

Aplicação da estimulação magnética transcraniana de repetição no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo e outros transtornos de ansiedade

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as a Treatment for Obsessive-Compulsive Disorder and other Anxiety Disorders

CARLOS GUSTAVO S. MANSUR¹

SERGIO DE BARROS CABRAL²

MARIA DO CARMO B. SARTORELLI³

ANTONIO CARLOS LOPES⁴

EURÍPEDES CONSTANTINO MIGUEL F.⁵

MARCIO ANTONINI BERNIK⁶

MARCO ANTONIO MARCOLIN⁷

Resumo

A estimulação magnética transcraniana de repetição (EMTr) vem sendo amplamente investigada como ferramenta terapêutica em transtornos psiquiátricos, especialmente a depressão. Neste trabalho, compilamos as informações provenientes de estudos que investigaram as aplicações da EMTr no tratamento dos transtornos de ansiedade: transtorno do pânico (TP), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e especialmente o transtorno obsessivo compulsivo (TOC). Três estudos foram publicados abordando o tratamento do TOC, sendo que utilizaram metodologias e parâmetros de aplicação extremamente diversos, dificultando a obtenção de informações conclusivas sobre a efetividade deste tratamento. Quatro estudos publicados sobre TEPT e EMTr também apresentam dados conflitantes e pouco comparáveis, mas destaca-se publicação recente com desenho duplo-cego e resultados positivos. Quanto ao TP e o TAG, apenas

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

1 Médico psiquiatra e médico colaborador do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

2 Médico supervisor do IPq-HC-FMUSP. Mestre em Psiquiatria pela FMUSP.

3 Especialista em Psiquiatria pela ABP. Formada pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP.

4 Médico psiquiatra do Projeto de Transtornos do Espectro Obsessivos Compulsivos do IPq-HC-FMUSP (PROTOC). Doutorando do IPq-HC-FMUSP.

5 Professor associado do IPq-HC-FMUSP. Médico psiquiatra pela FMUSP. Coordenador do PROTOC-IPq-HC-FMUSP.

6 Doutor em Psiquiatria pelo IPq-HC-FMUSP. Coordenador do Ambulatório de Ansiedade do IPq-HC-FMUSP.

7 Doutor pela Universidade de Illinois, em Chicago. Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785 – 3º andar – Cerqueira César – São Paulo – SP – CEP: 05403-010. Fone: (5511) 3069-6525, e-mail: ect@hcnet.usp.br

pequenas investigações iniciais foram realizadