmissor inibitório GABA e o seu receptor no córtex visual do macaco adulto. Um período de 4 dias de privação visual levou a uma redução significativa nos receptores corticais GABA A e GABA. Esta redução foi revertida quando o “input” visual foi restabelecido. Estes resultados implicam que a experiência sensorial pode produzir modificações atividade-dependentes a longo prazo na transmissão inibitória. Estudos sobre o córtex visual de ratos demonstraram plasticidade de IPSP rápido mediados por receptores GABA_A para células

piramidais: seguindo estimulação de alta-freqüência (50 Hz, 1 s) de neurônios inibitórios na presença de bloqueadores NMDA e ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA), um aumento duradouro (aproximadamente 40%) na amplitude IPSP foi demonstrada (KOMATSU; IWAKIRI, 1993; KOMATSU, 1994). Estes mesmos autores relatam que uma diminuição duradoura na amplitude IPSP ocorre sob as mesmas condições experimentais sem bloqueio de receptor NMDA, na presença de bicuculina, um inibidor competitivo do receptor GABAA. Esta evidência de aumento e diminuição da plasticidade da transmissão inibitória GABA-mediada no córtex visual expande grandemente o potencial para modificações atividade-dependentes nos circuitos corticais.

A modificação atividade-dependente na eficácia sináptica nem sempre segue as regras Hebbianas de aprendizado. Há crescente evidência que o desenvolvimento de algumas formas de condicionamento associativo mammaliano depende de mudanças pós-sinápticas na excitabilidade neuronal em neurônios neocorticais (WOODY; GRUEN, 1993). AOU E COL. (1992) demonstraram aumentos na excitabilidade de neurônios do córtex motor de gatos seguindo a rápida aquisição de piscar condicionado. Foram feitas medidas de potenciais de repouso, resistência de input e excitabilidade antes e depois da aquisição de resposta de piscar condicionada. A excitabilidade foi definida como o nível de limiar da corrente de despolarização requerida para provocar uma atividade de espícula em uma célula pós-sináptica. Aumentos da excitabilidade foram encontrados em células com atividade de espícula aumentada, seguindo a liberação do estímulo condicionante. O mecanismo proposto é uma redução em um componente transitório rapidamente ativado da corrente de potássio extra-celular dando origem a um aumento no tamanho do EPSP, e assim a um aumento na probabilidade de descargas de espículas evocadas (PAY; WOODY, 1988). Aumentos comparáveis na excitabilidade neural e resistência ao input ocorre após

condicionamento de piscar de olho standard (lento) e rápido (acelerado) (WOODY; GRUEN, 1993). Estas mudanças se assemelham àquelas produzidas pelo condicionamento induzido pela acetilcolina que parece requerer cálcio. Glutamato é conhecido por promover a entrada de cálcio pela ocupação de receptor NMDA e remoção do bloqueio de íon magnésio (BROWN E COL., 1998). Isto sugere um papel para o glutamato no processo de aprendizado excitabilidade-induzido: quanto mais glutamato, mais cálcio; quanto mais cálcio, mais mudanças duradouras induzidas pela acetilcolina.

A plasticidade sináptica não é completamente entendida, mas parece que a interação cooperativa de vários mecanismos é requerida para manter o “background” dinâmico contra o que as mudanças atividade-dependentes podem ocorrer (EBNER E COL., 1997). Há crescente evidência de alguma reestruturação morfológica no cérebro durante a experiência e aprendizado ao longo de um período de tempo relativamente longo. Contudo, a regulação da atividade celular pós-sináptica de sinapses existentes pela regulação da atividade celular pós-sináptica e pela modificação atividade-dependente de sinapses individuais, parece ser uma rota principal para alterar a forma das representações corticais. Estes dois mecanismos parecem trabalhar de forma interdependente no cérebro. Mecanismos que regulam a excitabilidade generalizada, refletida em atividade espontânea de neurônios corticais, pode ser necessária para manter o córtex em um estado receptivo para atividade aferente. Estimulação específica de certos receptores gera então um nível adequado de resposta cortical para atingir o limiar para a mudança sináptica.

A estimulação repetida numa mesma região pode causar disparos neuronais repetidos (GEORGE, 1998). Especula-se a respeito dos efeitos da EMTr na plasticidade neuronal no tratamento da depressão (POST E COL., 1999). A utilização terapêutica da EMTr se baseia na hipótese de que haja áreas corticais com atividade neuronal reduzida ou

aumentada que deveriam ser normalizadas utilizando os efeitos excitatórios ou inibitórios das diferentes frequências de estimulação (CHEN E COL., 1997). De forma similar, existe a hipótese da lateralidade, que postula a diminuição da atividade pré-frontal esquerda na depressão e a diminuição da atividade pré-frontal direita na mania. (GEORGE E COL, 1995; PASCUAL-LEONE E COL., 1996b; KLEIN E COL., 1999a).

A hipótese da plasticidade cortical como um possível mecanismo de ação da EMTr ainda não foi comprovada por não haver evidência clara de indução de LTP ou LTD. Algumas dificuldades técnicas precisam ser superadas antes de se explorar satisfatoriamente os efeitos da EMTr a nível celular.

Até o presente, não há evidência direta de mudanças duradouras na eficiência sináptica, especificamente LTP ou LTD, com a utilização de EMTr. Contudo, há razão suficiente para supor que a EMT tenha um efeito duradouro na plasticidade sináptica. Existem certas similaridades nos parâmetros de estimulação requeridos para provocar efeitos prolongados na excitabilidade cortical. Séries de EMTr de alta frequência sobre o córtex motor resultam em facilitação dos estímulos seguintes por períodos prolongados, mesmo depois da suspensão da estimulação (PASCUAL-LEONE E COL., 1994b). No experimento típico de LTP, a estimulação elétrica breve de alta frequência resulta em potencialização da conexão sináptica e numa mudança rápida e duradoura na forma da EPSP (REID; STEWART, 1997). Séries longas de EMTr de baixa frequência (0,9 Hz) levam a uma supressão da resposta aos estímulos de teste (CHEN E COL., 1997). Estimulação elétrica com baixas frequências (ao redor de 1 Hz) produz LTD no tecido hipocampal e neocortical (MULKEY; MALENKA, 1992).

Aplicando-se capacidade de facilitação que a EMTr produz nas regiões do córtex motor, é possível que a indução de LTP e LTD possa ocorrer durante séries repetidas de

estimulação. A EMTr induz efeitos duradouros em vários processos cognitivos, incluindo a performance motora (SIEBNER E COL., 1999) e a memória (FLITMAN E COL., 1998).

Há necessidade de mais estudos para demonstrar o potencial da EMTr de modular a plasticidade sináptica.

3) Eletroconvulsoterapia versus Estimulação Magnética Transcraniana

Após a exposição detalhada a respeito de cada um dos tratamentos biológicos considerados neste trabalho (Caps. 1 e 2), neste capítulo será feita uma comparação das diferenças e semelhanças entre ambos.

3.1) Comparação dos efeitos fisiológicos

A EMT se parece com a ECT no sentido de que ambas alteram a atividade neuronal e modificam o humor. Contudo, algumas diferenças importantes existem. Faremos algumas considerações a este respeito.

A despolarização neuronal pode ser provocada de duas maneiras, por estímulo elétrico e por estímulo magnético.

A estimulação elétrica do cérebro pode ser feita diretamente como, por exemplo, durante procedimentos neurocirúrgicos (PENFIELD; JASPER, 1954, PENFIELD; PEROT, 1963). Tem como vantagem a possibilidade de promover estímulos bastante localizados e também a possibilidade de atingir (estimular) neurônios que se localizam mais

profundamente no encéfalo. A desvantagem é a necessidade de algum procedimento invasivo (neurocirúrgico, p. ex.) e as dificuldades para avaliar as respostas a estímulos durante um procedimento deste tipo. Além disso, este método não parece ter nenhuma implicação terapêutica mas apenas utilidade em estudos neurofisiológicos.

A estimulação elétrica do cérebro também pode ser feita de forma indireta. O método mais comum para isso é conhecido como eletroconvulsoterapia (ECT). A ECT é um método consagrado para o tratamento de vários transtornos psiquiátricos como já descrito no capítulo 2. As suas principais limitações são decorrentes da deflexão que sofre o estímulo elétrico como consequência da resistência oferecida pela calota craniana e pelo tecido que a envolve. Para atravessar esta resistência e atingir o tecido cerebral é necessário que se utilize uma carga elétrica relativamente alta. Como consequência, a estimulação é dolorosa (pelo estímulo de receptores de dor no escalpe), especialmente se não se consegue atingir o limiar convulsígeno (caso este seja atingido, ocorre uma amnésia retrógrada na qual o paciente não se recorda da dor do estímulo). Por este motivo, há necessidade de uma indução anestésica geral de curta duração para a sua aplicação (SAYPOL E COL., 1991, FINK, 1979). Pelo mesmo motivo, o estímulo é pouco localizado, limitando a sua utilização em estudos de neurofisiologia.

A Estimulação Magnética Transcraniana apresenta visíveis vantagens sobre a estimulação direta do cérebro e sobre a eletroconvulsoterapia, especialmente nos estudos de neurofisiologia e como procedimento para neurodiagnóstico. (GEORGE E COL., 1999a). Ela pode ser realizada em regime ambulatorial e não requer indução anestésica.

Destacam-se entre as possíveis vantagens, a ausência de dor, principalmente muscular, o fato de não necessitar de anestesia nem da indução de crises convulsivas e o

pequeno risco de efeitos cognitivos, além da ausência do estigma que a ECT carrega, por parte dos leigos e médicos.

3.2) Comparação dos aspectos clínicos

A ECT e a EMTr são ambos tratamentos “físicos”, não-farmacológicos, mas apresentam diferenças na sua administração tanto do ponto de vista do médico como do paciente.

A ECT é um tratamento convulsivo, enquanto que a EMTr, na maioria das vezes, é não convulsivo. A EMTr não necessita de anestesia e não provoca confusão pós-ictal, nem os efeitos cognitivos descritos especialmente para a ECT bilateral. Dores de cabeça são comuns em ambos os tratamentos, mas mais leves com EMTr. Náuseas são exclusivas da ECT.

A ECT é aplicada de duas a três vezes por semana, sendo que o melhor esquema para a EMTr ainda não está definido.

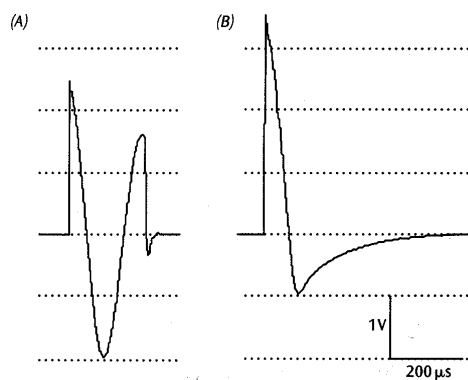
Existe uma certa fugacidade nos efeitos da ECT, sendo necessária uma continuação e manutenção do tratamento (farmacológica ou com ECT) após a melhora clínica. A duração dos efeitos benéficos da EMTr não é conhecida, mas os dados existentes sugerem também um efeito fugaz. Existe informação limitada sobre a eficácia da EMTr como tratamento de continuação ou manutenção ou sobre a possibilidade de medicações sustentarem os efeitos terapêuticos alcançados.

3.3) Comparação dos aspectos técnicos

3.3.1) Forma de onda

Como foi descrito no Cap. 1, a ECT atual utiliza ondas de pulso-breve bifásica. A forma de onda induzida pela EMTr é mais complexa e pode variar muito entre os estimuladores disponíveis. Isto ocorre porque a corrente induzida no meio condutor (tecido cerebral) é proporcional à taxa de mudança da corrente na bobina (BARKER E COL., 1985), com uma corrente de fluxo paralela e com direção oposta à da bobina. Para diminuir a dissipação e reduzir a energia necessária, alguns estimuladores disparam uma corrente bifásica na bobina, o que resulta em uma corrente trifásica induzida no tecido (Figura 3.1).

FIGURA 3.1: Exemplo da forma de onda elétrica induzida com um estimulador magnético Magstim Super Rapid (A) e um estimulador de pulso simples Magstim 200 (B). Pode-se notar a onda trifásica do estimulador de repetição (A) e a onda bifásica do estimulador simples (B) (PASCUAL-LEONE E COL., 2002).



Para induzir uma corrente semelhante à da ECT (pulso-breve, bifásica), a corrente na bobina teria que ser monofásica. Além disso, devido às limitações da bobina e dos capacitores, a duração do campo elétrico induzido pela EMTr é extremamente breve (0,2-1,0 ms), enquanto que a duração do pulso para ECT está na ordem de 0,25-2,0 ms.

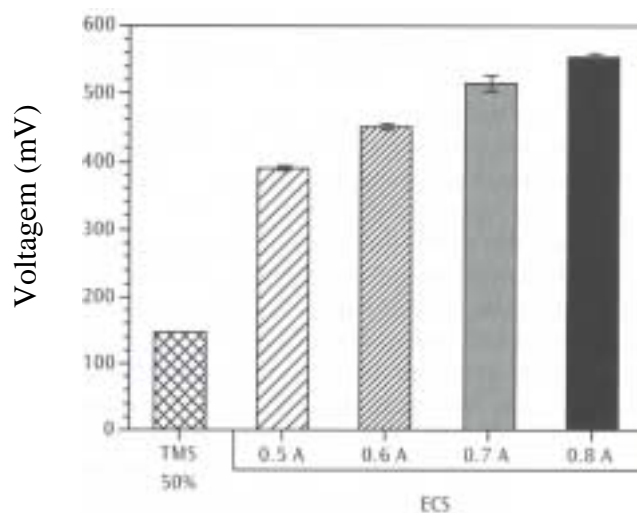
3.3.2) Parâmetros

Os aparelhos modernos de ECT utilizam princípios de corrente constante. Isto significa que a amplitude de cada pulso é predeterminada e independente (dentro de certos limites) da impedância encontrada no circuito elétrico. Alguns aparelhos permitem especificar os parâmetros de estimulação (frequência, largura da onda, corrente e duração). Há pouca informação sobre a eficiência relativa de diferentes combinações de parâmetros em ECT (SACKEIM E COL., 1993). Durações de pulso (largura da onda) mais breves parecem ser mais eficazes na indução de convulsões, e aumentos na duração do estímulos pode ser mais eficaz que aumentos na frequência. Não há estudos examinando as diferenças com a manipulação da corrente.

Com a EMTr, os parâmetros que são tipicamente manipulados incluem a frequência do pulsos (1-30 Hz), a amplitude (0-100% do poder), duração da série (0,5-10 segundos) e o intervalo entre as séries. Os efeitos neurofisiológicos e comportamentais da EMTr parecem ser dependentes da frequência (baixas frequências resultam em diminuição da excitabilidade e altas frequências resultam em aumento da excitabilidade). Isto sugere que manipulações nos parâmetros da EMTr, de forma diferente da ECT, não apresentam linearidade com respeito aos efeitos comportamentais.

A densidade da corrente de pico no cérebro é substancialmente maior com ECT do que com a EMTr padrão (LISANBY E COL., 1998) (Figura 3.2).

FIGURA 3.2: Registros intracerebrais da voltagem induzida no córtex pré-frontal do macaco Rhesus *in vivo* com EMTr e ECS. Notar o aumento linear na voltagem quando a corrente é aumentada progressivamente de 0,5 A para 0,8 A. Mesmo com a carga máxima a voltagem induzida pela EMTr não alcançou a induzida pelo ECS (PASCUAL-LEONE E COL., 2002)



3.3.3) Impedância tecidual

Apenas uma pequena proporção do estímulo de ECT atinge o cérebro. Isto ocorre devido à resistência imposta especialmente pelo crânio (ao redor de $17.760\Omega/\text{cm}$). O escalpe oferece uma impedância ao redor de $222\Omega/\text{cm}$ e o cérebro, ao redor de $220\Omega/\text{cm}$. Em conseqüência, estima-se que 90 a 95 % da queda da voltagem ocorre no escalpe e no crânio e aproximadamente 80 % da corrente faz um shunt através do escalpe. Na verdade, a proporção de corrente que atinge o cérebro varia consideravelmente entre os indivíduos.

No caso da EMTr, o campo magnético não é atenuado nem defletido pelo escalpe ou pelo crânio. A amplitude do campo elétrico induzido estará em função da distância entre

a bobina e o tecido, da impedância tecidual local, da geometria da bobina e de sua orientação. Em geral, a amplitude do campo elétrico induzido decai logaritmicamente em função da distância da bobina (EPSTEIN, 1990).

3.3.4) Focalidade e profundidade da estimulação

Devido ao shunt, a densidade de corrente intracerebral produzida pela ECT é intrinsecamente menos focal que a produzida pela EMTr. Com a ECT bilateral há um gradiente ântero-posterior, com maior densidade de corrente próximo ao lobo frontal. Com a ECT unilateral, a densidade da corrente de pico é aproximadamente três vezes maior no hemisfério estimulado do que no não estimulado.

A profundidade de penetração com EMTr depende da energia do estimulador, da geometria da bobina e de sua orientação (EPSTEIN, 1990). Com os aparelhos modernos, a estimulação se restringe ao córtex, com limite na junção da substância cinzenta com a branca. A ECT, em contraste, atinge uma maior profundidade que a EMTr, alcançando áreas diencefálicas.

3.3.5) Dosagem do estímulo individual

O principal parâmetro para individualizar a carga em ECT é o limiar convulsígeno, sendo a carga dosada em termos de porcentagem do limiar, como foi discutido no Cap. 1. Para a EMTr é utilizado o limiar motor. Sabe-se que este limiar é importante para determinar o risco de uma crise convulsiva, mas não se sabe o quanto é útil para determinar a carga ideal para o efeito terapêutico.

3.4) Comparação dos mecanismos de ação

3.4.1) Crise convulsiva

Uma crise convulsiva generalizada pode ser necessária para a ECT exercer efeitos antidepressivos, mas isto não é o caso com a EMTr.

Uma série de experimentos nos inícios da história da ECT sugeriram que a indução de uma convulsão generalizada é crítica para a eficácia da ECT na depressão maior. A eficácia da ECT real sobre a “sham” levou à conclusão da necessidade da crise para os efeitos na depressão, mania aguda e esquizofrenia (SACKEIM, 1989; SIKDAR E COL., 1994; ABRAHAM; KULHARA, 1987). Além disso, a indução química de convulsões tem efeitos antidepressivos da mesma magnitude da ECT (SMALL, 1974), indicando que a estimulação elétrica pode ser apenas um meio de induzir o efeito terapêutico através da convulsão. Apesar de necessária, a convulsão parece não ser suficiente. Especialmente na ECT unilateral, a carga total fornecida (quanto acima do limiar convulsígeno do paciente) parece tão ou mais importante que a duração da crise em si (SACKEIM E COL., 2000).

Sem dúvida, se a EMTr tem efeitos antidepressivos clinicamente significativos, estes também vão depender do local e da intensidade da estimulação. O principal foco de investigação com EMTr tem sido na estimulação subconvulsiva.

3.4.2) Efeitos no limiar convulsígeno

Sabe-se que a ECT tem efeito no limiar convulsígeno (com a seqüência de aplicações o limiar vai aumentando). Acredita-se que esta atividade anticonvulsivante possa ser importante para a eficácia terapêutica da ECT (POST E COL., 1986). A ECT também resulta em uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral regional e da taxa metabólica cerebral de glicose, e produz um grande aumento na atividade de ondas lentas no EEG de repouso (SACKEIM E COL., 1996).

Os efeitos da EMT no limiar convulsígeno são variáveis e podem depender dos parâmetros utilizados e da cronicidade da estimulação (WANG E COL., 1996, JENNUM; KLITGAARD, 1996). Houve um relato de ação anticonvulsivante em roedores, similar à ação da ECT (FLEISCHMANN E COL., 1994). Apesar dos efeitos da EMTr no limiar convulsígeno não terem sido examinados diretamente, estes podem estar relacionados a mudanças neurofisiológicas semelhantes às da ECT.

3.4.3) Efeitos focais versus distribuídos

Tanto na ECT como na EMTr são afetadas estruturas cerebrais distantes do local da estimulação direta. Quanto esta modulação é essencial para a ação terapêutica tem sido tópico de intensa investigação.

Correlacionando a disfunção hipotalâmica e os sintomas vegetativos da depressão melancólica (alteração do sono e apetite, variação diurna, redução da libido), alguns autores argumentam que os efeitos da ECT dependem do diencefalo, distante do local de maior estimulação (ABRAMS, 1997). Esta possibilidade é difícil de avaliar devido à ausência de marcadores claros dos efeitos diencefálicos. Agudamente, a ECT resulta em um aumento nos níveis plasmáticos de hormônios mediados pelo hipotálamo (prolactina, oxitocina e vasopressina). Contudo, as variações hormonais não parecem estar correlacionadas com os efeitos terapêuticos.

A ausência de correlação entre efeitos diencefálicos e eficácia da ECT pode ser um argumento a favor da ação pouco profunda da EMTr. Os efeitos remotos (transinápticos) ainda não são completamente conhecidos. TENEBACK E COL. (1999) relataram mudanças no fluxo sanguíneo límbico, longe do local de estimulação, incluindo aumentos no cíngulo anterior e diminuição temporal medial nos pacientes respondedores.

3.4.4) Papel da lateralidade

A lateralidade da estimulação parece mais crítica para a EMTr do que para a ECT. Tanto a ECT unilateral direita quanto a esquerda são eficazes na depressão maior (ABRAMS E COL., 1989), diferindo apenas nos efeitos colaterais cognitivos

(LANCASTER E COL., 1958). Há evidência sugerindo que EMTr com estímulos inibitórios do lado direito e efeitos excitatórios do lado esquerdo apresentam efeitos antidepressivos.

3.5) Comparação da eficácia

3.5.1) Estudos preliminares

ZYSS E COL. (1992) publicaram dados preliminares comparando os efeitos comportamentais e bioquímicos do ECS e da EMT em ratos, sugerindo que ambos compartilham várias características, podendo envolver mecanismos de ação semelhantes. Estes autores empregaram dois testes utilizados para screening de avaliação de atividade antidepressiva: o teste de Porsolt e a avaliação da β -down-regulation em cortes cerebrais. Ambos os testes têm validade preditiva e os resultados falso-positivos são raros e explicáveis. Tanto o ECS quanto a EMT reduziram significativamente a atividade motora basal, sendo o efeito do ECS (redução de 81%) foi mais intenso que da EMT (redução de 59%). Houve também uma depressão na geração de AMP cíclico (reflete a β -down-regulation) nos cortes cerebrais de 35% no ECS ($p < 0,05$), mas uma redução não significativa com EMT de 13%.

3.5.2) Estudos não controlados

GRUNHAUS E COL. (2000) publicaram um trabalho comparativo entre EMTr e ECT. Eles selecionaram randomicamente 40 pacientes internados para receber EMTr rápida

sobre o CPFDL esquerdo ou ECT. Os parâmetros utilizados foram: 90% MT; 10 Hz por 2 segundos (primeiros 8 pacientes) ou 6 segundos (últimos 12 pacientes) com 20 séries. Entre os pacientes não psicóticos observou-se uma equivalência de resposta em 4 semanas de EMTr diária (Grupo ECT: Hamilton inicial de $25,2 \pm 5,3$; Hamilton final de $13,9 \pm 10,3$; Grupo EMTr: Hamilton inicial de $23,5 \pm 5,6$; Hamilton final de $11,0 \pm 6,2$). A ECT demonstrou uma superioridade para pacientes com sintomatologia psicótica. As conclusões deste estudo são, contudo, limitadas pelo fato dos avaliadores não terem sido cegos para a modalidade de tratamento e os pacientes no grupo de ECT continuarem a utilizar medicações psicotrópicas, enquanto que os pacientes recebendo EMTr podiam utilizar apenas lorazepam.

PRIDMORE E COL. (1998b) estudaram 22 pacientes ambulatoriais que receberam ECT unilateral esquerda por 2 semanas ou 1 ECT por semana seguido por 4 dias de EMTr pré-frontal esquerda. Ao final de 2 semanas, ambos os tratamentos foram igualmente eficazes, com uma média de decréscimo de 75% nos escores da escala de Hamilton. Este é um trabalho interessante que sugere uma possível complementaridade entre ambas as técnicas.

Um ponto importante a ser ressaltado é que o uso de EMTr em casos de depressão com sintomas psicóticos não parece ser eficaz, como acontece com a ECT, ao menos da forma como é utilizado atualmente (GRUNHAUS E COL., 2000).

PRIDMORE E COL. (2000) fizeram um estudo comparativo da eficácia de ECT e EMTr, no qual não havia um limite para o número de aplicações, sendo o tratamento continuado até a remissão ou até a estabilização do quadro em um platô. Os pacientes sofriam de um episódio depressivo maior segundo critérios do DSM-IV (Associação Americana de Psiquiatria, 1994) com um escore acima de 18 na Escala de Hamilton de 17-

ítens (HAMILTON, 1960), que não haviam respondido a um ensaio de quatro semanas, com as doses máximas recomendadas, de medicação de ao menos uma família de antidepressivos e para os quais um tratamento biológico não medicamentoso seria o passo mais apropriado. A avaliação foi com simples-cego (só o avaliador não sabia o tratamento recebido), aplicando-se a escala de Hamilton e o Inventário de Depressão de Beck (BDI, BECK E COL., 1961), além de escalas para avaliação da memória e outros efeitos colaterais. A EMTr foi realizada utilizando um estimulador Magstim Super Rapid (Magstim Co.). Os tratamentos foram feitos em 5 dias por semana, aplicados ao CPFDL esquerdo com os seguintes parâmetros: 100% do limiar motor, 20 Hz, duração de 2 segundos, intervalos de 28 segundos e um total de 30-35 séries por dia. A ECT foi realizada utilizando um aparelho Thymatron DGx (Somatics Inc.), com aplicações três vezes por semana no hemisfério não dominante, utilizando 100% da carga (504 mC), com indução anestésica padrão. O número de tratamentos com EMTr foi de 12,2 (DP = 3,4) e com ECT de 6,2 (DP = 1,6). Com a escala de Hamilton, não foram observadas diferenças significativas entre os dois tratamentos, ao passo que, com o Inventário de Depressão de Beck, foi observada uma vantagem da ECT sobre a EMTr. A porcentagem de melhora foi significativamente ($p < 0,03$) diferente (EMT, 42,3%; ECT, 69,1%). Os autores discutem estas diferenças e sugerem que o prejuízo na memória, produzido pela ECT, possa ter levado a algum desvio nos testes que dependem de auto-avaliação, favorecendo a ECT, na qual os pacientes não se recordam de como estavam antes do tratamento. Os pacientes que remitiram o quadro receberam uma média de 13,1 tratamentos (DP = 3,1), enquanto que os que não atingiram remissão receberam uma média de 10,6 tratamentos (DP = 3,8). Em nenhum estudo anterior houve esta flexibilidade, o que deve ter contribuído para a alta taxa de remissão. De qualquer maneira, este é um estudo muito importante pois, apesar da

superioridade da ECT, relata uma melhora de 55,6% (superior a todos os estudos anteriores) na escala de Hamilton com EMTr.

3.5.3) Estudo controlado

GRUNHAUS E COL. (2003) publicaram o primeiro estudo randomizado controlado comparando EMTr e ECT em depressão maior não psicótica grave resistente. Este estudo apresenta muitas similaridades com o atual trabalho apresentado e, por sua importância, será descrito de forma detalhada.

Estes autores selecionaram 40 pacientes internados ou em regime ambulatorial. Os critérios de inclusão no estudo eram 1) diagnóstico de transtorno de humor unipolar de acordo com critérios do DSM-IV; 2) um escore de 18 ou mais na escala de depressão de Hamilton (17-itens); 3) não preencher critérios de exclusão estipulados no guia de segurança para EMT e EMTr (WASSERMAN, 1998); 4) idade superior a 18 anos; 5) que o transtorno do humor não fosse secundário a uma condição médica geral ou a abuso de substâncias. Pacientes com diagnósticos adicionais do eixo I, incluindo transtorno do humor com psicose foram excluídos do estudo.

Os pacientes foram avaliados no tempo basal, após duas semanas e no final com uma série de escalas de avaliação que incluíam a Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS), a Escala de Avaliação do Funcionamento Global (GAF), a Escala de Depressão global (GDR), o Index de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) e o Mini-exame do Estado Mental (MMSE). A adequação do tratamento antidepressivo foi avaliada com a Escala de Adequação do Tratamento de Michigan (MATS). Esta escala faz uma revisão de todos os tratamentos recebidos pelo paciente durante o episódio atual (doses e duração de

cada medicação). Um escore numérico é então derivado para cada tratamento, sendo que escores mais altos indicam ensaios mais completos. A última avaliação para o grupo com EMTr foi obtido após 20 tratamentos, enquanto para o grupo com ECT a avaliação final foi obtida quando o médico responsável pelo paciente julgasse que a remissão tinha sido atingida ou que nenhuma melhora seria esperada. Os pacientes foram randomizados para um dos dois tratamentos. As avaliações foram feitas por pesquisadores treinados, cegos para a modalidade de tratamento.

Durante o estudo, a única medicação permitida para ambos os grupos era lorazepam até 3 mg/dia.

O estimulador magnético utilizado foi um modelo Magstim Rapid, com uma bobina em figura de oito resfriada em gelo.

O limiar motor foi determinado com um eletromiógrafo.

Os tratamentos com EMTr foram administrados cinco vezes por semana por quatro semanas (total de 20 sessões) no CPFDE. O local de estimulação era a 5 cm anterior, num plano parassagital ao ponto de máxima estimulação do abductor breve do polegar. A bobina foi mantida a um ângulo de 45 graus da linha média e com o punho voltado para a parte de trás da cabeça. A estimulação foi feita com 10 Hz, 90% do limiar motor, por 6 segundos, 20 séries por dia, com um total de 1200 pulsos por dia. Ao longo do curso de EMTr os pacientes receberam 24000 pulsos magnéticos. Àqueles que não responderam à EMTr foi oferecida a possibilidade receber ECT.

A ECT foi realizada com uma máquina de pulso-breve Spectrum (MECTA Corp). No primeiro tratamento era feita a titulação do limiar convulsígeno e os tratamentos adicionais eram realizados com 2,5 vezes a carga do limiar. Todos os pacientes começaram com localização unilateral direita dos eletrodos que era trocada para bilateral se, após 6

aplicações, um decréscimo de pelo menos 30% na escala de Hamilton não fosse observado. Treze pacientes receberam ECT unilateral e sete receberam bilateral. As taxas de resposta entre pacientes tratados com ECT unilateral e bilateral não foram significativamente diferentes. O limiar convulsígeno nos respondedores a ECT ($77,5 \pm 60,2$ mC) foi similar aos não respondedores ($84,3 \pm 28,3$ mC). A carga elétrica média (excluindo o primeiro tratamento, quando foi feita a titulação) foi de $328,8 \pm 155,5$ mC nos respondedores e de $481,6 \pm 293,8$ nos não respondedores ($p = \text{N.S.}$). A duração média das convulsões foi de $32,4 \pm 7,8$ seg (motora) e $53,2 \pm 18,4$ seg (EEG) ($p = \text{N.S.}$). Os pacientes receberam uma média de $10,25 \pm 3,1$ aplicações de ECT (respondedores 9,6 e não respondedores 11,25) ($p = \text{N.S.}$). A duração média das convulsões não foi significativamente diferente entre respondedores e não respondedores. Os pacientes que mudaram de uni para bilateral receberam uma média de cinco tratamentos adicionais.

Neste estudo, a resposta ao tratamento foi definida utilizando dois parâmetros: um decréscimo de 50% ou mais ou um escore final de 10 ou menos na escala Hamilton, e um escore maior ou igual a 60 na escala de avaliação do funcionamento global.

A resposta global para ambos os grupos foi de 58% (23 de 40 responderam). Tal resposta é similar àquela relatada em estudos de populações tratadas com ECT (MCCALL E COL., 2000; SACKEIM E COL., 2000). Houve uma resposta semelhante em ambos os grupos (ECT: 12 responderam e oito não responderam; EMTr: 11 responderam e nove não responderam; chi-quadrado = 0,01, não significativo). Houve remissão (Hamilton menor ou igual a 8) em 30% para ambos os grupos. Não houve diferença entre os dois grupos em nenhuma das escalas aplicadas.

Os autores deste estudo relatam seis limitações do estudo:

- 1) O nível de energia de ECT utilizado foi apenas de 2,5 vezes o limiar convulsígeno;
- 2) O estudo foi randomizado e controlado, mas não houve grupo cego ou aplicação “simulada”. Assim, o efeito placebo deve ser considerado;
- 3) O método clínico utilizado para determinar a localização do CPFDL esquerdo, apesar de comum a todos os estudos publicados, não é ideal. Diferenças anatômicas entre pacientes podem criar efeitos de posicionamento que atrapalhem a resposta;
- 4) Os escores de BPRS e Avaliação do Funcionamento Global favoreceram os pacientes do grupo que recebeu EMTr;
- 5) O poder da estimulação utilizado neste estudo foi baseado na determinação do limiar motor em cada paciente. Estudos recentes sugerem que este método é inadequado, especialmente nas populações idosas (KOZEL E COL., 2000; MCCONELL E COL., 2001). A distância do escalpe até o córtex aumenta com a idade, especialmente no córtex frontal.
- 6) A amostra foi relativamente pequena. Por isso, o poder da estatística pode ter sido insuficiente.

As diferenças e semelhanças do estudo descrito e o realizado por nós serão discutidas posteriormente em detalhes.

3.6) Magnetoconvulsoterapia

3.6.1) Indução proposital de convulsões com EMT

A idéia de focalizar a estimulação para induzir uma convulsão não é nova. A tentativa de focalizar a ECT para melhorar sua eficácia e reduzir os efeitos colaterais foi originariamente proposta há mais de 55 anos (HEATH; NORMAN, 1946). Tentativas modernas de focalizar espacialmente a ECT, têm utilizado localizações variáveis dos eletrodos; ECT unilateral (SWARTZ, 1994) e bifrontal (BAILINE E COL., 2000). Contudo, a estimulação segue sendo muito pouco focal.

A utilização de EMTr com a finalidade de induzir convulsões surgiu pelo fato do crânio não oferecer resistência à passagem da onda magnética (LISANBY E COL., 2001a). Esta nova técnica vem sendo chamada de magneto-convulsoterapia (no original: magnetic seizure therapy, MST).

Os estudos preliminares com estimuladores comercialmente disponíveis falharam em induzir convulsões em animais anestesiados (LISANBY E COL., 1999, 2001a). Para compensar os efeitos anticonvulsivantes da anestesia, era necessário utilizar um aparelho modificado com uma carga máxima aumentada (60 Hz, 100% da capacidade máxima, 6,6 segundos de duração) (LISANBY E COL., 2001a).

A primeira convulsão induzida por magnetismo em animal anestesiado foi realizada em 1998 (LISANBY E COL., 1999, 2001a). Desde então, um total de 11 macacos receberam MST como parte dos estudos sobre os efeitos neurofisiológicos e neuroanatômicos do tratamento. O procedimento é realizado sob anestesia geral com

metohexital e succinilcolina. Convulsões tônico-clônicas semelhantes às induzidas por ECT, com duração de 6,5 a 37 segundos, foram induzidas com sucesso. O limiar convulsígeno magnético foi titulado através da administração de séries de duração crescente até que se obtivesse a generalização. Convulsões foram obtidas com parâmetros de 40 Hz, 90 a 100% da capacidade máxima do estimulador, administrados por 2 a 5 segundos. As sessões foram bem toleradas, não sendo observados efeitos adversos. Exame histológico cuidadoso do tecido cerebral de alguns animais não observou evidências de mudanças neuropatológicas.

3.6.2) Ensaios clínicos com magneto-convulsoterapia

O primeiro ser humano foi tratado com MST em 2000 em Bern na Suíça, como um estudo de caso (LISANBY E COL., 2001b). A paciente era uma mulher de 20 anos de idade, internada com uma depressão maior refratária às medicações que foi indicada para receber ECT. A MST foi administrada em uma sala de ECT com o mesmo regime anestésico utilizado para ECT. A MST foi aplicada três vezes por semana, de forma similar à ECT, com as seguintes modificações:

1. Protetores de ouvido, para evitar danos causados pelo ruído da bobina de estimulação.
2. Eletrodos de EEG foram modificados para prevenir o aquecimento causado pela EMTr.
3. Após a indução anestésica e do relaxamento muscular, a bobina foi colocada no escalpe e uma série única de estimulação magnética de alta intensidade foi administrada.

Com a estimulação de alta intensidade, a MST induziu convulsões tônico-clônicas semelhantes à ECT nas manifestações motoras, mas com uma diferença marcante da ECT na velocidade de recuperação pós-ictal da orientação (mais rápida com a MST) e na ausência de efeitos colaterais significativos. Após quatro aplicações de MST a paciente demonstrou uma queda de 50% nos seus escores de depressão. As aplicações foram bem toleradas, sendo relatada apenas uma cefaléia leve após uma das aplicações. Não houve queixas subjetivas de problemas de memória. O escore do mini exame do estado mental manteve-se em 30 ao longo do curso do tratamento, mas não foram realizados testes neuropsicológicos mais extensos. Após a quarta aplicação, a paciente continuou o tratamento com ECT, a fim de reduzir mais seus sintomas e prevenir uma recaída.

Depois deste estudo inicial, foi obtida uma aprovação do FDA e do IRB (Institutional Review Board) para a condução de um ensaio com MST nos EUA (LISANBY E COL., 2001c). A finalidade deste estudo era de comparar os efeitos cognitivos agudos da MST com a ECT. Dez pacientes com um episódio depressivo maior indicados para ECT foram incluídos neste ensaio cego, intra-sujeito, randomizado. Cada paciente recebeu uma série de terapia convulsiva na qual dois dos primeiros quatro tratamentos foi com MST e os restantes com ECT convencional. Avaliações neuropsicológicas cegas e escores de efeitos colaterais foram obtidos antes e depois de cada tratamento. Convulsões foram induzidas com sucesso com a MST em todos os pacientes. Em três casos o limiar da MST estava na carga máxima do estimulador.

Efeitos colaterais subjetivos foram significativamente menores com MST que com ECT. Os pacientes relataram menos dores musculares, menos queixas de déficits mnêmicos e menos cefaléia com MST que com ECT. Os pacientes também recuperaram mais

rapidamente a orientação após a MST. A performance em testes de atenção foi mais rápida e mais acurada após MST. Avaliação de memória e fluência verbal também favoreceu a MST.

A análise quantitativa de EEG durante e imediatamente após os tratamentos indicou que as convulsões induzidas por MST tinham uma expressão ictal menos robusta e menos marcante supressão pós-ictal que com ECT bilateral. Estas medidas têm sido tradicionalmente vistas como marcadores para a eficácia clínica da ECT (NOBLER E COL., 1993, KRYSTAL E COL., 1995, FOLKERTS, 1996). Ainda é incerta a importância disto para a eficácia da MST.

3.7) Perspectivas futuras

Os dois procedimentos considerados neste trabalho tiveram um desenvolvimento histórico bastante diferente, como pode ser visto nos capítulos dedicados a este tema. Apesar dos resultados iniciais animadores, mais estudos são necessários, uma vez que o primeiro trabalho publicado sobre EMT data de maio de 1985, e a ECT é um método consagrado há mais de 50 anos e que revitalizou-se com os trabalhos de Fink durante a década de 80 (MARCOLIN; DA COSTA, 1999).

Um campo ainda pouco explorado é a possibilidade do uso da EMT para indução de convulsões. As vantagens da convulsão magnética sobre a elétrica seriam a possibilidade de uma indução focal, a ausência de impedância do crânio e a possibilidade de proteger determinadas áreas do cérebro, limitando os efeitos colaterais comumente encontrados com a estimulação elétrica.

4) Estudo comparativo da eficácia antidepressiva entre ECT e EMTr

Este estudo foi realizado no Serviço de Tratamento Biológico do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa deste hospital (protocolo nº 542/01), e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), através do parecer nº 533/01 em 21 de junho de 2001 (protocolo nº 408/00).

4.1) Objetivos

O objetivo primário foi comparar a eficácia entre a Estimulação Magnética Transcraniana de repetição (EMTr) e a Eletroconvulsoterapia (ECT) para o tratamento de depressão unipolar refratária sem sintomas psicóticos.

O objetivo secundário foi comparar os efeitos cognitivos dos dois tratamentos.

4.2) Material e métodos

4.2.1) Critérios de inclusão e de exclusão

Foram incluídos pacientes com 18 a 65 anos de idade com diagnóstico de Depressão unipolar, segundo os critérios do DSM-IV, sem sintomas psicóticos, com um escore mínimo de 22 na escala Hamilton para Depressão (versão 17 itens), que foram encaminhados por seus médicos para realização de ECT após não terem tido resposta com ao menos duas medicações antidepressivas de classe distinta (em doses adequadas e por, pelo menos, quatro semanas de tratamento), estando em regime de internação ou ambulatorial.

Foram excluídos, de acordo com o guia de segurança para EMT e EMTr (WASSEERMAN, 1998), os pacientes com história de epilepsia, neurocirurgia (incluindo implante de cliques metálicos), trauma craniano com fratura ou seqüela neurológica e implante de marca-passo. Também foram excluídos pacientes com dependência química, quadros demenciais, depressão dupla (presença de distímia associada a quadro depressivo maior) e pacientes gestantes.

4.2.2) Procedimento

Foram selecionados 42 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão.

Foi feito contato com o médico responsável pelo encaminhamento propondo a possibilidade da participação do paciente no protocolo, pedindo o seu consentimento formal para isso. Nos casos em que o mesmo concordou, foi proposto para os pacientes (com o consentimento dos familiares) que aceitassem a possibilidade de receber EMTr, ao invés de ECT. Nos casos que o paciente não teve condições de decidir, o responsável legal o fez.

Após preenchimento do consentimento informado, foi aplicada a entrevista estruturada (SCID) para confirmação do diagnóstico de Depressão segundo o DSM-IV (FIRST E COL., 1995). Em seguida, foram colhidos os dados demográficos e os dados relacionadas com a doença (história familiar, duração, número de episódios anteriores, número de internações prévias, duração do episódio atual, tentativas de suicídio anteriores, medicações recebidas, história anterior de resposta à ECT).

Foi feita uma avaliação clínica geral e exame neurológico.

Os exames complementares iniciais realizados foram os mesmos padronizados pelo Serviço de ECT (Hemograma completo, Glicemia, Sódio, Potássio, Uréia e Creatinina séricos, Eletrocardiograma, Exame de Fundo de Olho e Tomografia Computadorizada de Crânio).

Os pacientes não utilizaram nenhum tipo de medicação antidepressiva, estabilizadora do humor ou antipsicótica durante o estudo. Pacientes que estavam fazendo uso de alguma destas medicações foram submetidos a um período de wash-out de uma semana (três para pacientes em uso de fluoxetina e duas semanas para pacientes em uso de

inibidores da MAO). Quando necessário para a segurança do paciente, o wash-out e, eventualmente, as próprias aplicações, foram feitos em regime de internação.

Benzodiazepínicos e medicações não psicotrópicas puderam ser utilizadas conforme a necessidade. Apesar de não se saber ao certo o grau de influência destas medicações nos efeitos da EMTr e apesar de serem medicações sabidamente anticonvulsivantes, a gravidade dos pacientes justificava o seu uso.

Dos 42 pacientes incluídos, três pacientes que foram randomizados para receber ECT não completaram sequer duas semanas de aplicação (receberam apenas 4 ou 5 aplicações e a ECT foi suspensa pelo médico responsável) e foram excluídos do estudo. Um dos três se recusou a continuar as aplicações de ECT. Não foi possível saber o que houve com os outros dois que apenas não retornaram. É possível que tenham tido uma melhora rápida, mas não foi realizada aplicação de nenhuma escala que confirmasse isso. Outros dois pacientes randomizados para receber ECT não compareceram para a realização das avaliações nos tempos 1 (após 2 semanas) e 2 (após 4 semanas) por motivos particulares e também foram excluídos do estudo. Por fim, duas pacientes randomizadas para receber EMTr foram excluídas. A primeira, ao iniciar a aplicação (recebeu uma única série de 10 Hz por 10 segundos), apresentou quadro de estupor dissociativo (que não havia sido diagnosticado antes) que durou cerca de cinco minutos, sem outras complicações. Após intensa avaliação clínica e neurológica o diagnóstico de Transtorno Dissociativo foi confirmado e a paciente foi excluída do estudo. Por fim, a segunda paciente recebeu cinco dias de aplicação e passou a apresentar quadro de hipomania. Ao ser interrogada novamente sobre a sua patologia, explicou que omitiu, durante a triagem, o fato de já ter tido episódios anteriores de mania e hipomania pois sabia que iria ser excluída do estudo (que só incluía

depressões unipolares) e desejava ansiosamente participar. Restaram, então, 35 pacientes (20 do grupo EMTr e 15 do grupo ECT).

Os pacientes foram avaliados em três momentos:

Tempo 0 (T0): 24 horas antes do início do tratamento;

Tempo 1 (T1): ao final da segunda semana;

Tempo 2 (T2): ao final da quarta semana.

As entrevistas foram realizadas por examinadores cegos para o tratamento recebido. Os pacientes foram instruídos a não revelar qual dos dois tratamentos estavam recebendo aos profissionais que faziam as avaliações.

As avaliações incluíram:

- 1) Escala para Depressão de Hamilton (HAMILTON, 1960);
- 2) Escala de Impressão Clínica Global (CGI) em suas três partes (gravidade, mudança e qualidade de vida);
- 3) Escala Visual Analógica para depressão
- 4) Avaliação cognitiva

A avaliação cognitiva foi realizada pela Unidade de Neuropsicologia do IPq-HC-FMUSP e teve como foco principal verificar as possíveis alterações mnésticas após o tratamento, que são as que mais freqüentemente surgem com a ECT. As possíveis alterações que a EMTr pode causar não estão estabelecidas. Por este motivo, foi realizada também uma avaliação intelectual, tanto para comparar o perfil dos dois grupos (na avaliação inicial), como para observar possíveis alterações ao longo do tratamento na capacidade de análise e abstração (avaliações seguintes).

Par avaliação do nível intelectual estimado foi utilizada a soma das notas ponderadas do subteste “vocabulário”, da escala verbal e do subteste “cubos”, da escala de execução do WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, WECHSLER, 1981; versão brasileira de BRANDÃO, 1987).

O subteste “vocabulário” é uma prova composta de 35 palavras apresentadas em ordem crescente de dificuldade que devem ser definidas pelo sujeito. Tem como objetivo avaliar a capacidade de definição de vocábulos e de abstração verbal. É uma medida de inteligência geral (fator g) e sofre grande influência da educação e do meio ambiente onde o sujeito vive.

O subteste “cubos” é uma prova composta de 10 desenhos que o sujeito deve reproduzir com o auxílio de cubos. Mede a capacidade de percepção, análise e síntese, e a capacidade de reproduzir os desenhos por ação motora. Também se constitui em uma medida de inteligência geral (fator g).

Para avaliação mnésica foram utilizados os seguintes instrumentos:

1) “Repetição de dígitos” da Escala Wechsler de memória revisada (WECHSLER, 1987). Este tem como objetivo verificar a memória operacional (“working memory”). O “span” atencional é uma função frontal, sendo este teste destinado a avaliar os possíveis efeitos da EMTr no córtex pré-frontal. É dividido em duas partes: a) são lidas sete séries de números em aumento progressivo, a partir de dois dígitos, com duas tentativas cada; o sujeito deve repetir na mesma ordem após uma única apresentação; b) são apresentadas seis séries de números em aumento progressivo, a partir de dois dígitos, com duas tentativas cada; o sujeito deve repetir na ordem inversa após uma única apresentação. São computadas as tentativas repetidas corretamente. Os escores atingidos são apresentados como “dígitos diretos”, “dígitos indiretos” e “números” (este é a soma dos dois anteriores).

2) Teste de Memória Comportamental de Rivermead (WILSON E COL., 1991). Este teste avalia as habilidades mnésicas requeridas em tarefas semelhantes às da vida cotidiana, tais como memorização de nomes, faces, recados, orientação têmporo-espacial, caminhos, etc. Os resultados são obtidos através do Escore de Perfil Padronizado e do Escore de Triagem.

Foi levado em consideração que os resultados poderiam estar alterados devido ao Transtorno Depressivo, exigindo cuidado na interpretação dos resultados (LEZAK, 1995).

A ECT teve duração de até 4 semanas (ou menor, caso tenha havido melhora clínica). Nos casos em que o paciente necessitou de mais aplicações (a critério do médico responsável) estas foram continuadas, já fora do protocolo.

A EMTr teve duração de 4 semanas. Nos casos em que, após duas semanas não houve nenhuma melhora clínica ou, pelo contrário, houve agravamento do quadro, o paciente em questão iniciou o uso de ECT, sendo contabilizado como não respondedor à EMTr.

O tratamento a ser seguido após as semanas de protocolo foi definido pelo médico de cada paciente e não consistiu de EMTr por não haver nenhum protocolo, em andamento, no Serviço para manutenção com EMTr.

4.2.3) Aparelhos utilizados e técnica aplicada

4.2.3.1) Metodologia da ECT

A eletroconvulsoterapia foi administrada seguindo os padrões aprovados no Serviço que seguem as diretrizes da Associação Americana de Psiquiatria.

Todos os pacientes assinaram consentimento específico para realização de ECT padronizado no Serviço, após explicação detalhada do procedimento (além do consentimento para participação no protocolo).

Todos os pacientes estavam em jejum no dia da administração da ECT.

O aparelho utilizado foi uma máquina de pulso-breve MECTA, modelo SPECTRUM 5000Q® (MECTA Corporation, Lake Oswego, OR), modelo britânico. Esta máquina segue padrões britânicos e é capaz de prover o dobro da carga dos aparelhos utilizados nos EUA (1152 miliCoulombs versus 582 miliCoulombs). Desta forma, é possível utilizar cargas acima das utilizadas em estudos realizados nos EUA.

Todos os pacientes receberam oxigenação a 100% durante o procedimento.

A indução anestésica foi feita com etomidato (1,0-1,5 mg/Kg EV) e o relaxamento muscular com succinilcolina (0,5-1,25 mg/Kg EV). O methohexital, que é a medicação anestésica mais utilizada no exterior para ECT, não é comercializada no Brasil, sendo o etomidato a medicação padronizada no Serviço para indução anestésica em ECT. Os pacientes receberam também atropina (0,4-1,0 mg EV) como também está padronizado no Serviço de ECT do IPq-HC-FMUSP.

Na primeira aplicação foi calculado o limiar convulsígeno individual de acordo com o método da titulação da carga (BEYER E COL., 1998). Os tratamentos posteriores foram feitos com entre 3,5 e 6 vezes a carga do limiar convulsígeno, iniciando-se sempre com localização unilateral direita (posição de d'Elia), que foi modificada para bilateral apenas nos casos em que não houve nenhuma resposta clínica após 2 ou 3 semanas de tratamento (nestes casos a carga recebida foi diminuída para 1,5 vezes o limiar convulsígeno). As aplicações foram realizadas três vezes por semana (às segundas, quartas e sextas).

A duração da convulsão foi monitorizada através da convulsão motora e pelo traçado eletroencefalográfico. A carga foi aumentada em 10 a 20% sempre que a duração da crise se tornava inferior a 25 segundos no EEG.

4.2.3.2) Metodologia da EMTr

Uma equipe de psiquiatras treinados realizou as aplicações de EMTr. Foi utilizado um estimulador magnético de alta velocidade Dantec Magpro® (Medtronic), com uma bobina de estimulação do tipo “borboleta” (70 mm) que era resfriada através de um ar condicionado. Os pacientes se sentavam em uma cadeira confortável (do tipo cadeira de dentista), e utilizavam uma touca para demarcação da localização do estímulo e protetores auriculares.

O limiar motor de cada paciente foi determinado através dos métodos descritos por Rossini e Rossi (ROSSINI; ROSSI, 1998). Estímulos simples, supra-liminares foram administrados sobre o córtex motor esquerdo para determinar a área para estimulação

do músculo abductor breve do polegar (região com resposta de potencial motor evocado mais intensa, medida através de eletromiógrafo). A carga da máquina era, então, diminuída em 2% cada vez, até que fossem observadas defleções de 50 μ V em 5 de 10 estimulações, sendo a intensidade correspondente considerada o limiar motor. Foram utilizados eletrodos de superfície sobre o abductor breve do polegar e as primeiras áreas inter-ósseas. As respostas eletromiográficas foram medidas com um eletromiógrafo Dantec (Medtronic). Os potenciais motores evocados foram registrados e guardados para análise posterior em um banco de dados utilizando o programa Keypoint.

As aplicações foram administradas cinco vezes por semana por quatro semanas (total de 20 aplicações de EMTr) sobre o córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo. Este local de estimulação se localiza, em um plano parassagital, 5 cm anteriormente ao local de máxima estimulação do abductor breve do polegar (GEORGE E COL., 1997a). A bobina de estimulação era segurada manualmente, encostada no escalpe, em um ângulo de 45 graus da linha média e apontada para a região anterior do crânio. A estimulação foi feita com frequência de 10 Hz, a 100% do limiar motor, com um total de 2.500 pulsos por dia (25 séries de 10 segundos, com 20 segundos de intervalo entre as séries). Os pacientes receberam um total de 50.000 pulsos ao longo do curso do tratamento. Aos pacientes que não responderam foi oferecida a possibilidade de receber ECT, após finalizarem o protocolo.

Os parâmetros utilizados são sumarizados a seguir:

Intensidade: 100% do limiar motor
Frequência: 10 Hz
Duração da série: 10 segundos
Intervalo entre as séries: 20 segundos
Número de séries por sessão: 25
Número de sessões: 20
Local de aplicação: região dorso-lateral do córtex pré-frontal esquerdo

4.2.4) Metodologia estatística

As análises estatísticas foram realizadas por uma estaticista profissional que trabalha com a equipe.

Os pacientes foram randomizados para receber ECT ou EMTr de acordo com uma lista gerada por computador. As variáveis primárias foram a resposta clínica (através das variações nos escores da escala Hamilton) e os efeitos colaterais cognitivos. Outras variáveis estudadas incluíram a visão subjetiva de melhora do paciente medida pela Escala Visual Analógica e a Impressão Clínica Global (de gravidade, de melhora e de qualidade de vida).

Resposta clínica foi definida como um decréscimo maior ou igual a 50% no escore da escala de Hamilton do T0 (basal) para o T2 (após 4 semanas). Remissão foi definida como um escore menor ou igual a 7 na Hamilton no T2. A taxa de resposta foi analisada através do χ^2 . A taxa de remissão foi analisada através do teste exato de Fisher, enquanto que as variações nos escores das escalas foram avaliadas utilizando-se medidas repetidas de análise de variância. Os testes de avaliação cognitiva foram analisados através de medidas repetidas de análise de variância ou através do teste de Friedman (teste não-paramétrico), quando as variâncias (desvio-padrão elevado ao quadrado) não foram homogêneas nos grupos estudados. Análises estatísticas adicionais incluíram comparações no T0 (baseline), entre ambos os grupos, das variáveis demográficas e das variáveis relacionadas com a doença, através de testes t bicaudais para variáveis contínuas e testes χ^2 para variáveis não paramétricas.

A hipótese de nulidade principal era a ausência de diferença na eficácia e ausência de diferença de efeitos colaterais entre os dois grupos.

Como os estudos neste campo ainda são preliminares, não foi possível calcular o tamanho da amostra para obter um poder mínimo de 80% (COHEN; COHEN, 1975). Com base em resultados de outro grupo (GRUNHAUS E COLS., 2003) as análises univariadas, bicaudais, com medidas repetidas da análise de variância teriam um poder de apenas 5% com uma amostra de 20 pacientes por grupo. Segundo este estudo, uma amostra superior a 5000 pacientes seria necessária para demonstrar as diferenças entre os grupos, o que é muito difícil de ser realizado em um protocolo com tempo limitado.

4.3) Resultados

4.3.1) Variáveis demográficas

A amostra foi constituída na sua maioria por pacientes do sexo masculino (54,3%), de cor branca (85,7%), com idade variando de 25 a 65 anos (média=43,6, DP=10,5). A maioria dos pacientes era casada (60,0%) e o nível de escolaridade predominante era o ensino médio (54,3%). Trinta e três pacientes (94,3%) eram procedentes do estado de São Paulo. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em relação às variáveis demográficas (Tabela 4.1).

TABELA 4.1 – NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES SEGUNDO VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS E GRUPO DE ESTUDO

| Variável | Grupo | | p* |
|----------------|-----------|------------|-------|
| | ECT | EMTr | |
| Sexo | | | |
| Masculino | 8 (53,3) | 8 (40,0) | 0,433 |
| Feminino | 7 (46,7) | 12 (60,0) | |
| Cor | | | |
| Branca | 12 (80,0) | 18 (90,0) | 0,631 |
| Negra | 3 (20,0) | 2 (10,0) | |
| Escolaridade | | | |
| Fundamental | 1 (6,6) | 2 (10,0) | 0,443 |
| Médio | 10 (66,7) | 9 (45,0) | |
| Superior | 4 (26,7) | 9 (45,0) | |
| Estado civil | | | |
| Solteiro (a) | 2 (13,3) | 10 (50,0) | 0,076 |
| Casado (a) | 12 (80,0) | 9 (45,0) | |
| Viúvo (a) | 1 (6,7) | 1 (5,0) | |
| Procedência | | | |
| São Paulo | 19 (86,4) | 24 (100,0) | 0,101 |
| Outras cidades | 3 (13,6) | 0 (0,0) | |

*nível de significância estatística segundo o teste de associação do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando aplicável (pelo menos uma frequência esperada < 5).

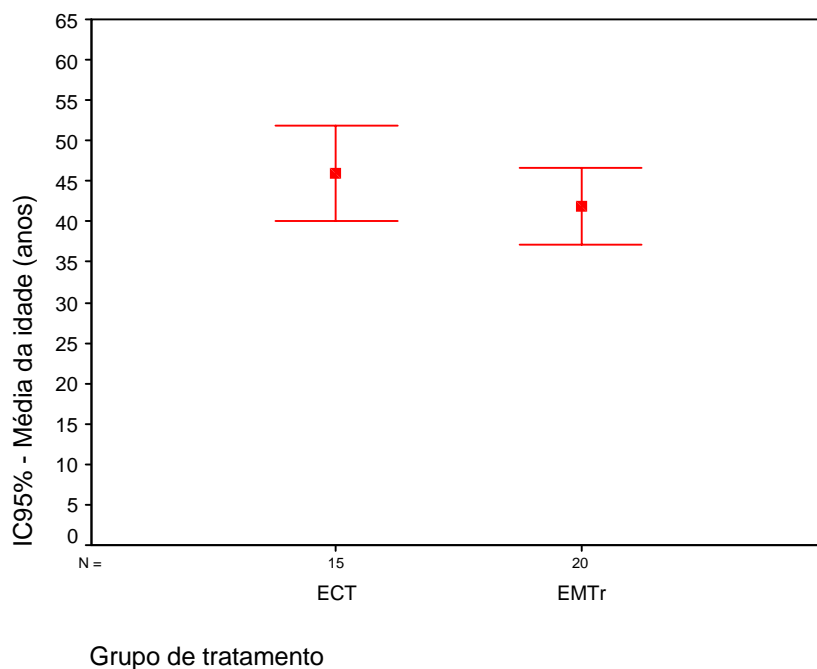
A idade dos pacientes é apresentada na Tabela 4.2. No Gráfico 4.1 podem ser observados os intervalos de confiança de 95%.

TABELA 4.2 – MÉDIAS E RESPECTIVOS DESVIOS PADRÃO DA IDADE DOS PACIENTES, SEGUNDO O GRUPO DE ESTUDO

| Variável | Grupo | | p* |
|--------------|-------------|-------------|-------|
| | ECT | EMTr | |
| Idade (anos) | 46,0 (10,6) | 41,8 (10,2) | 0,252 |

* nível de significância estatística segundo o teste t de Student

GRÁFICO 4.1 – MÉDIA E INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95% DA VARIÁVEL IDADE (ANOS)



4.3.2) Variáveis relacionadas com a doença

O tempo de doença dos pacientes variou de 8 a 228 meses (média=107,7, DP=57,8). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as médias do tempo de doença nos dois diferentes grupos ($p=0,882$). A maioria dos pacientes não apresentava história familiar de depressão (62,2%), porém não se observou associação estatisticamente significativa entre esta variável e o grupo de estudo ($p=0,467$). Nenhum paciente apresentava sintomas atípicos. Apenas dois pacientes em cada grupo apresentavam ideação suicida, sem planejamento. Um único paciente (do grupo ECT) tinha história de três tentativas anteriores de suicídio. A duração aproximada do episódio atual variou de 7 a 24 meses (média=11,1 meses, DP=4,3 meses). O número de episódios anteriores variou de 2 a 6 (mediana=3) e 26 pacientes não tinham sido internados previamente (74,3%), não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Tabelas 4.3 e 4.4). Dois pacientes do grupo EMTr haviam feito ECT há mais de cinco anos, com pouca melhora na época (segundo informação dos próprios pacientes).

TABELA 4.3 – MÉDIAS E RESPECTIVOS DESVIOS PADRÃO DAS VARIÁVEIS
RELACIONADAS COM A DOENÇA, SEGUNDO O GRUPO DE ESTUDO

| Variável | Grupo | | p* |
|--|--------------|--------------|-------|
| | ECT | EMTr | |
| Duração da doença (meses) | 103,6 (73,4) | 110,7 (44,6) | 0,882 |
| Nº de episódios anteriores | 2,9 (0,9) | 3,6 (1,2) | 0,099 |
| Nº de internações prévias | 0,9 (1,4) | 0,1 (0,3) | 0,055 |
| Duração aproximada do episódio atual (meses) | 10,5 (3,0) | 11,5 (5,1) | 0,987 |

* nível de significância estatística segundo o teste de Mann-Whitney

TABELA 4.4 – NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES SEGUNDO HISTÓRIA FAMILIAR DE DEPRESSÃO E GRUPO DE ESTUDO

| Variável | Grupo | | p* |
|----------------------------------|-----------|-----------|-------|
| | ECT | EMTr | |
| História familiar de depressão** | | | |
| Não | 10 (76,9) | 12 (63,2) | 0,467 |
| Sim | 3 (23,1) | 7 (36,8) | |

* nível de significância estatística segundo o teste de associação do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando aplicável.

** excluídos 3 pacientes cujas informações não foram obtidas.

4.3.3) Avaliação da depressão

4.3.3.1) Escala de Hamilton

A porcentagem de diminuição dos escores na Escala de Hamilton foi de 42,2 % para o grupo EMTr e de 42,3% para o grupo ECT.

Não houve diferença estatisticamente significativa nos escores da escala de Hamilton entre os grupos nos três tempos avaliados ($p=0,495$).

Como pode ser observado na Tabela 4.5, foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre as avaliações para ambos os grupos entre T0 (basal) e T2 (após 4 semanas) ($p<0,001$). Uma diferença menor, mas significativa ($p<0,01$) foi encontrada entre T0 (basal) e T1 (após 2 semanas), em ambos os grupos, demonstrando queda do escore já no final da segunda semana de tratamento. Comparando-se T1 e T2 não foi encontrada diferença significativa em nenhum dos grupos (para o grupo ECT $p = 0,071$; para o grupo EMTr $p = 0,059$).

Não foi observada interação estatisticamente significativa entre avaliação e grupo ($p=0,949$), demonstrando uma redução uniforme dos escores em ambos os grupos (Tabela 4.5).

TABELA 4.5 –ESCORES DA ESCALA DE HAMILTON (MÉDIA E DP) NAS SEMANAS BASAL, 2
E 4, SEGUNDO O GRUPO DE TRATAMENTO

| Grupo | Avaliações | | | p* |
|-------|----------------------|--------------------|--------------------|--|
| | T0 (basal) | T1 (semana 2) | T2 (semana 4) | |
| ECT | 32,1 (5,0) | 24,5 (10,2) | 18,5 (10,9) | T0≠T1 (p=0,011) T0≠T2 (p<0,001) T1=T2 (p=0,071) |
| EMTr | 30,1 (4,7) | 22,8 (7,5) | 17,4 (9,9) | T0≠T1 (p=0,003) T0≠T2 (p<0,001) T1=T2 (p=0,059) |
| | G1=G2** (p=0,926) | G1=G2 (p=0,956) | G1=G2 (p=0,995) | |

* nível de significância estatística do teste de Tukey-HSD

** G1 = grupo 1 (ECT); G2 = grupo 2 (EMTr)

4.3.3.2) Escala Visual Analógica

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à Escala Visual Analógica nos três tempos avaliados ($p=0,388$).

Na Tabela 4.6 pode ser observada uma diferença estatisticamente significativa entre as avaliações em ambos os grupos entre T0 e T2 ($p<0,001$). Também em ambos os grupos não houve diferença entre as avaliações em T1 e T2. Pode ser observado que o grupo ECT não apresentou diferença entre T0 e T1 ($p=0,137$), enquanto que o grupo EMTr demonstrou certa diferença ($p=0,045$). Não foi observada interação estatisticamente significativa entre avaliação e grupo ($p=0,942$).

TABELA 4.6 – ESCORES DA ESCALA VISUAL ANALÓGICA (MÉDIAS E DP) NAS SEMANAS BASAL, 2 E 4, SEGUNDO O GRUPO DE TRATAMENTO

| Grupo | Avaliações | | | p* |
|-------|--------------------------|------------------------|------------------------|--|
| | T0 (basal) | T1 (semana 2) | T2 (semana 4) | |
| ECT | 8,6 (0,8) | 7,2 (2,0) | 5,9 (2,8) | T0=T1 ($p=0,137$) T0≠T2 ($p<0,001$) T1=T2 ($p=0,137$) |
| EMTr | 8,0 (0,9) | 6,6 (2,1) | 5,5 (2,6) | T0≠T1 ($p=0,045$) T0≠T2 ($p<0,001$) T1=T2 ($p=0,128$) |
| | G1=G2** ($p=0,860$) | G1=G2 ($p=0,866$) | G1=G2 ($p=0,979$) | |

* nível de significância estatística do teste de Tukey-HSD

** G1 = grupo 1 (ECT); G2 = grupo 2 (EMTr)

4.3.3.3) Impressão Clínica Global (CGI)

4.3.3.3.1) CGI de gravidade

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos com relação à CGI de gravidade nos três tempos avaliados ($p=0,432$).

Como pode ser visto na Tabela 4.7, foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre as avaliações, em ambos os grupos, entre T0 e T2 ($p<0,001$), mas não entre T0 e T1 ou entre T1 e T2. Não foi observada interação estatisticamente significativa entre avaliação e grupo ($p=0,672$).

TABELA 4.7 – CGI DE GRAVIDADE (MÉDIAS E DP) NAS SEMANAS BASAL, 2 E 4, SEGUNDO O GRUPO DE TRATAMENTO

| Grupo | Avaliações | | | p* |
|-------|--------------------------|------------------------|------------------------|--|
| | T0 (basal) | T1 (semana 2) | T2 (semana 4) | |
| ECT | 4,7 (0,8) | 4,0 (1,0) | 3,2 (1,5) | T0=T1 ($p=0,139$) T0≠T2 ($p<0,001$) T1=T2 ($p=0,083$) |
| EMTr | 4,3 (0,8) | 3,7 (1,1) | 3,1 (1,3) | T0=T1 ($p=0,122$) T0≠T2 ($p<0,001$) T1=T2 ($p=0,268$) |
| | G1=G2** ($p=0,729$) | G1=G2 ($p=0,882$) | G1=G2 ($p=0,999$) | |

* nível de significância estatística do teste de Tukey-HSD

** G1 = grupo 1 (ECT); G2 = grupo 2 (EMTr)

4.3.3.3.2) CGI melhora global

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à CGI de melhora global ($p=0,893$). Foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre as avaliações ($p=0,002$). Não foi observada interação estatisticamente significativa entre avaliação e grupo ($p=0,498$) (Tabela 4.8).

TABELA 4.8 – CGI DE MELHORA GLOBAL (MÉDIAS E DP) NAS SEMANAS 2 E 4, SEGUNDO O

| Grupo | GRUPO DE TRATAMENTO | | p* |
|-------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| | Avaliações | | |
| | T1 (semana 2) | T2 (semana 4) | |
| ECT | 3,3 (0,9) | 2,8 (1,1) | T1=T2 ($p=0,059$) |
| EMTr | 3,2 (0,8) | 2,8 (0,9) | T1=T2 ($p=0,210$) |
| | G1=G2** ($p=0,895$) | G1=G2 ($p=0,993$) | |

* nível de significância estatística do teste de Tukey-HSD

** G1 = grupo 1 (ECT); G2 = grupo 2 (EMTr)

4.3.3.3.3) CGI qualidade de vida

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à CGI de qualidade de vida ($p=0,893$). Foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre as avaliações ($p=0,002$). Não foi observada interação estatisticamente significativa entre avaliação e grupo ($p=0,498$) (Tabela 4.9).

TABELA 4.9 – CGI DE QUALIDADE DE VIDA (MÉDIAS E DP) NAS SEMANAS 2 E 4,

| SEGUNDO O GRUPO DE TRATAMENTO | | | |
|-------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| Avaliações | | | |
| Grupo | T1 (semana 2) | T2 (semana 4) | p* |
| ECT | 3,3 (0,9) | 2,8 (1,1) | T1=T2 ($p=0,059$) |
| EMTr | 3,2 (0,8) | 2,8 (0,9) | T1=T2 ($p=0,210$) |
| | G1=G2** ($p=0,895$) | G1=G2 ($p=0,993$) | |

* nível de significância estatística do teste de Tukey-HSD

** G1 = grupo 1 (ECT); G2 = grupo 2 (EMTr)

4.3.3.4) Resposta clínica

Foi encontrada resposta clínica (redução em 50% no escore da Hamilton) em 40% (n=6) dos pacientes que receberam ECT e em 50% (n=10) dos pacientes que receberam EMTr. Não houve associação estatisticamente significativa entre a resposta clínica e o grupo de estudo (p=0,557) (Tabela 4.10).

TABELA 4.10 – NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES SEGUNDO RESPOSTA CLÍNICA E GRUPO DE ESTUDO

| Variável | Resposta clínica n (%) | | p |
|---------------------|------------------------|-----------|--------|
| | Não | Sim | |
| Grupo de tratamento | | | |
| ECT | 9 (60,0) | 6 (40,0) | 0,557* |
| EMTr | 10 (50,0) | 10 (50,0) | |
| Total | 19 (54,3) | 16 (45,7) | |

* nível de significância estatística segundo o teste de associação do qui-quadrado.

4.3.3.5) Remissão

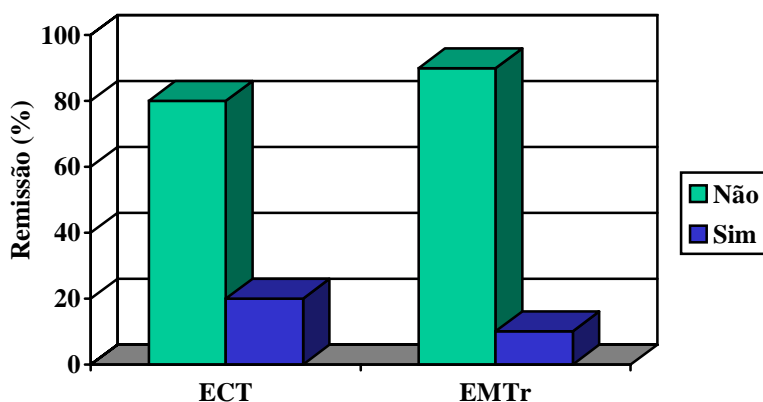
Foi encontrada remissão (score ≤ 7 na escala de Hamilton) em 20% (n=3) dos pacientes que receberam ECT e em 10% (n=2) dos pacientes que receberam EMTr. Não houve associação estatisticamente significativa entre a remissão e o grupo de estudo (p=0,631) (Tabela 4.11 e Gráfico 4.2).

TABELA 4.11 – NÚMERO DE PORCENTAGEM DE PACIENTES SEGUNDO REMISSÃO E GRUPO DE ESTUDO

| Variável | Remissão n (%) | | p |
|---------------------|----------------|----------|--------|
| | Não | Sim | |
| Grupo de tratamento | | | |
| ECT | 12 (80,0) | 3 (20,0) | 0,631* |
| EMTr | 18 (90,0) | 2 (10,0) | |
| Total | 30 (85,7) | 5 (14,3) | |

* nível de significância estatística segundo o teste exato de Fisher.

GRÁFICO 4.2 – Porcentagem de pacientes segundo ocorrência de remissão e grupo de estudo



4.3.4) Análise do grupo ECT

Dentre os pacientes que receberam ECT, 13 tiveram localização unilateral direita e dois localização bilateral dos eletrodos de aplicação. Cinco pacientes continuaram a receber aplicações de ECT após o encerramento do protocolo. Estes dados estão sumarizados na Tabela 4.12.

TABELA 4.12 – NÚMERO E PORCENTAGEM DE PACIENTES SEGUNDO LOCALIZAÇÃO DO ELETRODO E CONTINUIDADE DAS APLICAÇÕES

| Variável | Categoria | n | % |
|-----------------------------|------------|----|------|
| Localização do eletrodo | Unilateral | 13 | 86,7 |
| | Bilateral | 2 | 13,3 |
| Continuidade das aplicações | Não | 10 | 66,7 |
| | Sim | 5 | 33,3 |

O limiar convulsígeno médio dos pacientes foi de 93,9 mC (DP=125,2). A carga elétrica média recebida foi de 422 mC (DP=361,3), incluindo a primeira aplicação. A carga elétrica média no último tratamento foi de 524,4 mC (DP=440). A duração média da convulsão motora foi de 51,9 segundos (DP=18,4) e a duração média da convulsão no EEG foi de 55,4 segundos (DP=29,2). Os pacientes receberam, em média, 10 aplicações (DP=1,5). Estes dados são apresentados com detalhes na Tabela 4.13.

TABELA 4.13 – ESTATÍSTICA DESCRITIVA DAS VARIÁVEIS RELACIONADAS À ECT

| Variável | n | Mínimo | Máximo | Média | Desvio padrão | Mediana |
|--|----|--------|---------|-------|---------------|---------|
| Limiar convulsígeno (mC) | 15 | 5,6 | 432,0 | 93,9 | 125,2 | 48,0 |
| Carga elétrica média (mC) | 15 | 12,0 | 1.045,3 | 422,8 | 361,3 | 392,9 |
| Carga elétrica no último tratamento (mC) | 15 | 5,6 | 1.152,0 | 524,4 | 440,0 | 576,0 |
| Duração média da convulsão motora | 15 | 29,6 | 93,7 | 51,9 | 18,4 | 47,1 |
| Duração média da convulsão no EEG | 15 | 30,0 | 112,8 | 55,4 | 29,2 | 56,2 |
| Número de aplicações | 15 | 8,0 | 13,0 | 10,0 | 1,5 | 10,0 |

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as médias de limiar convulsígeno, carga elétrica média, carga elétrica no último tratamento, duração média da convulsão motora, duração média da convulsão no EEG e número de aplicações, segundo a ocorrência de resposta clínica ou remissão entre os pacientes do grupo ECT (Tabela 4.14).

TABELA 4.14 – VARIÁVEIS RELACIONADAS À ECT (MÉDIAS E DP) SEGUNDO A OCORRÊNCIA DE RESPOSTA CLÍNICA NOS PACIENTES DO GRUPO ECT

| Variável | Resposta | | p* |
|-------------------------------------|---------------|---------------|-------|
| | Não | Sim | |
| Limiar convulsígeno (mC) | 130,1 (152,4) | 39,7 (28,2) | 0,328 |
| Carga elétrica média (mC) | 464,5 (381,6) | 360,4 (353,2) | 0,529 |
| Carga elétrica no último tratamento | 599,4 (446,3) | 411,9 (445,0) | 0,388 |
| Duração média da convulsão motora | 53,2 (21,6) | 50,0 (13,9) | 0,864 |
| Duração média da convulsão no EEG | 102,5 (134,0) | 52,2 (11,7) | 0,607 |
| Número de aplicações | 9,3 (0,9) | 11,0 (1,8) | 0,066 |

* nível de significância estatística segundo o teste de Mann-Whitney

4.3.5) Avaliação cognitiva

4.3.5.1) Avaliação do nível intelectual

4.3.5.1.1) Vocabulário total (WAIS-R)

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,873$) nos tempos avaliados (Tabela 4.15).

TABELA 4.15 – VOCABULÁRIO TOTAL (MÉDIAS E DP), NAS SEMANAS BASAL, 2 E 4, SEGUNDO O GRUPO DE TRATAMENTO

| Grupo | Avaliações | | |
|-------|-------------|-------------|-------------|
| | Basal | Semana 2 | Semana 4 |
| ECT | 38,2 (20,2) | 35,3 (21,2) | 37,0 (25,3) |
| EMTr | 37,5 (13,8) | 42,3 (12,3) | 42,4 (12,4) |

Teste de Friedman ($p=0,873$)

4.3.5.1.2) Cubos total (WAIS-R)

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,701$). Não foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre as avaliações ($p=0,097$).

Não foi observada interação estatisticamente significativa entre avaliação e grupo ($p=0,574$) (Tabela 4.16).

TABELA 4.16 – CUBOS TOTAL (MÉDIAS E DP) NAS SEMANAS BASAL, 2 E 4, SEGUNDO O GRUPO DE TRATAMENTO

| Grupo | Avaliações | | |
|-------|-------------|-------------|-------------|
| | Basal | Semana 2 | Semana 4 |
| ECT | 21,2 (14,9) | 20,8 (13,0) | 22,8 (17,9) |
| EMTr | 22,6 (13,5) | 22,1 (12,4) | 27,5 (13,5) |

p=NS

4.3.5.1.3) QI estimado

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,306$) nos tempos avaliados (Tabela 4.17).

TABELA 4.17 – QI ESTIMADO (MÉDIAS E DP) NAS SEMANAS BASAL, 2 E 4, SEGUNDO O GRUPO DE TRATAMENTO

| Grupo | Avaliações | | |
|-------|-------------|----------------|----------------|
| | T0 (basal) | T1 (2 semanas) | T2 (4 semanas) |
| ECT | 91,5 (18,9) | 74,8 (32,8) | 91,3 (27,3) |
| EMTr | 91,7 (15,6) | 94,1 (13,5) | 96,1 (13,0) |

Teste de Friedman ($p=0,306$)

4.3.5.2) Avaliação da memória

4.3.5.2.1) Dígitos diretos

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,338$). Não foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre as avaliações ($p=0,186$). Não foi observada interação estatisticamente significativa entre avaliação e grupo ($p=0,325$) (Tabela 4.18).

TABELA 4.18 – DÍGITOS DIRETOS (MÉDIAS E DP) NOS T, NAS SEMANAS BASAL, 2 E 4, SEGUNDO O GRUPO DE TRATAMENTO

| Grupo | Avaliações | | |
|-------|------------|----------------|----------------|
| | T0 (basal) | T1 (2 semanas) | T2 (4 semanas) |
| ECT | 7,7 (3,6) | 8,5 (4,6) | 6,5 (3,2) |
| EMTr | 6,3 (2,3) | 6,3 (2,6) | 6,1 (3,2) |

p=NS

4.3.5.2.2) Dígitos indiretos

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,849$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as avaliações ($p=0,875$). Não foi observada interação estatisticamente significativa entre avaliação e grupo ($p=0,196$) (Tabela 4.19).

TABELA 4.19 – DÍGITOS INDIRETOS (MÉDIAS E DP) NAS SEMANAS BASAL, 2 E 4, SEGUNDO O GRUPO DE TRATAMENTO

| Grupo | Avaliações | | |
|-------|------------|----------------|----------------|
| | T0 (basal) | T1 (2 semanas) | T2 (4 semanas) |
| ECT | 5,5 (3,9) | 4,5 (2,9) | 4,7 (4,2) |
| EMTr | 4,8 (2,2) | 5,3 (3,1) | 5,3 (3,0) |

P=NS

4.3.5.2.3) Números

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,749$). Não foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre as avaliações ($p=0,608$). Não foi observada interação estatisticamente significativa entre avaliação e grupo ($p=0,456$) (Tabela 4.20).

TABELA 4.20 – NÚMEROS WAIS (MÉDIAS E DP) NAS SEMANAS BASAL, 2 E 4, SEGUNDO O GRUPO DE TRATAMENTO

| Grupo | Avaliações | | |
|-------|------------|------------|------------|
| | Basal | Semana 2 | Semana 4 |
| ECT | 13,2 (7,4) | 13,0 (7,3) | 11,2 (7,0) |

| | | | |
|------|------------|------------|------------|
| EMTr | 11,4 (4,1) | 11,6 (5,9) | 11,7 (6,0) |
|------|------------|------------|------------|

p=NS

4.3.5.2.4) Rivermead Perfil

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,721$) nos tempos avaliados (Tabela 4.21).

TABELA 4.21 – RIVERMEAD PERFIL (MÉDIAS E DP) NAS SEMANAS BASAL, 2 E 4, SEGUNDO O GRUPO DE TRATAMENTO

| Grupo | Avaliações | | |
|-------|------------|------------|------------|
| | Basal | Semana 2 | Semana 4 |
| ECT | 14,2 (3,6) | 11,0 (6,9) | 12,5 (9,7) |
| EMTr | 16,4 (5,5) | 17,9 (4,6) | 17,3 (4,4) |

Teste de Friedman ($p=0,721$)

4.3.5.2.5) Rivermead Triagem

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,857$) nos tempos avaliados (Tabela 4.22).

TABELA 4.22 – RIVERMEAD TRIAGEM (MÉDIAS E DP) NAS SEMANAS BASAL, 2 E 4, SEGUNDO O GRUPO DE TRATAMENTO

| Grupo | Avaliações | | |
|-------|------------|-----------|-----------|
| | Basal | Semana 2 | Semana 4 |
| ECT | 7,2 (1,3) | 4,3 (3,3) | 5,3 (4,7) |
| EMTr | 7,5 (2,8) | 8,3 (2,0) | 7,9 (2,1) |

Teste de Friedman ($p=0,857$)

4.3.6) Efeitos colaterais

Apenas dois pacientes (1%) do grupo EMTr queixaram-se de cefaléia leve, que melhorou com analgésicos comuns. Três pacientes (20 %) do grupo ECT também relataram cefaléia leve, e três pacientes (20%) queixaram-se de náuseas. Não houve outras queixas relacionadas ao tratamento.

4.4) Discussão

4.4.1) Questões metodológicas

Não houve grupo “sham” para comparação nem para ECT, nem para EMTr. Consideramos que a ECT poderia ser considerada um tratamento padrão ouro, e um terceiro grupo seria desnecessário e até eticamente questionável, dada a gravidade dos pacientes.

O tamanho da amostra foi pequeno. Houve sete “drop-outs”, sendo apenas dois do grupo EMTr, que foram excluídos devido ao diagnóstico e não a abandono ou excesso de efeitos colaterais. Caso houvesse alguma tendência a uma diferença entre os grupos, seria necessária uma amostra de, pelo menos, 120 pacientes para constatar esta diferença (60 em cada grupo).

4.4.2) Questões demográficas

Apesar da ausência de diferença significativa (Tabela 4.1), pode-se observar um número maior de pacientes com nível superior no grupo EMTr (n=9, 45%) comparado com o grupo ECT (n=4, 26,7%). Não é possível saber ao certo a implicância disto para as análises cognitivas realizadas.

A idade dos pacientes merece menção especial. Devido à distância aumentada entre o escalpe e o córtex nas populações idosas. Existem evidências que o córtex pré-frontal atrofia-se em uma velocidade maior que o córtex motor, levando a falsos-negativos. Neste sentido, o nosso estudo teve uma amostra mais adequada (idade média: 45 anos, DP: 10,4).

Seria esperada uma melhor resposta para a nossa amostra, coisa que não aconteceu e que confirma tratar-se de uma população mais grave e refratária.

4.4.3) Variáveis relacionadas com a doença

Como já foi comentado, a amostra era composta de pacientes jovens. Apesar disto, pode-se observar a relativa longa duração da doença destes pacientes (Tablea 4.3). A média de duração da doença era de nove anos. Isto também sugere uma amostra mais crônica que costuma ser também mais refratária ao tratamento.

4.4.4) Eficácia

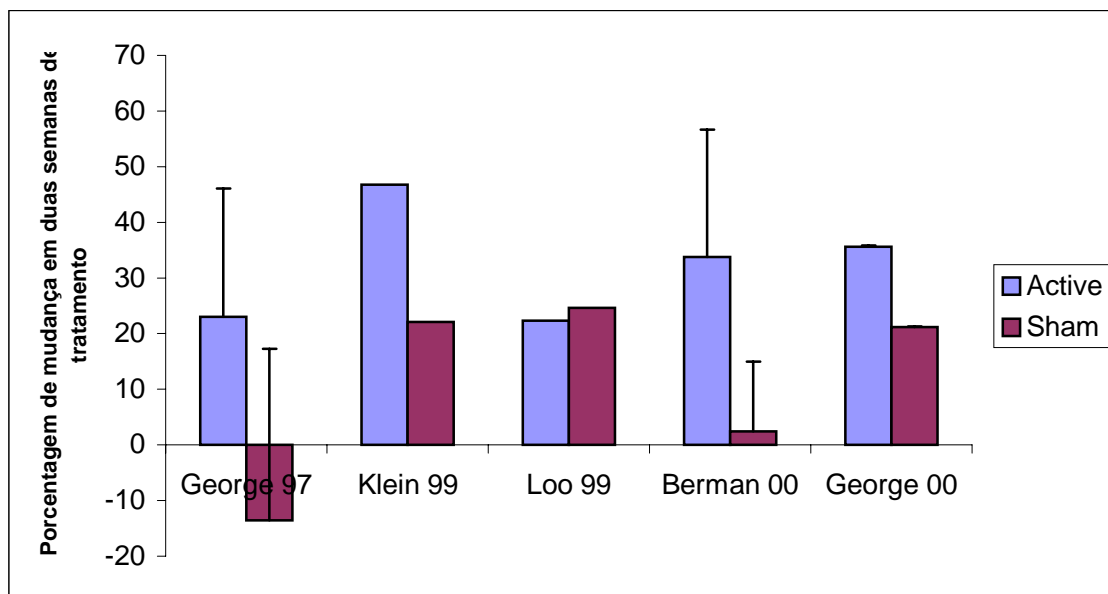
Neste estudo randomizado, controlado, simples-cego, foi encontrada uma taxa relativamente baixa de resposta e de remissão com ambos os tratamentos. A porcentagem de diminuição na escala de Hamilton foi ao redor de 42 % para ambos os tratamentos. A taxa de resposta com ECT, que é um tratamento consagrado para depressão, foi mais baixa do que a descrita na literatura. Isto também sugere que a amostra estudada era de pacientes bastante refratários.

Ambos os grupos demonstraram evolução semelhante nas escalas utilizadas para avaliar a depressão. Apesar da baixa taxa de resposta, as porcentagens de redução na escala de Hamilton foram significativas e superiores aos estudos com placebo.

Outro aspecto a ser notado foi que os pacientes não estavam em uso de nenhum antidepressivo. Em boa parte dos estudos publicados até o presente, os pacientes continuam recebendo medicações.

A maior parte dos estudos realizados até o momento com EMTr para o tratamento da depressão compara a sua eficácia com aplicações “sham” ou com medicações antidepressivas, havendo muito poucos estudos comparando-a com ECT. O gráfico 4.3 mostra os principais estudos controlados comparando EMTr com tratamento “sham”. Em média, os estudos mostram uma eficácia que vai de 0 a 49% para EMTr “ativa”, contra 0 a 25% para a EMTr “sham”.

Gráfico 4.3 - Comparação da porcentagem de mudança nos escores da escala de Hamilton entre os estudos de EMTr controlados, duplo-cegos, com grupo “sham”



Existem, até a publicação deste trabalho, apenas três estudos que fizeram uma comparação direta entre ECT e EMTr para depressão (GRUNHAUS E COL., 2000; PRIDMORE E COL., 2000; GRUNHAUS E COL., 2003). Estes estudos foram descritos em detalhe no item 3.5.

BURT E COL. (2002) realizaram uma metanálise dos estudos citados (o trabalho de GUNHAUS E COL., 2003 ainda não havia sido publicado, mas foi incluído na análise). A comparação dos estudos forneceu 112 casos e os resultados favoreceram a ECT, mas sem vantagem estatisticamente significativa. Quando pacientes psicóticos foram excluídos da comparação, a diferença foi ainda menor. A porcentagem de melhora nos escores da escala de Hamilton para os grupos que receberam EMTr foi de 47,13 %. Esta melhora é aproximadamente o dobro da encontrada nas metanálises de estudos comparando EMTr com “sham”. Não se sabem as razões para este grande efeito terapêutico. A principal possibilidade é o maior tempo de tratamento (quatro semanas) utilizado. Por outro lado, a porcentagem de melhora dos pacientes que receberam ECT foi de apenas 54,47 %. Esta é uma taxa bastante baixa para este tratamento. A explicação mais plausível desta baixa taxa para ECT é que nos três estudos ela foi realizada em posição unilateral, mas com apenas 2,5 vezes o limiar convulsígeno.

A tabela 4.23 faz uma comparação da metodologia utilizada no único estudo controlado publicado até o momento e o trabalho atual.

TABELA 4.23 COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS ENTRE OS DOIS ESTUDOS

| Característica | Grunhaus et al, 2003 | Tese |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Amostra | 20/20 (ECT/EMTr) | 15/20 (ECT/EMTr) |
| Diagnóstico | MD unipolar sem psicose | MD unipolar sem psicose |
| Idade | 61,4 (DP: 16,6) | 45 (DP: 10,4) |
| Medicações | Lorazepam | Benzodiazepínicos |
| Local da aplicação | CPF DL esquerdo | CPF DL esquerdo |
| Intensidade | 90% do limiar motor | 100% do limiar motor |
| Nº sessões | 20 | 20 |
| Frequência | 10 Hz | 10 Hz |
| Séries | 20 | 25 |
| Duração | 6 Seg | 10 Seg |
| Intervalo | 30 Seg | 20 Seg |

| | | |
|---------------------|----------------------|--------------------------|
| Total de pulsos | 24.000 | 50.000 |
| Avaliações | Basal, 2 e 4 semanas | Basal, 2 e 4 semanas |
| Avaliação cognitiva | MMSE | Bateria neuropsicológica |

Pode ser notado que o estudo de GRUNHAUS E COL. foi mais conservador, utilizando um total de 24.000 pulsos e o nosso utilizou 50.000 pulsos. O principal item a ser comentado é a associação feita de 10 Hz por 10 segundos, que excede o máximo de tempo que já foi utilizado com esta frequência (até 5 segundos). O intervalo, contudo, que é o principal parâmetro de risco para convulsões acidentais, foi suficientemente seguro.

Outra diferença marcante foi a avaliação cognitiva que constou apenas do Mini-Exame do Estado Mental no estudo de GRUNHAUS e no nosso constou de uma bateria neuropsicológica mais detalhada.

Comparando os escores iniciais na escala de Hamilton, pode ser vista a diferença de gravidade inicial dos pacientes em ambos os estudos (ROSA: Hamilton grupo ECT: $32,1 \pm 5,0$; Hamilton grupo EMTr: $30,1 \pm 4,7$; GRUNHAUS E COL.: Hamilton grupo ECT: $25,5 \pm 5,9$; Hamilton grupo EMTr: $24,4 \pm 3,9$). GRUNHAUS E COL. obtiveram uma taxa de resposta clínica de 58% (EMTr: 55%; ECT: 60%), enquanto que o nosso estudo esta taxa foi de 45,7% (EMTr: 50%; ECT: 40%). Sua taxa de remissão foi bem maior (30% contra 14%), mas houve pequena diferença na porcentagem de redução da Hamilton (GRUNHAUS E COL.: EMTr: 45,5%; ECT: 48,2%; ROSA: EMTr: 42,2; ECT: 42,3%). Uma explicação fortemente convincente para esta observação, seria que a nossa amostra é representada por pacientes muito mais graves, visto que a média de idade da nossa amostra é muito menor do que a média de idade da amostra de GRUNHAUS E COL. Estes dados são sumarizados na Tabela 4.24.

TABELA 4.24 COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA ENTRE OS DOIS ESTUDOS

| Característica | Grunhaus et al, 2003 | Tese |
|---|---|--|
| Hamilton inicial | ECT: 25,5 (DP: 5,9) EMTr: 24,4 (DP: 3,9) | ECT: 32,1 (DP: 5,0) EMTr: 30,1 (DP: 4,7) |
| Hamilton final | ECT: 13,2 (DP: 6,6) EMTr: 13,3 (DP: 9,2) | ECT: 18,5 (DP: 10,9) EMTr: 17,4 (DP: 9,9) |
| Resposta clínica (redução de 50% na Hamilton) | 58% EMTr: 55% ECT: 60% | 45,7% EMTr: 50% ECT: 40% |
| Remissão | (≤ 8): 30% | (≤ 7): 14% |
| Porcentagem de redução na Hamilton | EMTr: 45,5% ECT: 48,2% | EMTr: 42,2% ECT: 42,3% |

4.4.5) Grupo ECT

A análise do grupo ECT merece uma discussão à parte. Na metanálise publicada por JANICAK (1985), a taxa de resposta à ECT encontrada na literatura é de 67 % em estudos comparativos com ECT “sham” (taxa de 34%), e de 87% em estudos comparativos com antidepressivos tricíclicos (taxa de 67%). A baixa taxa de resposta encontrada em nossa amostra é outro dado que sugere tratar-se de população bastante refratária.

A utilização da ECT unilateral direita tem se difundido cada vez mais. Como já citado neste trabalho, a carga parece ser o principal parâmetro para a sua eficácia. No trabalho de GRUNHAUS a ECT foi realizada com 2,5 vezes o limiar, enquanto que o nosso

trabalho utilizou 4,5 vezes o limiar. Há evidência suficiente de que, para ECT unilateral são necessárias cargas altas (5-6 vezes o limiar, segundo SACKEIM E COL., 2000) para uma eficácia semelhante à ECT bilateral.

Não houve diferenças significativas entre os pacientes que apresentaram resposta clínica ou remissão e as variáveis técnicas da ECT. Contudo, na Tabela 4.12 pode-se observar que um terço dos pacientes (n=5) continuaram recebendo ECT após o término do estudo. Para pacientes mais refratários sabe-se que são necessárias mais aplicações. Infelizmente, não foi possível observar a evolução clínica destes pacientes nas sessões realizadas fora do protocolo. É possível que tenham melhorado e pode-se levantar a hipótese de que aconteça algo semelhante com a EMTr, ou seja, que alguns pacientes necessitem um tempo ainda maior de aplicações para obter uma resposta adequada.

Outro ponto interessante é que os pacientes que não responderam tiveram um número médio de aplicações menor (nove) do que os que responderam (onze). Apesar de não ser significativa a diferença (Tabela 4.14), seria de se esperar o contrário. Talvez o tratamento tenha sido suspenso precocemente antes de se obter uma resposta adequada.

Na Tabela 4.14 pode-se observar a diferença do limiar convulsígeno entre os paciente que responderam e os que não responderam (~40 mC contra ~130 mC, respectivamente). A diferença não foi estatisticamente significativa, mas a diferença numérica foi de três vezes. Não existem estudos que sugiram que o limiar seja um fator preditivo de resposta, mas estudos analisando esta variável poderão ser conduzidos no futuro para esclarecer este ponto.

Por fim, analisando a carga elétrica média recebida entre os respondedores e não respondedores, pode-se observar que os não respondedores receberam cargas médias 3,5 vezes o limiar, enquanto que os respondedores receberam cargas média 8 vezes o limiar.

Erros ao se calcular a carga individual a ser recebida podem ter sido responsáveis por esta diferença. O importante é que, mais uma vez, observa-se que, quanto mais acima do limiar, melhor a resposta para a ECT unilateral direita.

4.4.6) Avaliação cognitiva

A avaliação cognitiva foi feita de forma mais detalhada que nos estudos anteriores, especialmente no que se refere aos efeitos na memória, que costumam ser os mais freqüentes na ECT, não sendo descritos na EMTr. Em nosso estudo não foi encontrada diferença entre os grupos.

Não é certo, contudo, se a bateria de testes escolhida foi a melhor.

Sabe-se que há dois tipos de amnésia retrógrada que podem ocorrer com ECT (WEINER, 2000): a dificuldade de lembrar de material autobiográfico e de lembrar material impessoal. A memória retrógrada é mais difícil de avaliar que a anterógrada. Há uma tendência dos pacientes a relatarem maiores dificuldades na memória autobiográfica a longo prazo, mas esta é de muito mais difícil avaliação devido a sua subjetividade. Este estudo não tinha por objetivo avaliar especificamente as diferenças entre as duas memórias (autobiográfica e impessoal), avaliando apenas a capacidade de recordar material impessoal. Os resultados são consistentes com os estudos que relatam a preservação da memória com ECT unilateral, mesmo em cargas altas (SACKEIM E COL., 2000).

Um comentário merece ser feito. Não foi observada diferença estatisticamente significativa em nenhum dos testes de avaliação cognitiva, tanto de nível intelectual quanto da memória. No entanto, percorrendo as Tabelas 4.15 a 4.22, um detalhe chama bastante a atenção. Em todos os subtestes (com exceção do “cubos total”) realizados, o grupo ECT

tem um escore final menor do que o inicial (maior diferença nos testes de memória), enquanto que o grupo EMTr tem um escore final maior ou igual ao inicial. De acordo com os dados da literatura, era de se esperar um maior prejuízo cognitivo no grupo ECT, mesmo com aplicações unilaterais. É possível que uma amostra maior conseguisse realçar diferenças que não puderam ser observadas.

4.5) Conclusões

Neste trabalho foi feita uma revisão detalhada do uso da ECT e da EMTr para a depressão, dos estudos comparativos entre os dois tratamentos e, por fim, um estudo prospectivo, randomizado, simples-cego, comparando os dois tratamentos quanto à eficácia e aos efeitos colaterais.

A eficácia de ambos os tratamentos foi semelhante, apesar de um pouco menor do que a descrita na literatura, provavelmente por tratar-se de população mais gravemente deprimida e refratária. A taxa de redução nos escores da Hamilton foi de 42% (na literatura: ~ 47%), a taxa de resposta clínica foi de 46% (na literatura: 0-49%) e a taxa de remissão foi de 14% (na literatura: 0-68%).

Ambos os tratamentos se mostraram bastante benignos, não havendo nenhum efeito cognitivo (no nível intelectual e na memória) importante e nenhuma complicação durante as aplicações.

Os melhores parâmetros a serem utilizados ainda não estão definidos. Um número de pulsos elevado (50.000) aplicado aos pacientes do grupo EMTr se mostrou bastante seguro.

Os pacientes do grupo ECT tenderam a ter mais efeitos colaterais (cefaléia e náuseas), confirmando dados da literatura e da experiência clínica.

Por fim, houve uma baixa taxa de “drop-out”, especialmente para o grupo recebendo EMTr.

Este trabalho acrescenta dados à literatura sobre o tema e deve estimular novos estudos que levem à conclusão do melhor lugar que a EMTr deve ocupar no arsenal terapêutico psiquiátrico.

5) Referências bibliográficas:

- ABRAHAM, K.R.; KULHARA, P. The efficacy of electroconvulsive therapy in the treatment of schizophrenia. A comparative study. *British Journal of Psychiatry*, v. 151, p. 152-5, 1987.
- ABRAMS, R. *Electroconvulsive Therapy*, 3rd Edition. New York, Oxford University Press, 1997.
- ABRAMS, R. *Electroconvulsive Therapy*, 2nd Edition. New York, Oxford University Press, 1992.
- ABRAMS, R. The treatment that will not die. *Psychiatric Clinics of North America*, v. 17, p. 525-30, 1994.
- ABRAMS, R.; SWARTZ, C.M.; VEDAK, C. Antidepressant effects of right versus left unilateral ECT and the lateralization theory of ECT action. *Am J Psychiatry*, v. 146, p. 1190-2, 1989.
- ABRAMS, R.; TAYLOR, M.A. Anterior bifrontal ECT: a clinical trial. *Br J Psychiatry*, v. 122, n. 570, p. 587-90, 1973.
- ABARBANEL, J.M.; LEMBERG, T.; YAROSLAVSKI, U.; GRISARU, N.; BELMAKER, R.H. Electrophysiological Responses to Transcranial Magnetic Stimulation in Depression and Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, v. 40, p.148-50, 1996.
- ACCORNERO, F. An eyewitness account of the discovery of electroshock. *Convulsive Therapy*, v. 4, p. 40-9, 1988.
- AGNEW, W.F.; MCCREERY, D.B.; YUEN, T.G.H.; BULLARA, L.A. Effects of prolonged electrical stimulation of the central nervous system. In: AGNEW, W.F.; MCCREERY, D.B. (Eds.). *Neural prostheses: fundamental studies*. Englewood Cliffs, NJ, Prentice Hall, 1990, p. 226-52.

- ALEXANDER, G.E.; DELONG, M.R.; STRICK, P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, v. 9, p. 357-81, 1986.
- ALEXOPOULOS, G.S. ECT and cardiac patients with pacemakers. *Am J Psychiatry*, v. 137, p. 1111-2, 1980.
- ALLOLIO, B.; STUTTMANN, R.; LEONHARD, U.; FISCHER, H.; WINKELMANN, W. Adrenocortical suppression by a single induction dose of etomidate. *Klin Wochenschr*, v. 62, n. 21, p. 1014-7, 1984.
- ALMEIDA, O.P.; LAFER, B.; GENTIL, V.; GRONICH, G. 50 anos de ECT: do choque a seco ao tratamento otimizado. *J Bras Psiquiatria*, v. 5, p. 233-40, 1988.
- AMASSIAN, V.E.; EBERLE, L.; MACCABEE, P.J. Modeling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 85, p. 291-301, 1992.
- AMASSIAN, V.E.; QUIRK, G.J.; STEWART, M. A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 77, p. 390-401, 1990.
- AMASSIAN, V.E.; CRACCO, R.Q.; MACCABEE, P.J.; CRACCO, J.B.; RUDELL, A.; EBERLE, L. Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalogr Clin Neurol*, v. 74, p. 458-62, 1989.
- AMASSIAN, V.E.; CRACCO, R.Q. Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery*, v. 20, p. 148-55, 1987.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1994.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for major depressive disorder in adults. *Am J Psychiatry*, v. 150, p. 1-26, 1993.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *The practice of ECT: Recommendations for treatment, training, and privileging*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1990.
- ARTOLA, A.; SINGER, W. Long-term depression of excitatory synaptic transmission and its relationship to long-term potentiation. *Trends in Neurosciences*, v. 16, p. 480-7, 1993.

- AOU, S.; WOODY, C.D.; BIRT, D. Changes in the activity of units of the cat motor cortex with rapid conditioning and extinction of a compound eye blink movement. *Journal of Neuroscience*, v. 12, ; 549-59, 1992.
- AVERY, D.; GEORGE, M.S. ISTS (International Society of Transcranial Stimulation) Database for studies of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, v. 107, p. 93P (Abstract), 1998.
- BABIGIAN, H.M.; GUTTMACHER, L.B. Epidemiologic considerations in electroconvulsive therapy. *Arch Gen Psychiatry*, v. 41, p. 246-53, 1984.
- BAILINE, S.H.; RIFKIN, A.; KAYNE, E.; SELZER, J.A.; VITAL-HERNE, J.; BLIEKA, M.; POLLACK, S. Comparison of bifrontal and bitemporal ECT for major depression. *Am J Psychiatry*, v. 157, n. 1, p. 121-3, 2000.
- BAILINE, S.H.; SAFFERMAN, A.; VITAL-HERNE, J. Flumazenil reversal of benzodiazepine-induced sedation for a patient with severe pre-ECT anxiety. *Convulsive Therapy*, v. 10, p. 65-68, 1994.
- BAKER, K.A.; DEVOS, D. Safety considerations with high-field MRI. *Radiol Technol*, v. 67, p. 251-2, 1996.
- BAKER, S.N.; OLIVIER, E.; LEMON, R.N. Task-related variation in corticospinal output evoked by transcranial magnetic stimulation in the macaque monkey. *J Physiol*, v. 488, p. 795-801, 1995a.
- BAKER, S.N.; OLIVIER, E.; LEMON, R.N. Recording an identified pyramidal volley evoked by transcranial magnetic stimulation in a conscious macaque monkey. *Exp Brain Res*, v. 99, p. 529-32, 1995b.
- BARKER, A.T. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. In: PASCUAL-LEONE, A.P.; DAVEY, N.J.; ROTHWELL, J.; WASSERMAN, E.M.; PURI, B.K. (Eds.) *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. Oxford University Press, New York, NY, 2002, p.13-14.
- BARKER, A.T. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. In: *Transcranial Magnetic Stimulation. Proceedings of the International Symposium on Transcranial Magnetic Stimulation* (PAULUS, W.; HALLETT, M.; ROSSINI, P.M.; ROTHWELL, J.C., Eds.). *Suplemento 51 do Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1999.
- BARKER, A.T.; FREESTON, I.L.; JALINOUS, R.; JARRATT, J.A. Clinical Evaluation of Conduction Time Measurements in Central Motor Pathways Using Magnetic Stimulation of the Human Brain. *Lancet*, v. 1, p. 1325-6, 1986.
- BARKER, A.T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I.L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex (letter). *Lancet*, v. 1, p. 1106-7, 1985.

- BARTON, J.L. ECT in depression: the evidence of controlled studies. *Biol Psychiatry*, v. 12, p. 687-95, 1977.
- BEAR, D.M. Hemispheric assymetries in emotional function: a reflection of lateral specialization in corticallimbic connections. In: LIVINGSTONE, K.E.; HORNYKIEWICZ, O. (Eds.) *Limbic mechanisms: the continuing evolution of the limbic system concept*. New York: Plenum Press, 1986.
- BEAR, D.M.; FEDIO, P. Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*, v. 34, p. 454-67, 1977.
- BEAULIEU, C.; KISVARDAY, Z. SOMOGYI, P. Quantitative distribution of GABA-immunopositive and -negative neurons and synapses in the monkey striate cortex (area 17). *Cerebral Cortex*, v. 2, p. 295-309, 1992.
- BECK, A.; WARD, C.; MENDELSON, M.; MOCK, J.; ERBAUGH, J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, v. 4, p. 561-71, 1961.
- BEER, B. Über den Aufraten einer objektive Lichtempfindung in magnetischen felde. *Klin. Wochenschr*, v. 15, p. 108-9, 1902.
- BENCA, R.M.; OBERMEYER, W.H.; THISTED, R.A.; GILLIN, J.C. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, v. 49, n. 8, p. 651-68, 1992.
- BEN-SACHAR, D.; BELMAKER, R.H.; GRISARU, N.; KLEIN, E. Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm*, v. 104, p.191-7, 1997.
- BERARDELLI, A.; JALINOUS, R.; FREESTON, I.L. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation on man. *Exp Brain Res*, v. 122, p. 79-84, 1998.
- BERGER, M.; RIEMANN, D. REM sleep in depression – an overview. *J Sleep Res*, v. 2, p. 211-23, 1993.
- BERMAN, R.M.; NARASIMHAM, M.; SANACORA, G.; MIANO, A.P.; HOFFMAN, R.E.; HU, X.S.; CHARNEY, D.S.; BOUTROS, N.N. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biological Psychiatry*, v. 47, p. 332-7, 2000.
- BEYER, J.L.; WEINER, R.D.; GLENN, M.D. *Electroconvulsive Therapy. A Programmed Text*. Second Ed, American Psychiatric Press, Washington, DC, 1998.

- BICKFORD, R.G.; FREEMING, B.D. Neuronal stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. Digest of the 6th International Conference of Medical Electronics in Biology and Engineering, p. 112, 1965.
- BICKFORD, R.G. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magneto-electrical technique. *Neurosurgery*, v. 20, p. 110-6, 1987.
- BLISS, T.V.; GARDNER-MEDWIN, A.R. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*, v. 232, p. 357-74, 1973.
- BLISS, T.V.; LOMO, T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*, v. 232, p. 331-56, 1973.
- BOHNING, D.E.; SHASTRI, A.; NAHAS, Z.; LORBERBAUM, J.P.; ANDERSON, S.W.; DANNELS, W.; VINCENT, D.J.; GEORGE, M.S. Echoplanar BOLD fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation (TMS). *Invest Radiol*, v. 33, p. 336-40, 1998.
- BOHNING, D.E.; PECHERY, A.P.; EPSTEIN, C.M. VINCENT, D.J.; DANNELS, W.R.; GEORGE M.S. Mapping transcranial magnetic stimulation (TMS) fields in vivo with MRI. *Neuroreport*, v. 8, p. 2535-8, 1997.
- BRANDÃO, E. O WAIS-R e sua adaptação para o uso no Brasil. *Clinica Psicológica da PUC, São Paulo, SP*, 1987.
- BRADLER, J.E.; BARRIONUEVO, G. Heterosynaptic correlates of long-term potentiation induction in hippocampal CA3 neurons. *Neuroscience*, v. 35, p. 265-71, 1990.
- BRASIL-NETO, J.P.; MCSHANE, L.M.; FUHR, P.; HALLETT, M.; COHEN, L.G. Topographic mapping of the human motor cortex with magnetic stimulation: factors affecting accuracy and reproducibility, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 85, n. 1, p. 9-16, 1992.
- BROWN, T.H.; CHAPMAN, P. F.; KARISS, E.W. Long-term synaptic potentiation. *Science*, v. 242, p. 724-8, 1998.
- BRUHUYLER, J.J.; LIEGEOIS, J.F.J.; LEJEUNE, C.C.; ROGISTER, F.F.; DELARGE, J.J.; GECZY, J.J. New dibenzazepine derivatives with disinhibitory and/or antidepressant potential: neurochemical and behavioral study in the open-field and forced swimming tests. *Behav. Pharmacol.*, v. 6, n. 8, p. 830-8, 1995.
- BUONOMANO, D.V.; MERZENICH, M.M. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annual Review of Neuroscience*, v. 21, p. 149-86, 1998.

- BUONOMANO, D.V.; MERZENICH, M.M. Temporal information transformed into a spatial code by a neural network with realistic properties. *Science*, v. 267, p. 1028-30, 1995.
- BURT, T.; LISANBY, S.H.; SACKEIM, H.A. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*, v. 5, p. 73-103, 2002.
- CADWELL, J. Principles of magnetolectric stimulation. In: *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology* (CHOKROVERTY, S. Ed). Boston, Butterworths, 1990, p. 13-32.
- CAJAL, S.R. *Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertebres*. Madrid: Instituto Ramon y Cajal, 1952.
- CALEV, A.; PHIL, D.; DREXLER, H. Atropine and cognitive performance after electroconvulsive therapy. *Convulsive Therapy* v. 7, p. 92-98, 1991.
- CASTRO, C.A.; SILBERT, L.H.; MCNAUGHTON, B.L. Recovery of spatial learning deficits after decay of electrically induced synaptic enhancement in the hippocampus. *Nature*, v. 342, p. 545-8, 1989.
- CHEN, R.; CLASSEN, J.; GERLOFF, C. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, v. 48, p. 1398-403, 1997.
- CHEN, R.; GERLOFF, C.; CLASSEN, J.; WASSERMAN, E.M.; HALLET, M. COHEN, L.G. Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 105, p. 415-21, 1998.
- CHOKROVERTY, S. SHAH, S.; CHOKROVERTY, M. Magnetic brain stimulation: safety studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 97, p. 36-42, 1995.
- CHURCHLAND, P.S.; SEJNOWSKI, T.J. *The computational brain*. London: MIT Press, 1996.
- CLASSEN, J.; WITTE, O.W.; SCHLAUG, G.; SEITZ, R.J.; HOLTHAUSEN, H. BENECKE, R. Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 94, p. 19-25, 1995).
- COHEN, J; COHEN, P. *Applied Multiple Regression/Correlation Analysis for the Behavioral Sciences*. Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum, 1975.
- COHRS, S.; TERGAU, F.; RIECH, S.; KORN, J.; HAJAK, G. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on mood. *Abstracts of the International Society*

of Transcranial Magnetic Stimulation (ISTS) 3rd Annual Meeting, Chicago, IL, 2000.

- COHRS, S.; TERGAU, F.; RIECH, S.; KASTNER, S.; PAULUS, W.; ZIEMANN, U.; RÜTHER, E.; HAJAK, G. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep. *NeuroReport*, v. 9, n. 15, p. 3439-43, 1998.
- CONCA, A.; KOPPI, S.; KONIG, P.; SWOBODA, W.; KRECKE, N. Transcranial magnetic stimulation: a novel antidepressive strategy? *Neuropsychobiology*, v. 34, p. 204-7, 1996.
- COFFEY, C.E.; WEINER, R.D.; DJANG, W.T.; FIGIEL, G.S.; SOADY, S.A.R.; PATTERSON, L.J.; HOLT, P.D.; SPRITZER, C.E.; WILKINSON, W.E. Brain anatomic effects of electroconvulsive therapy: a prospective magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, v. 48, p. 1013-21, 1991.
- COFFEY, C.E.; LUCKE, J.; WEINER, R.D. Seizure threshold in electroconvulsive therapy, I: initial seizure threshold. *Biol Psychiatry*, v. 37, p. 713-20, 1995.
- COUNTER, S.A. Neurobiological effects of extensive transcranial magnetic stimulation in an animal model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 89, p. 341-8, 1993.
- CRACCO, R.Q.; AMASSIAN, V.E.; MACCABEE, P.J. Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 74, p. 417-24, 1989.
- CROW, T.J.; JOHNSTONE, E.C. Controlled trials of electroconvulsive therapy. *Ann NY Acad Sci*, 462: 12-29, 1986.
- D'ARSONVAL, A. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *CR Soc. Bull. (Paris)*, v. 2, p. 450-1, 1896.
- D'ELIA, G. Unilateral electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand*, v. 215 (Suplemento), p. 1-98, 1970.
- DELVA, N.J.; BRUNET, D.; HAWKEN, E.R.; KESTEVEN, R.M.; LAWSON, J.S.; LYWOOD, E.W.; RODENBURG, M.; WALDRON, J.J. Electrical dose and seizure threshold: relations to clinical outcome and cognitive effects in bifrontal, bitemporal, and right unilateral ECT. *J ECT*, v. 16, n.4, p. 361-9, 2000.
- DEVANAND, D.P.; SHAPIRA, B.; PETTY, F. Effects of electroconvulsive therapy on plasma GABA. *Convulsive Therapy*, v. 11, p. 3-13, 1995.
- DEVANAND, D.P.; DWORK, A.J.; HUTCHINSON, E.R. Does ECT alter brain structure? *Am J Psychiatry*, v. 151, p. 957-70, 1994.

- DHUNA, A.; GATES, J.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology*, v. 41, p.1067-71, 1991.
- DONOGHUE, J.P. Plasticity of adult sensorimotor representations. *Current Opinion in Neurobiology*, v. 5, p. 749-54, 1995.
- DRESSLER, D.; VOTH, E.; FELDMANN, M.; BENEDE, R. Safety aspects of transcranial brain stimulation in man tested by single photon emission-computed tomography. *Neuroscience Letters*, v. 119, p. 153-5, 1990.
- DUNLAP, K. Visual sensations from the alternating magnetic field. *Science*, v. 33, p. 68-71, 1911.
- DUTHIE, D.J.; FRASER, R.; NIMMO, W.S. Effect on induction of anesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. *Br J Anaesth*, 57 (2): 156-9, 1985.
- DÜZEL, E; HUFANGEL, A.; HELMSTAEDTER, C.; ELGER, C. Verbal and working memory components can be selectively influenced by transcranial magnetic stimulation in patients with left temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, v. 34, p. 775-83, 1996.
- EBNER, F.F.; REMA, V.; SACHDEV, R. Activity-dependent plasticity in adult somatic sensory cortex. *Seminars in the Neurosciences*, v. 9, p. 47-58, 1997.
- EDGLEY, S.A.; EYRE, J.A.; LEMON, R.N.; MILLER, S. Comparison of activation of corticospinal neurones and spinal motoneurones by magnetic and electrical stimulation in the monkey. *Brain*, v. 129, p.839-53, 1997.
- EDGLEY, S.A.; EYRE, J.A.; LEMON, R.N.; MILLER, S. Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *J Physiol (Lond)*, v. 425, p. 301-20, 1990.
- ENDLER, N.S.; PERSAD, E. *Electroconvulsive therapy: the myths and the realities*. Toronto, Hans Huber, 1988.
- ENGELHARDT, D.; WEBER, M.M. Therapy of Cushing's syndrome with steroid biosynthesis inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol*, v. 49, n. 4-6, p. 261-7, 1994.
- EISEN, A. Cortical and Peripheral Nerve Magnetic Stimulation. *Methods in Clinical Neurophysiology*, v. 3, p. 65-84, 1992.
- EPSTEIN, C.M. Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology*, v. 40, p. 666-70, 1990.

- EPSTEIN, C.; FIGIEL, G.; MCDONALD, W.; AMAZON-LEECE, J.; FIGIEL, L. Rapid transcranial magnetic stimulation in young and middle-aged refractory depressed patients. *Psychiatric Annals*, v. 28, p. 36-9, 1998.
- ERMAN, M.K.; WELCH, C.A.; MANDEL, M.R. A comparison of two unilateral ECT electrode placements: efficacy and electrical energy considerations. *Am J Psychiatry*, v. 136, n. 10, p. 1317-9, 1979.
- ESSMAN, W.D.W.; LUEDTKE, R.R.R.; MCGONIGLE, P.P.; LUCKY, I.I. Variations in the behavioral responses to apomorphine in different strains of rats. *Behav Pharmacol.*, v. 6, n. 1, p. 4-15, 1995.
- FAUTH, C.; MEYER, B.U.; PROSIEGEL, M.; ZIHL, J.; CONRAD, B. Seizure induction and magnetic brain stimulation after stroke. *Lancet (letter)*, v. 339, p. 8789, 1992.
- FAVA, M. New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry*, v. 61, p. 26-32 (Suplemento 1), 2000.
- FEINSOD, M.; KREININ, B.; CHISTYAKOV, A.; KLEIN, E. Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depression and Anxiety*, v.7, p. 65-68, 1998.
- FELLOW, I.W.; BYRNE, A. J.; ALLISON, S.P. Adrenocortical suppression with etomidate. *Lancet*, v. 2, n. 8340, p. 54-5, 1983.
- FIGIEL, G.S.; DELEO, B.; ZORUMSKI, C.F. Combined use of labetalol and nifedipine in controlling the cardiovascular response from ECT. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, v. 6, p. 20-4, 1993.
- FIGIEL, G.S.; EPSTEIN, C.; MCDONALD, W.M.; AMAZON-LEECE, J.; FIGIEL, L.; SALDIVIA, A.; GLOVER, S. The Use of Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Refractory Depressed Patients. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 10, p. 20-5, 1998.
- FINK, M. Meduna and the origins of convulsive therapy. *Am J Psychiatry*, v. 141, p. 1034-41, 1984.
- FINK, M. *Convulsive Therapy. Theory and Practice*. New York, NY: Haven Press, 1979.
- FINK, M.; NEMEROFF, C.B. A neuroendocrine view of ECT. *Convulsive Therapy*, v. 5, p. 296-304, 1989.
- FIRST, M.B.; SPITZER, R.L. WILLIAMS, J.B.W.; GIBBON, M. *Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1995.

- FLAMENT, D.; HALL, E.J.; LEMON, R.N. The development of cortico-motoneuronal projection investigated using magnetic brain stimulation in the infant macaque. *J Physiol (Lond)*, v. 447, p. 755-68, 1992.
- FLEISCHMANN, A.; HIRSCHMANN, S.; DOLBERG, O.; DANNON, P.; GRUNHAUS, L. Chronic treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation inhibits seizure induction by electroconvulsive shock in rats. *Biological Psychiatry*, v. 45, p. 759-63, 1999.
- FLEISCHMANN, A.; STERNHEIM, A.; ETGEN, A.M.; LI, C.; GRISARU, N.; BELMAKER, R.H. Transcranial magnetic stimulation downregulates β -adrenoceptors in rat cortex. *Journal of Neural Transmission*, v. 103, p. 1361-6, 1996.
- FLEISCHMANN, A.; PROLOV, K.; ABARBANEL, J.; BELMAKER, R.H. The effect of transcranial magnetic stimulation of rat brain on behavioral model of depression. *Brain Research*, v. 699, p. 130-2, 1995.
- FLEISCHMANN, A.; STEPPEL, J.; LEON, A.; BELMAKER, R.H. The effect of transcranial magnetic stimulation compared with electroconvulsive shock on rat apomorphine-induced stereotypy. *Eur Neuropsychopharmacol*, v. 4, p. 449-50, 1994.
- FLITMAN, S.S.; GRAFMAN, J.; WASSERMANN, E.M. Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, v. 50, p. 175-81, 1998.
- FOCHTMANN, L. Animal studies of electroconvulsive therapy: foundations for future research. *Psychopharmacol Bull*, v. 30, p. 321-453, 1994.
- FOLK, J.W.; KELLNER, C.H.; BEALE, M.D.; CONROY, J.M.; DUC, T.A. Anesthesia for electroconvulsive therapy: a review. *The Journal of ECT*. v. 16, n. 2, p. 157-70, 2000.
- FOLKERTS H. The ictal electroencephalogram as a marker for the efficacy of electroconvulsive therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, v. 246, p. 155-64, 1996.
- FOX, P.; INGHAM, R.; GEORGE, M.S. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport*, v. 8, p. 2787-91, 1997.
- FUJIKI, M.; STEWARD, O. High frequency transcranial magnetic stimulation mimics the effects of ECS in upregulating astroglial gene expression in the murine CNS. *Mol Brain Res*, v. 44, n. 2, p. 301-8, 1997.
- GANGADHAR, B.N.; KAPUR, R.L.; KALYANASUNDARAM, S. Comparison of electroconvulsive therapy with imipramine in endogenous depression: a double blind study. *Br J Psychiatr*, v. 141, p. 367-71, 1982.

- GATES, J.R.; DHUMA, A.; PASCUAL-LEONE, A. Lack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation. *Epilepsia*, v. 33, p. 504-8, 1992.
- GEDDES, L.A. History of magnetic stimulation of the nervous system. *J Clin Neurophysiol*, v. 8, p. 3-9, 1991.
- GEINISMAN, Y.; DETOLEDO, M.L.; MORRELL, F. Comparison of structural synaptic modifications induced by long-term potentiation in the hippocampal dentate gyrus of young adult and aged rats. *Ann N Y Acad Sci*, v. 747, p. 452-66, 1994.
- GEORGE, M.S. Why would you ever want to? toward understanding the antidepressant effect of rTMS, *Hum Psychopharmacol*, v. 13, p.307-13, 1998.
- GEORGE, M.S.; BELMAKER, R.H. *Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry*. American Psychiatric Press, Washington, DC, 2000.
- GEORGE, M.S.; WASSERMANN, E.M. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT. *Convulsive Therapy*, v. 10, p. 251-3, 1994.
- GEORGE, M.S.; AVERY, D.; NAHAS, Z.; MOLLOY, M.; OLIVER, N.C.; RISCH, S.C.; ARANA, G.W. rTMS studies of mood and emotion. In: *Transcranial Magnetic Stimulation. Proceedings of the International Symposium on Transcranial Magnetic Stimulation* (PAULUS, W.; HALLETT, M.; ROSSINI, P.M.; ROTHWELL, J.C., Eds.). *Suplemento 51 do Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1999a.
- GEORGE, M.S.; STALLINGS, L.E.; SPEER, A.M.; SPICER, K.M.; CHENG, K.T.; MOLLOY, M.; RISCH, S.C., VINCENTE, D.J.; BOHNING, D.E. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) changes relative perfusion locally and trans-synaptically. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, v.14, p. 161-70, 1999b.
- GEORGE, M.S.; LISANBY, S.H.; SACKEIM, H.A. Transcranial magnetic stimulation. Applications in neuropsychiatry. *Archives of General Psychiatry*, v. 56, p. 300-11, 1999c.
- GEORGE, M.S.; SPEER A.M.; MOLLOY, M.; NAHAS, Z.; TENEBACK, C.C.; RISCH, S.C.; ARANA, G.W.; BALLENGER, J.C.; POST, R.M. Low frequency improves mood in bipolar depression. *Hum Psychopharmacol*, v.13, p. 271-5, 1998.
- GEORGE, M.S.; WASSERMANN, E.M.; KIMBRELL, T.A.; LITTLE, J.T.; WILLIAMS, W.E. DANIELSON, A.L.; GREENBERG, B.D.; HALLETT, M.; POST, R.M. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic

stimulation in patients with depression: A placebo-controlled crossover trial. *American Journal of Psychiatry*, v. 154, p.1752-6, 1997a.

GEORGE, M.S.; KETTER, T.A.; PAREKH, P.I.; GILL, D.S.; MARANGELL, L.; PAZZAGLIA, P.J.; HERSCOVITCH, P.; POST, R.M. Depressed subjects have abnormal right hemisphere activation during facial emotion recognition. *CNS Spectrums*, v. 2, p. 45-55, 1997b.

GEORGE, M.S.; WASSERMANN, E.M., WILLIAMS, W.A.; WILLIAMS, W.; STEPPEL, J. PASCUAL-LEONE, A.; BASSER, P.; HALLETT, M.; POST, R.M. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, v. 8, p. 172-80, 1996a.

GEORGE, M.S.; PAREKH, P.I.; ROSINSKY, N.; KETTER, T.A.; KIMBRELL, T.A.; HEILMAN, K.; HERSCOVITCH, P.; POST, R.M. Understanding emotional prosody activates right hemisphere regions. *Arch Neurol*, v. 53, p. 665-70, 1996b.

GEORGE, M.S.; WASSERMANN, E.M.; WILLIAMS, W.A.; CALLAHAN, A.; KETTER, T.A.; BASSER, P.; HALLETT, M.; POST, R.M. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport*, v. 6, p. 1853-6, 1995.

GEORGE, M.S.; KETTER, T.A.; POST, R.M. Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression*, v. 2, p. 59-72, 1994.

GHALY, R.F.; STONE, J.L.; ALDRETE, A.; LEVY, W. Effects of incremental ketamine hydrochloride doses on motor evoked potentials (MEPs) following transcranial magnetic stimulation: a primate study. *J Neurosurg Anesthesiol*, v. 2, p. 79-85, 1990.

GITLIN, M.C. JAHR, J.S.; MARGOLIS, M.A. Is mivacurium chloride effective in electroconvulsive therapy? a report of four cases, including a patient with myasthenia gravis. *Anesth Analg*, v. 77, p. 392-4, 1993.

GOLDMAN, D. Brief stimulus electric shock therapy. *J Nerv Ment Dis*, v. 110, p. 36-45, 1949.

GORDON, B.; LESSER, R.P.; RANCE, N.E. Parameters for direct cortical electrical stimulation in the human: histopathologic confirmation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 75, p. 371-7, 1990.

GREENBERG, B.D.; GEORGE, M.S.; MARTIN, J.D.; BENJAMIN, J.; SCHLAEPFER, T.E.; ALTEMUS, M.; WASSERMANN, E.M.; POST, R.M.; MURPHY, D.L. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-

- compulsive disorder: A preliminary study. *American Journal of Psychiatry*, v. 154, p. 867-9, 1997.
- GREENBLATT, M.; GROSSER, G.H.; WECHSLER, H. Differential response of hospitalized depressed patients in somatic therapy. *Am J Psychiatry*, v. 120, p. 935-43, 1964.
- GRISARU, N.; AMIR, M.; COHEN, H.; KAPLAN, Z. Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biological Psychiatry*, v. 4, n. 1, p. 52-5, 1998a.
- GRISARU, N.; CHUDAKOV, B.; YAROSLAVSKY, Y.; BELMAKER, R.H. Transcranial magnetic stimulation in mania: A controlled study. *American Journal of Psychiatry*, v. 155, p. 1608-10, 1998b.
- GRISARU, N.; YAROVSLAVSKY, U.; ABARBANEL, J.; LAMBERG, T.; BELMAKER, R.H. Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, v. 4, p. 187-8, 1994.
- GRUNHAUS, L.; SCHREIBER, S.; DOLBERG, O.T.; POLAK, D.; DANNON, P.N. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry*, v. 53, n. 4, p. 324-31, 2003.
- GRUNHAUS, L.; DANNON, P.; SCHRIEBER, P.; DOLBERG, O.M.; AMIAZ, R.; ZIV, R.; LEFKIFKER, E. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry*, v. 47, n. 4, p. 314-24, 2000.
- GRUNHAUS, L.; SHIPLEY, J.E.; EISER, A.; PANDE, A.C.; TANDON, R.; KRAHN, D.; DEMITRACK, V.A.; REMEN, A.; HIRSCHMANN, S. GREDEN, J.F. Sleep-onset rapid eye movement after electroconvulsive therapy is more frequent in patients who respond less well to electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*, v. 42, n. 3, p. 191-200, 1997.
- GUZ, I. *Terapêuticas biológicas e os distúrbios mentais*. Artes Médicas, Porto Alegre, 1974.
- GYNTHER, B.D.; CALFORD, M.B.; SAH, P. Neuroplasticity and psychiatry. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, v. 32, p. 119-28, 1998.
- HALLETT, M.; COHEN, L.G. Magnetism - A new method for stimulation of nerve and brain. *JAMA*, v. 262, n. 4, p. 538-51, 1989.
- HALLIGAN, P.W.; MARSHALL, J.C.; WADE, D.T. Sensory disorganization and perceptual plasticity after limb amputation: a follow-up study. *NeuroReport*, v. 5, p. 1341-5, 1994.

- HAMILTON, M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 23, p. 56-62, 1960.
- HARMON-JONES, E.; ALLEN, J.J. Anger and frontal brain activity: EEG asymmetry consistent with approach motivation despite negative affective valence. *J. Pers. Soc. Psychol.*, v. 74, n. 5, p. 1310-6, 1998.
- HEATH R.G.; NORMAN E.C. Eletroshock therapy by stimulation of discrete cortical sites with small electrodes. *Proc. Soc Exp Biol Med*, v. 63, p. 496-502, 1946.
- HEBB, D.O. *The organization of behavior*. New York. Jhon Wiley & Sons, 1949.
- HEIKMAN, P.; KALSKA, H.; KATILA, H.; SARNA, S.; TUUNAINEN, A.; KUOPPASALMI, K. Right unilateral and bifrontal electroconvulsive therapy in the treatment of depression: a preliminary study. *J ECT*, v. 18, n. 1, p. 26-30, 2002.
- HENDRY, S.H.; FUCHS, J. DEBLAS, A.L. Distribution and plasticity of immunocytochemically localized GABAA receptors in adult monkey visual cortex. *Journal of Neuroscience*, v. 10, p. 2438-50, 1990.
- HIRSCH, J.C.; BARRIONUEVO, G.; CREPEL, F. Homo- and heterosynaptic changes in efficacy are expressed in prefrontal neurons: an in vitro study in the rat. *Synapse*, v. 12, p. 82-5, 1992.
- HOFFMAN, R.E.; BOUTROS, N.N.; HU, S.; BERMAN, R.M.; KRYSTAL, J.H.; CHAMEY, D.S. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *The Lancet*, v. 355, p. 1073-5, 2000.
- HOFFMAN, R.E.; BOUTROS, N.N.; BERMAN, R.M.; ROESSLER, E.; BELGER, A.; KRYSTAL, J.H.; CHARNEY, D.S. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated voices. *Biological Psychiatry*, v. 46, n.1, p. 130-132, 1999.
- HOFLICH, G.; KASPER, S.; HUFNAGEL, A.; RUHRMANN, S.; MOLLER, H.J. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression. *Hum Psychopharmacol*, v. 8, p. 361-5, 1993.
- HOLADAY, J.W.; TORTELLA, F.C.; LONG, J.B. Endogenous opioids and their receptors: evidence for involvement in the postictal effects of electroconvulsive shock. *Ann N Y Acad Sci*, v. 462, p. 124-39, 1986.
- HÖMBERG, V.; NETZ, J. Generalized seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex. *Lancet*, v. 2, p. 1223 (letter), 1989.

- HOTSON, J.; BRAUN, D.; HERZBERG, W.; BOMAN, D. Transcranial magnetic stimulation of extrastriate cortex degrades human motion direction discrimination. *Vision Research*, v. 34, p. 2115-23, 1994.
- HUFNAGEL, A.; CLAUS, D.; BRUNHOELZL, C.; SUDHOP, T. Short-term memory: no evidence of effect of rapid-repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy individuals. *Journal of Neurology*, v. 240, p. 373-6, 1993.
- HUFNAGEL, A.; ELGER, C.E. Responses of the epileptic focus to transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurol*, v. 43, p. 86-99, 1991.
- HUFNAGEL, A.; ELGER, C.E.; DURWEN, H.F.; BOKER, D.K.; ENTZIAN, W. Activation of the epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Annals of Neurology*, v. 27, p. 49-60, 1990a.
- HUFNAGEL, A.; ELGER, C.E.; KLINGMÜLLER, D.; ZIERZ, S.; KRAMER, R. Activation of epileptic foci by transcranial magnetic stimulation: effects on secretion of prolactin and luteinizing hormone. *Journal of Neurology*, v. 237, p. 242-6, 1990b.
- HUFNAGEL, A.; ELGER, C.E.; MARK, W.; ISING, A. Magnetic motor evoked potentials in epilepsy: effects of the disease and of anticonvulsant medication. *Annals of Neurology*, v. 28, p. 680-6, 1990c.
- ILMONIEMI, R.J.; VIRTANEN, J.; RUOHONEN, J. Neuronal response to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport*, v. 8, p. 3537-40, 1997.
- JALINOUS, R. The use of time-varying magnetic fields to stimulate the human nervous system: theory and practice. PhD thesis, University of Sheffield, 1988.
- JANICAK, P.G.; DAVIS, J.M.; GIBBONS, R.D.; ERICKSEN, R.D.; CHANG, S.; GALLAGHER, P. Efficacy of ECT: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, v. 142, n. 3, p. 297-302, 1985.
- JENKUSKY, S.M. Public perception of electroconvulsive therapy: a historical review. *Jefferson Journal of Psychiatry*, v. 10, p. 2-11, 1992.
- JENNUM, P.; KLITGAARD, H. Effect of acute and chronic stimulations on pentylentetrazole-induced clonic seizures. *Epilepsy Res*, v.23, p. 115-22, 1996.
- JENNUM, P.; FRIBERG, L.; FUGLSANG-FREDERIKSEN, A.; DAM, M. Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, v. 44, p. 269-73, 1994.
- JI, R.R.; SCHLAEPFER, T.E.; AIZENMAN, C.D.; EPSTEIN, C.M.; QIU, D.; HUANG, J.C.; RUPP, F. Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific

- regions in rat brain. *Proceedings of National Academy of Science USA*, v. 95, n. 26, p. 15635-40, 1998.
- KAMIL, R.; JOFFE, R.T. Neuroendocrine testing in electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am*, v. 14, p. 887-903, 1991.
- KAUFMAN, K.R. Asystole with electroconvulsive therapy. *J Intern Med*, v. 235, p. 275-7, 1994.
- KANDLER, R. Safety of transcranial magnetic stimulation. *Lancet*, v. 335, p. 469-70, 1990.
- KELLNER, C.H. High-dose right unilateral ECT. *The Journal of ECT*, v. 16, n. 3, p. 209-10 (Editorial), 2000.
- KELLNER, C.H.; PRITCHETT, J.T.; BEALE, M.D.; COFFEY, C.E. *Handbook of ECT*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1997.
- KERNELL, D.; WU, C-P. Responses of the pyramidal tract to stimulation of the baboon's motor cortex. *Journal of Physiology*, v. 191, p. 653-72, 1967.
- KETTER, T.A.; GEORGE, M.S.; KIMBRELL, T.A.; BENSON, B.E.; POST, R.M. Functional brain imaging, limbic function, and affective disorders. *Neuroscientist*, v. 2, p. 55-65, 1996.
- KHOURY, G.F.; BENEDETTI, C. T-wave changes associated with electroconvulsive therapy. *Anesth Analg* v. 69, p. 677-679, 1989.
- KIMBRELL, T.A.; GEORGE, M.S.; PAREKH, P.I.; KETTER, T.A.; PODELL, D.M. DANIELSON, A.L.; REPELLA, J.D.; BENSON, B.E.; WILLIS, M.W.; HERSCOVITCH, P; POST, R.M. Regional brain activity during transient self-induced anxiety and anger in healthy adults. *Biol Psychiatry*, v. 46, n. 4, p. 454-65, 1999a.
- KIMBRELL, T.A.; LITTLE, J.T.; DUNN, R.T.; FRYE, M.A.; GREENBERG, B.D. WASSERMANN, E.M.; REPELLA, J.D.; DANIELSON, A.L.; WILLIS, M.W.; BENSON, B.E.; SPEER, A.M.; OSUCH, E.; GEORGE, M.S.; POST, R.M. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry*, v. 46, n. 12, p. 1603-13, 1999b.
- KIRKWOOD. A.; DUDEK, S.M.; GOLD, J.T. Common forms of synaptic plasticity in the hippocampus and neocortex in vitro. *Science*, v. 260, p. 1518-21, 1993.
- KLEIN, E.; KREININ, I.; CHISTYAKOV, A.; KOREN, D.; MECZ, L.; MARMUR, S.; BEN-SHACHAR, D.; FEINSOD, M. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow

- repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psych*, v. 56, p. 315-20, 1999a.
- KLEIN, E.; KOLSKY, Y.; PUYEROVSKY, M.; KOREN, D.; CHISTYAKOV, A. AND FEINSOD, M. Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study. *Biological Psychiatry*, v. 46, p. 1451-1454, 1999b.
- KOLBINGER, H.M.; HOFlich, G.; HUFNAGEL, A.; MOLLER, H-J.; KASPER, S. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression: a pilot study. *Hum Psychopharmacol*, v. 10, p. 305-10, 1995.
- KOMATSU, Y. age-dependent long-term potentiation of inhibitory synaptic transmission in rat visual cortex. *Journal of Neuroscience*, v. 14, p. 6488-99, 1994.
- KOMATSU, Y.; IWAKIRI, M. Long-term modification of inhibitory synaptic transmission in developing visual cortex. *NeuroReport*, v. 4, p. 907-10, 1993.
- KOZEL, F.A.; NAHAS, Z.; DEBRUX, C.; MOLLOY, M.; LORBERBAUM, J.P.; BOHNING, D. How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, v. 12, p. 376-84, 2000.
- KRAMER, B.A. Anticholinergics and ECT. *Convulsive Therapy*, v. 9, p. 293-300, 1993.
- KRYSTAL A.D.; WEINER R.D.; COFFEY C.E. The ictal EEG as a marker of adequate stimulus intensity with unilateral ECT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, v. 7, p. 295-303, 1995.
- KRYSTAL, A.D.; WEINER, R.D. ECT seizure therapeutic adequacy. *Convulsive Therapy*, v. 10, p. 153-64, 1994.
- KUJIRAI, T.; CARAMIA, M.D.; TOTHWELL, J.C.; DAY, B.L.; THOMPSON, P.D.; FERBERT, A. WROE, S.; SSELMAN, P.; MARSDEN, C.D. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology (London)* , v. 471, p. 501-19, 1993.
- KUPFER, D.J.; SPIKER, D.G.; COBLE, P.A.; NEIL, J.F.; ULRICH, R.; SHAW, D.H. Sleep and treatment prediction in endogenous depression, *Am J Psychiatry*, v. 138, n. 4, p. 429-34, 1981.
- LANCASTER, N.P.; STEINERT, R.R.; FROST, I. Unilateral electro-convulsive therapy. *Journal of Mental Science*, v. 104, p. 221-7, 1958.

- LAROCHE, S.; JAY, T.M.; THIERRY, A.M. Long-term potentiation in the prefrontal cortex following stimulation of the hippocampal CA1/subicular region. *Neuroscience Letters*, v. 114, p. 184-90, 1990.
- LAWSON, J.S.; INGLIS, J.; DELVA, N.J.; RODENBURG, M.; WALDRON, J.J.; LETEMENDIA, F.J. Electrode placement in ECT: cognitive effects. *Psychol Med*, v. 20, p. 335-44, 1990.
- LEMON, R.N.; JOHANSSON, R.S.; WRESTLING, G. Modulation of corticospinal influence over hand muscles during gripping tasks in man and monkey. *Can J Physiol Pharmacol*, v. 74, p. 547-58, 1996.
- LEZAK, M.D. *Neuropsychological Assessment*. 3rd Ed. Oxford University Press, New York, NY, 1995.
- LIBET, B.; KOBAYASHI, H.; TANAKA, T. Synaptic coupling into the production and storage of a neuronal memory trace. *Nature*, v. 258, p. 155-7, 1975.
- LINDEN, D.J. Long-term synaptic depression in the mammalian brain. *Neuron*, v. 12, p. 457-72, 1994.
- LISANBY S.H.; LUBER B.; FINCK A.D.. Deliberate seizure induction with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry*, v. 58, p. 199-200, 2001a.
- LISANBY S.H.; SCHLAEPFER T.E., FISCH H-U. Magnetic seizure induction for the treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry*, v. 58, p. 303-5, 2001b.
- LISANBY S.H.; LUBER B., BARROILHET L. Magnetic seizure therapy (MST): acute cognitive effects of MST compared with ECT. *J ECT*, v. 17, p. 77, 2001c.
- LISANBY, S.H.; BELMAKER, R.H. Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depress Anxiety*, v. 12, n. 3, p. 178-87, 2000.
- LISANBY, S.H.; LUBER, B.M.; FINCK, D. Magnetic stimulation therapy: a novel convulsive technique. *Biol Psychiatry*, v. 45, p. 64S-65S, 1999.
- LISANBY, S.H.; LUBER, B.M.; SCHROEDER, C. Intracerebral measurement of rTMS and ECS induced voltage in vivo. *Biol Psychiatry*, v. 43, p. 100S, 1998.
- LISTON, E.H.; SONES, D.E. Postictal Hyperactive delirium in ECT: management with midazolam. *Convulsive Therapy*, v. 6, p. 19-25, 1990.
- LOO, C.K.; TAYLOR, J.L.; GANDEVIA, S.C.; MCDORMONT, B.N.; MITCHELL, P.B.; SACHDEV, P.S. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? *Biol Psychiatry*, v. 47, n. 4, p. 325-31, 2000.

- LUBER, B.; NOBLER, M.S.; MOELLER, J.R.; KATZMAN, G.P.; PRUDIC, J.; DEVANAND, D.P.; DICHTER, G.S.; SACKEIM, H.A. Quantitative EEG during seizures induced by electroconvulsive therapy: relations to treatment modality and clinical features. II. Topographic analyses. *The Journal of ECT*, v. 16, n. 3, p. 229-243, 2000.
- LYNCH, G.S.; DUNWIDDIE, T.; GRIBKOFF, V. Heterosynaptic depression: a postsynaptic correlate of long-term potentiation. *Nature*, v. 266, p. 737-9, 1977.
- MACCABEE, P.J.; AMASSIAN, V.E.; EBERLE, L.P.; CRACCO, R.Q. Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *Journal of Physiology (London)*, v. 460, p. 201-19, 1993.
- MACLEAN, P.D. Culminating developments in the evolution of the limbic system: the thalamocingulate division. In: DOANE, B.K.; LIVINGSTON, K.E. (Eds.) *The limbic system: functional organization and clinical disorders*. New York: Raven Press, 1986.
- MACLEAN, P.D. The triune brain, emotion, and scientific bias. In: SCHMIT, F.O. (Ed.) *The Neurosciences second study program*. New York: Rockefeller University Press, 1970.
- MACLEAN, P.D. The brain in relation to empathy and medical education. *Journal of Nervous and Mental Disease*, v. 144, p. 374-82, 1967.
- MACLEAN, P.D. New findings relevant to the evolution of psychosexual functions of the brain. *Journal of Nervous and Mental Disease*, v. 135, p. 289, 1962.
- MAGNUSSON, C.E.; STEVENS, H.C. Visual sensations created by a magnetic field. *Philosoph Mag*, v. 28, p. 188-207, 1914.
- MANN, J.J.; KAPUR, S. Neurobiological mechanisms of ECT: clinical studies, in: RACAGNI, G.; BRUNELLO, N.; FUKUDA, T. (Eds.) *Biological Psychiatry*, vol. 1. Elsevier, New York, 1992.
- MARCO, L.A.; RANDELS, P.M. Succinylcholine drug interactions during electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*, v. 14, p. 433-5, 1979.
- MARCOLIN, M.A.; DA COSTA, C.A. Estimulação magnética transcraniana - Uma propedêutica neurológica e uma terapêutica psiquiátrica? *Psiquiatria Biológica*, v. 7, n. 2, p. 69-75, 1999.
- MARTIN, J.D.; GEORGE, M.S.; GREENBERG, B.D.; WASSERMANN, E.M.; SCHLAPFER, T.E.; MURPHY, D.L.; HALLETT, M.; POST, R.M. Mood effects

of prefrontal repetitive high-frequency TMS in healthy volunteers. *CNS Spectrums*, v. 2, p. 53-68, 1997.

MATSUMIYA, Y.; YAMAMOTO, T.; YARITA, M. Physical and physiological specification of magnetic pulse stimuli that produced cortical damage in rats. *J Clin Neurophysiol*, v. 9, p. 278-87, 1992.

MAZURE, C.; NELSON, J.C.; PRICE, L.H. Reliability and validity of the symptoms of major depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*, v. 43, p. 451-6, 1986.

MCCALL, W.V.; REBOUSSIN, D.M.; WEINER, R.D.; SACKEIM, H.A. Titrated moderately suprathreshold vs fixed high-dose right unilateral electroconvulsive therapy. *Arch Gen Psychiatry*, v. 57, p. 438-444, 2000.

MCCANN, U.; KIMBRELL, T.; MORGAN, C.; ANDERSON, T.; GERACI, M.; BENSON, B.E.; WASSERMANN, E.M.; WILLIS, M.W.; POST, R.M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry (letter)*, v. 55, p. 276-279, 1998.

MCCONNELL, K.A.; NAHAS, Z.; SHASTRI, A.; LORBERBAUM, J.P.; KOZEL, F.A.; BOHNING, D.E.; GEORGE, M.S. The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: A replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex. *Biol Psychiatry*, v. 49, p. 454-9, 2001.

MCCREERY, D.B.; AGNEW, W.F.; YUEN, T.G.H.; BULLARA, L. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 37, p. 996-1001, 1990.

MCNAIR, D.M.; LORR, M.; DROPPLEMAN, L.F. *Edits Manual for the Profile of Mood States*. San Diego, CA, Educational and Industrial Testing Service, 1971.

MCNAUGHTON, B.L.; DOUGLAS, R.M.; GODDARD, G.V. Synaptic enhancement in fascia dentata: cooperativity among coactive afferents. *Brain research*, v. 157, p. 277-93, 1978.

MCROBBIE, D.; FORSTER, M.A. Thresholds for biological effects of time-varying magnetic fields. *Clinical Physics and Physiological Measurement*, v. 2, p. 67-78, 1984.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL. Clinical trial of the treatment of depressive illness. *Br Med J*, v. 5439, p. 881-6, 1965.

MEDUNA, L.J. Über experimentelle Campherepilepsie. *Arch Psychiatr Nervenkr*, v. 102, p. 333-9, 1934.

MEDUNA, L.J. *Autobiography. Part 1. Convulsive Therapy*, v. 1, p. 43-57, 1985.

- MICHELUCCI, R.; VALZANIA, F.; PASSARELLI, D. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: usefulness and safety in epilepsy. *Neurology*, v. 44, p. 1697-1700, 1994.
- MILLS, K.R. *Magnetic stimulation of the human nervous system*. Oxford University Press, New York, 1999, p. 1.
- MORRIS, R.G.; HALLIWELL, R.F.; BOWERY, N. Synaptic plasticity and learning. II: do different kinds of plasticity underlie different kinds of learning? *Neuropsychologia*, v. 27, p. 41-59, 1989.
- MORRIS, T.G.; ANDERSON, E.; LYNCH, G.S. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor agonist, AP5. *Nature*, v. 319, p. 774-6, 1986.
- MOSIMANN, U.P.; RIHS, T.A.; ENGELER, J.; FISCH, H.U.; SCHLAEPFER, T.E. Mood effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of left prefrontal cortex in healthy volunteers. Abstracts of the International Society of Transcranial Magnetic Stimulation (ISTS) 3rd Annual Meeting, Chicago, IL, 2000.
- MOWBRAY, R.M. Historical aspects of electric convulsant therapy. *Scott Med J*, v. 4, p. 373-8, 1959.
- MULKEY, R.M.; MALENKA, R.C. Mechanisms underlying induction of homosynaptic long-term depression in area CA1 of the hippocampus. *Neuron*, v. 9, p. 967-75, 1992.
- MULLER, K.; KASS-ILIIYYA, F.; REITZ, M. Ontogeny of ipsilateral corticospinal projections: a developmental study with transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol*, v. 42, p. 705-11, 1997.
- MURRO, A.; SMITH, J.R.; KING, D.W.; GALLAGHER, B.B. A model for focal magnetic brain stimulation. *Int J Biomed Comput*, v. 31, p. 37-43, 1992.
- NAHAS, Z.; BOHNING, D.E.; MOLLOY, M. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. *J Clin Psychiatry*, v. 60, p. 50-2, 1999.
- NEDJAT, S.; FOLKERTS, H.W. Induction of a reversible state of hypomania by rapid-rate transcranial magnetic stimulation over the left prefrontal lobe. *J ECT*, v. 15, n. 2, p. 166-8, 1999.
- NETTELBLADT, P. Factors influencing number of treatments and seizure duration in ECT: drug treatment, social class. *Convulsive Therapy*, v. 4, p. 160-8, 1988.

- NISHIKIORI, O. Studies on transcranial magnetic stimulation, II: pathological findings of rabbit brain after long-term stimulation based on characteristics of intracerebral induced voltage. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, v. 100, p. 489-95, 1996.
- NOBLER, M.S.; LUBER, B.; MOELLER, J.R.; KATZMAN, G.P.; PRUDIC, J.; DEVANAND, D.P.; DICHTER, G.S.; SACKEIM, H.A. Quantitative EEG during seizures induced by electroconvulsive therapy: relations to treatment modality and clinical features. I. Global analyses. *The Journal of ECT*, v. 16, n. 3, p. 211-28, 2000.
- NOBLER, M.S.; SACKEIM, H.A.; PROHOVNIK, I.; MOELLER, J.R.; MUKHERJEE, S. SCHNUR, D.B.; PRUDIC, J.; DEVENAND, D.P. Regional cerebral blood flow in mood disorders, III: treatment and clinical response. *Arch Gen Psychiatry*, v. 51, p. 884-97, 1994.
- NOBLER, M.S.; SACKEIM, H.A.; SOLOMOU, M. EEG manifestations during ECT: effects of electrode placement and stimulus intensity. *Biol Psychiatry*, v. 34, p. 321-30, 1993.
- OJEMANN, G.A. Cortical organization of language. *Journal of Neuroscience*, v. 11, p. 2281-7, 1991.
- OLIVIER, E.; EDGLEY, S.A.; ARMAND, J. LEMON, R.N. An electrophysiological study of the postnatal development of the corticospinal system in the macaque monkey. *J Neurosci*, v. 17, p. 267-76, 1997.
- OTTOSSON, J.O. Seizure characteristics and therapeutic efficiency in electroconvulsive therapy: an analysis of the antidepressive efficiency of grand mal and lidocaine-modified seizures. *J Nerv Ment Dis*, v. 135, p. 239-51, 1962.
- OTTOSSON, J.O. (Ed.). Experimental studies of the mode of action of electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Neurol Scand*, v. 145 (Suplemento), p. 1-141, 1960.
- PADBERG, F.; ZWANZGER, P.; THOMA, H.; KATHMANN, N.; HAAG, C.; GREENBERG, B.D.; HAMPEL, H.; MOLLER, H.J. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res*, v. 88, n. 3, p. 163-71, 1999.
- PARAB, A.L.; CHAUDHARI, L.S.; APTE, J. Use of nitroglycerin in intent to prevent hypertensive response during electroconvulsive therapy – a study of 50 cases. *J Postgrad Med*, v. 38, p. 55-7, 1992.
- PARKER, G.; ROY, K.; HADZI-PAVLOVIC, D. Psychotic (delusional) depression: a meta-analysis of physical treatments. *J Affect Disord*, 24: 17-24, 1992.

- PASCUAL-LEONE, A.P.; DAVEY, N.J.; ROTHWELL, J.; WASSERMAN, E.M.; PURI, B.K. (Eds.) Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation. Oxford University Press, New York, NY, 2002.
- PASCUAL-LEONE, A.; RUBIO, B. PALLARDO, F. CATALA, M.D. Beneficial effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, v. 348, p. 233-7, 1996a.
- PASCUAL-LEONE, A.; CATALA, M.D.; PASCUAL, A.P. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology*, v. 46, p. 499-502, 1996b.
- PASCUAL-LEONE, A.; VALLS-SOLÉ, J.; BRASIL-NETO, J.P.; COHEN, L.G.; HALLETT, M. Akinesia in Parkinson's Disease, I: shortening of simple reaction time with focal, single-pulse TMS. *Neurology*, v. 44, p. 884-91, 1994a.
- PASCUAL-LEONE, A.; VALLS-SOLÉ, J.; BRASIL-NETO, J.P.; COHEN, L.G.; HALLETT, M. Akinesia in Parkinson's disease, II: effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology*, v. 44, p. 892-8, 1994b.
- PASCUAL-LEONE, A.; GOMEZ-TORTOSA, E.; GRAFMAN, J.; ALWAY, D.; NICHELLI, P.; HALLET, M. Induction of visual extinction by rapid-rate transcranial magnetic stimulation of parietal lobe. *Neurology*, v. 44, p. 494-8, 1994c.
- PASCUAL-LEONE, A.; HOUSER, C.M.; REESE, K.; SHOTLAND, L.I.; GRAFMAN, J.; SATO, S.; VALLS-SOLÉ, J.; BRASIL-NETO, J.P.; WASSERMANN, E.M.; COHEN, L.G.; HALLETT, M. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, v. 89, p.120-30, 1993.
- PASCUAL-LEONE, A.; VALLS-SOLÉ, J.; WASSERMANN, E.M.; BRASIL-NETO, J.; COHEN, L.G.; HALLETT, M. Effects of focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. *Brain*, v. 115, p. 1045-59, 1992a.
- PASCUAL-LEONE, A.; VALLS-SOLÉ, J.; BRASIL-NETO, J.P.; COHEN, L.G.; HALLETT, M. Seizure induction and transcranial magnetic stimulation. *Lancet*, v. 339, p. 997, 1992b.
- PASCUAL-LEONE, A.; GATES, J.R.; DHUNA, A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, v. 41, p. 697-702, 1991.
- PATTON, H.D.; AMASSIAN, V.E. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *Journal of Neurophysiology*, v.17, p. 345-63, 1954.

- PAUS, T.; JECH, R.; THOMPSON, C.J.; COMEAU, R.; PETERS, T.; EVANS, A.C. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci*, v. 17, p. 3178-84, 1997a.
- PAUS, T.; JECH, R.; THOMPSON, C.J.; COMEAU, R.; PETERS, T.; EVANS, A.C. Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex. *J Neurophysiol*, v. 79, p. 1102-7, 1997b.
- PAY, R.G.; WOODY, C.D. Conditioning-like operations arising from stimulation of voltage-dependent adaptive properties of a neuronal membrane current. *Society of Neuroscience Abstracts*, v. 14, p. 276, 1988.
- PENFIELD, W.; PEROT, P. The brain's record of auditory and visual experience: a final summary and discussion. *Brain*, v. 86, pp. 595-6, 1963.
- PENFIELD, W.; JASPER, H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston, Mass: Little, Brown & Co, 1954.
- PENFIELD, W.; RASMUSSEN, T.L. *The cerebral cortex of man. A clinical study of localization of function*. New York, Macmillan, 1950.
- PENFIELD, W.; BOLDREY, E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, v. 60, p. 389-443, 1937.
- PETERS, T.; DAVEY, B.; MUNGER, P.; COMEAU, R.; EVANS, A.; OLIVIER, A. Three-dimensional multimodal image-guidance for neurosurgery. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 15, p. 121-8, 1996.
- PINSKI, S.L.; TROHMAN, R.G. Implantable cardioverter-defibrillators: implications for the nonelectrophysiologist. *Ann Intern Med*, v. 122, p. 770-7, 1995.
- POSNER, J.B.; PLUM, F.; VAN POSZNAK, A. Cerebral metabolism during electrically induced seizures in man. *Arch Neurol*, v. 200, p. 388-395, 1969.
- POST, R.M. Does limbic system dysfunction play a role in affective illness? In: DOANE, B.K.; LIVINGSTON, D.E. (Eds.). *The limbic system: functional organization and clinical disorders*. New York, Raven Press, 1986.
- POST, R.M.; KIMBRELL, T.A.; MCCANN, U.D. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: present status and future potential. *Journal of ECT*, v. 15, p. 39-59, 1999.

- PRIDMORE, S. Rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and normalization of the dexamethasone suppression test (DST). *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 53, p. 33-7, 1999.
- PRIDMORE, S. BRUNO, R.; TURNIER-SHEA, Y.; REID, P.; RYBAK, M. Comparison of unlimited numbers of rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT treatment sessions in major depressive episode. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 3, p. 129-34, 2000.
- PRIDMORE, S.; FILHO, J.A.F.; NAHAS, Z.; LIBERATO, C. GEORGE, M.S. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: A comparison of a neurophysiological and a visualization of movement method. *J ECT*, v. 14, p. 25-7, 1998a.
- PRIDMORE, S.; KATSIKITIS, M.; VAN ROOF, M. rTMS versus ECT in severe major depressive episode. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, v. 107, p. 96P, 1998b
- PRITCHETT, J.T.; KELLNER, C.H.; COFFEY, C.E. Electroconvulsive therapy in geriatric neuropsychiatry. In: *Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*. COFFEY, C.E.; COMMINGS, J.L.(Eds.) Washington, DC. American Psychiatric Press, 1994, p. 633-60.
- PURI, B.K. Mood and emotion. In: PASCUAL-LEONE, A.P.; DAVEY, N.J.; ROTHWELL, J.; WASSERMAN, E.M.; PURI, B.K. (Eds.) *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. Oxford University Press, New York, NY, 2002.
- PURI, B.K. Neurophysiology. In: PURI, B.K.; TYRER, P.J. (Eds.). *Sciences basic to psychiatry*, 2a. ed. Edingurgh: Churchill Livingstone, 1998.
- PURI, B.K.; LEWIS, S.W. Transcranial magnetic stimulation in psychiatric research. *British Journal of Psychiatry* [editorial], v. 169, p. 675-7, 1996.
- RACINE, R.J.; MILGRAM, N.W.; HAFNER, S. Long-term potentiation phenomena in the rat limbic forebrain. *Brain Research*, v. 260, p. 217-31, 1983.
- RASMUSSEN, K.G.; JARVIS, M.R.; ZORUMSKI, C.F. Ketamine anesthesia in electroconvulsive therapy. *Convulsive Therapy*, v. 12, p. 217-23, 1996.
- RAUCH, S.L.; VAN DER KOLK, B.A.; FISLER, R.E.; ALPERT, N.M.; ORR, S.P.; SAVAGE, C.R.; FISCHMAN, A.J.; JENIKE, M.A.; PITMAN, R.K. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Archives of General Psychiatry*, v. 53, p. 380-387, 1996.

- RAVNBORG, M.; KNUDSEN, G.M.; BLINKENBERG, M. No effect of pulsed magnetic stimulation on the blood-brain barrier in rats. *Neuroscience*, v. 38, p. 277-80, 1990.
- RECHTSCHAFFEN, A.; KALES, A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. US Government Printing Office, Washington, DC, 1968.
- REID, P.; PRIDMORE, S. DST reversal in rTMS treated depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, v. 33, p. 274-7, 1999.
- REID, I.C.; STEWART, C.A. Seizures, memory and synaptic plasticity. *Seizure*, v. 6, p. 351-9, 1997.
- REMILLARD, G.M.; ANDERMANN, F. TESTA, G.F. Sexual ictal manifestations predominate in women with temporal lobe epilepsy: a finding suggesting sexual dimorphism in the human brain. *Neurology*, v. 33, p. 323-30, 1983.
- RIEMANN, D.; VELTHAUS, S.; LAUBENTHAL, S.; MÜLLER, W.E.; BERGER, M. REM-suppressing effects of amitriptyline and amitriptylin-N-oxide after acute medication in healthy volunteers: results of two uncontrolled pilot trials. *Pharmacopsychiatry*, v. 23, n. 6, p. 253-8, 1990.
- ROBERTS, D.R.; VINCENT, D.J.; SPEER, A.M.; BOHNING, D.E.; CURE, J. YOUNG, J.; GEORGE, M.S. Multi-modality mapping of motor cortex: comparing echoplanar BOLD fMRI and transcranial magnetic stimulation. *J Neural Transm* v.104, p. 833-43, 1997.
- RIGONATTI, S.P.; ROSA, M.A. (Org.). *Indicação e prática da eletroconvulsoterapia*. Lemos Editorial, São Paulo, Brasil, 2000.
- ROSSINI, P.M.; ROSSI, S. Clinical applications of motor evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 106, p. 180-94, 1998.
- RUDORFER, M.V.; RISBY, E.D.; HSIAO, J.K. ECT alters human monoamines in a different manner from that of antidepressant drugs. *Psychopharmacol Bull*, v. 24, p. 396-9, 1988.
- SACKEIM, H.A. (Ed). Mechanisms of action. *Convulsive Therapy*, v. 5 (special issue), p. 207-310, 1989.
- SACKEIM, H.A.; PRUDIC, J.; DEVANAND, D.P.; NOBLER, M.S.; LISANBY, S.H.; PEYSER, S.; FITZSIMONS, L.; MOODY, B.J.; CLARK, J. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry*, v. 57, n. 5, p. 425-34, 2000.

- SACKEIM, H.A.; LUBER, B.; KATZMAN, G.P. The effects of electroconvulsive therapy on quantitative electroencephalograms. Relationship to clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry*, v. 53, p. 814-24, 1996.
- SACKEIM, H.A.; LONG, J.; LUBER, B. Physical properties and quantification of the ECT stimulus, I: basic principles. *Convulsive Therapy*, v. 10, p. 93-123, 1994.
- SACKEIM, H.A.; PRUDIC, J.; DEVANAND, D.P.; KIERSKY, J.E.; COLEMAN, E.A.; SETTEMBRINO, J.M. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Eng J Med*, v.328, p. 839-46, 1993.
- SACKEIM, H.A.; DEVANAND, D.P.; PRUDIC, J. Stimulus intensity seizure threshold, and seizure duration: impact on the efficacy and safety of electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am*, v. 14, p. 803-43, 1991.
- SACKEIM, H.A.; DECINA, P.; PORTNOY, S.; NEELEY, P.; MALITZ, S. Studies of dosage, seizure threshold, and seizure duration in ECT. *Biol Psychiatry*, v. 22, p. 249-68, 1987.
- SACKEIM, H.A.; DECINA, P.; PROHOVNIK, I. Anticonvulsant and antidepressant properties of electroconvulsive therapy: a proposed mechanism of action. *Biol Psychiatry*, v. 18, p. 1301-10, 1983.
- SACKEIM, H.A.; GUR, R.C.; SAUCY, M.C. Emotions are expressed more intensely on the left side of the face. *Science*, v. 202, p. 434-6, 1978.
- SARGANT, W.; SLATER, E.; KELLY, D. Introdução aos métodos de tratamento físico em psiquiatria. 5ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1978.
- SAYPOL, J.M.; ROTH, B.J., COHEN, L.G.; HALLETT, M. A theoretical comparison of electric and magnetic stimulation of the brain. *Ann Biomed Eng*, v. 19, p. 317-28, 1991.
- SEGMAN, R.H.; SHAPIRA, B.; GORFINE, M.; LERER, B. Onset and time course of antidepressant action: psychopharmacological implications of a controlled trial of electroconvulsive therapy. *Psychopharmacology*, v. 119, p. 440-8, 1995.
- SGRO, J.A.; GHATAK, N.R.; STANTON, P.C. Repetitive high magnetic field stimulation: the effect upon rat brain. *Electroencephalogr Clin Neurol*, v. 43, p. 180-5 (Suplemento), 1991.
- SHAFFRAN, B.; MACCABEE, P.J.; AMASSIAN, V.D. Spectamine imaging of cerebral blood flow during voluntary movement and focal stimulation of motor cortex with magnetic coil. *Society of Neuroscience Abstracts*, v. 15, p. 789, 1989.

- SHALDIVIN, A.; KAPTSAN, A.; BELMAKER, R.H.; EINAT, H.; GRISARU, N. Transcranial magnetic stimulation in an amphetamine hyperactivity model of mania. *Bipolar Disorders*, v. 3, p. 30-34, 2001.
- SHARPLEY, A.L.; COWEN, P.J. Effect of pharmacological treatment on the sleep of depressed patients. *Biol Psychiatry*, v. 37, n. 2, p. 85-98, 1995.
- SHIN, L.M.; KOSSLYN, S.M.; MCNALLY, R.J.; ALPERT, N.M.; THOMPSON, W.L.; RAUCH, S.L; MACKLIN, M.L.; PITMAN, R.K. Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, v. 54, p. 233-241, 1997.
- SHORS, T.J.; MATZEL, L.D. Long-term potentiation: what's learning got to do with it? *Behavioural and Brain Sciences*, v. 20, p. 597-614, 1997.
- SIEBNER, H.R.; TORMOS, J.M; CEBALLOS-BAUMANN, A.O. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology*, v. 52, p. 529-37, 1999.
- SIKDAR, S.; KULHARA, P. AVASTHI, A.; SINGH, H. Combined chlorpromazine and electroconvulsive therapy in mania. *British Journal of Psychiatry*, v. 164, p. 806-7, 1994.
- SINGH, K.D.; HAMDY, S.; AZIZ, Q.; THOMPSON, D.G. Topographic mapping of transcranial magnetic stimulation data on surface rendered MR images of the brain. *EEG Clinical Neurophysiology*, v. 105, p. 345-51, 1997.
- SMALL, I.F. Inhalant convulsive therapy. In: FINK, M.; KETY, S.; MCGAUGH, J.; WILLIAMS, T.A. (Eds.). *Psychobiology of convulsive therapy*. Washington DC. Winston & Sons, p. 65-77, 1974.
- SOARES, J.C.; MANN, J.J. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res*, v. 31, p. 393-432, 1997.
- SPEER, A.; WASSERMAN, E. rTMS in the treatment of mania: preliminary data. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, v. 107, p. 97P, 1998.
- SQUIRE, L.R. Memory functions as affected by electroconvulsive therapy. *Ann NY Acad Sci*, v. 462, p. 307-14, 1986.
- STONE, J.L.; GHALY, R.F.; LEVY, W.J.; KARTHA, R.; KRINSKY, L.; ROCCAFORTE, P. A comparative analysis of enflurane anesthesia on primate motor and somatosensory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurol*, v. 84, p. 180-97, 1992.
- STOPPE JÚNIOR, A. Estudo comparativo de eficácia, segurança e tolerabilidade entre eletroconvulsoterapia uni e bilateral no tratamento da depressão em idosos. São

Paulo, 2002. 85p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

- STOUDEMIRE, A.; KNOS, G.; GLADSON, M. Labetalol in the control of cardiovascular responses to electroconvulsive therapy in high-risk depressed medical patients. *J Clin Psychiatry*, v. 51, p. 508-512, 1990.
- STRIPLING, J.S.; PATNEAU, D.K.; GRAMLICH, C.A. Selective long-term potentiation in the pyriform cortex. *Brain Research*, v. 441, p. 281-91, 1988.
- STUART, G.; SCHILLER, J.; SAKMANN, B. Action potential initiation and propagation in rat neocortical pyramidal neurones. *Journal of Physiology*, v. 505, p. 617-32, 1997.
- SWARTZ, C.M. Asymmetric bilateral right frontotemporal left frontal stimulus electrode placement for electroconvulsive therapy. *Neuropsychobiology*, v. 29, p. 174-8, 1994.
- SWARTZ, C.M.; ABRAMS, R. ECT Instruction Manual. Lake Bluff, IL, Somatics, Inc, 1993.
- SWARTZ, C.M.; SAHEBA, N.C. Comparison of atropine with glycopyrrolate for use in ECT. *Convulsive Therapy*, v. 5, p. 56-60, 1989.
- TASSINARI, C.A.; MICHELUCCI, T.; FORTI, A. Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: usefulness and safety. *Neurology*, v. 40, p. 1132-3, 1990.
- TAYLOR, M.A. Indications for electroconvulsive therapy. In: ABRAMS, R.; ESSMAN, W.B., Eds. *Electroconvulsive Therapy: Biological Foundations and Clinical applications*. New York, Spectrum Publications, 1982, p. 7-40.
- TENEBACK, C.C.; NAHAS, Z.; SPEER, A.M.; MOLLOY, M.; STALLINGS, L.E.; SPICER, K.M.; RISCH, S.C.; GEORGE, M.S. Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, v. 11, n. 4, p. 426-35, 1999.
- THENON, J. Electrochoque monolateral. *Acta Neuropsiquiatrica Argentina*, v. 2, p. 292-6, 1956.
- THOMPSON, S.P. A physiological effect of an alternating magnetic field. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological Science*, v. 82, p. 396-9, 1910.
- TRIGGS, W.; MCCOY, K.; GREER, R.; ROSSI, F.; BOWERS, D.; KORTENKAMP, S.; NADEAU, S.; HEILAN, K.; GOODMAN, W. Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biological Psychiatry*, v. 45, p. 1440-6, 1999.

- TRIMBLE, M.R. *The psychoses of Epilepsy*. Raven Press, New York, NY, 1991.
- TSUMOTO, T. Long-term depression in cerebral cortex: a possible substrate of 'forgetting' that should not be forgotten. *Neuroscience Research*, v. 16, p. 263-70, 1993.
- VAN HONK, J.; SCHUTTER, D.J.L.G.; D'ALFONSO, A.A.L.; POSTMA, A.; DE HAAN, E.H.F. Effects of rTMS at the right prefrontal cortex on motivational approach/withdrawal as indexed by EEG alpha power density and self-reported mood. Abstracts of the International Society of Transcranial Magnetic Stimulation (ISTS) 3rd Annual Meeting, Chicago, IL, 2000.
- WADA, J.; RASMUSSEN, T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. *Journal of Neurosurgery*, v. 17, p. 266-82, 1960.
- WANG, H.; WANG, X.; SCHEICH, H. LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *Neuroreport*, v.7, p. 521-5, 1996.
- WASSEERMANN, E.M. Safety and side-effects of transcranial magnetic stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation. In: PASCUAL-LEONE, A.P.; DAVEY, N.J.; ROTHWELL, J.; WASSERMAN, E.M.; PURI, B.K. (Eds.) *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. Oxford University Press, New York, NY, p. 39-49, 2002.
- WASSERMANN, E.M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of rTMS. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 108, p. 1-16, 1998.
- WASSERMANN, E.M.; COHEN, L.G.; FLITMAN, S.S.; CHEN, T.; HALLETT, M. Seizures in healthy people with repeated safe trains of transcranial magnetic stimuli. *Lancet*, v. 347, p. 825-6, 1996a.
- WASSERMANN, E.M.; GRAFMAN, J.; BERRY, C.; HOLLNAGEL, C.; WILD, K.; CLARK, K.; HALLETT, M. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurol*, v. 101, p. 412-7, 1996b.
- WASSERMANN, E.M.; WANG, B.; ZEFFIRO, T.A.; SADATO, N. PASCUAL-LEONE, A.; TORO, C.; HALLETT, M. Locating the motor cortex on the MRI with transcranial magnetic stimulation and PET. *Neuroimage*, v. 3, n. 1, p. 1-9, 1996c.
- WASSERMANN, E.M.; MCSHANE, L.M.; HALLETT, M.; COHEN, L.G. Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurol*, v. 85, p. 1-8, 1992.
- WECHSLER, D. *Weschler Memory Scale-Revised manual*. San Antonio, TX, The Psychological Corporation, 1987.

- WECHSLER, D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. The Psychological Corporation, New York, NY, 1981.
- WEGLISKI, M. New anesthetic agents used in electroconvulsive therapy. *Psychiatric Annals*, v. 23, p. 23-26, 1993.
- WEINER, R.D. Retrograde amnesia with electroconvulsive therapy: characteristics and implications. *Arch Gen Psychiatry*, v. 57, n. 6, p. 591-2, 2000.
- WEINER, R.D.; COFFEY, C.E. Electroconvulsive therapy in the medical and neurologic patient. In: *Psychiatric Care of the Medical Patient*. STOUDEMIRE, A.; FOGEL, B.S. New York, Oxford University Press, 1993, pp. 207-24.
- WEINER, R.K.; COFFEY, C.E.; KRYSTAL, A.D. The monitoring and management of electrically induced seizures. *Psychiatr Clin North Am*, v. 14, p. 845-69, 1991.
- WEINER, R.D.; COFFEY, C.E. Indications for use of electroconvulsive therapy. In: FRANCES, A.J.; HALES, R.E., Eds. *Review of Psychiatry*, Vol. 7. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1988, p. 458-81.
- WHITTAKER, M. Plasma cholinesterase variants and the anaesthetist. *Anaesthetist*, v. 35, p. 174-97, 1980.
- WILHITE, B.L.; TEYLER, T.J.; HENDRICKS, C. Functional relations of the rodent claustral-entorhinal-hippocampal system. *Brain Research*, v. 365, p. 54-60, 1986.
- WILSON, B.A.; BADDELEY, A.D.; COCKBURN, J.M. *The Rivermead Behavioural Memory Test*. 2nd Ed. Tradução: OLIVEIRA, R.M.; SCHMIDT, S.L. Suffolk: Thames Valley Company, 1991.
- WOERNER M.G.; MANUZZA S.; KANE J.M. Anchoring the BPRS: An aid to improved reliability. *Psychopharmacol Bull*, v. 24, n. 1, p. 112-7, 1988.
- WOODY, C.D.; GRUEN, E. Cholinergic and glutamatergic effects on neocortical neurons may support rate as well as development of conditioning. *Progress in Brain Research*, v. 98, p. 365-70, 1993.
- WOODY, C.D.; GRUEN, E.; BURT, D. Changes in membrane currents during Pavlovian conditioning of single cortical neurons. *Brain Research*, v. 539, p. 76-84, 1991.
- ZIEMANN, U., PAULUS, W., ROTHEMBERGER, A. Decreased motor inhibition in tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *American Journal of Psychiatry*, v. 154, p. 1277-84, 1997.
- ZYSS, T. Is the electroconvulsive therapy obliged to elicit seizures? – Magnetic brain stimulation as a hypothesis of a new psychiatric therapy. *Psychiatr Pol*, v.25, p. 531-41, 1992.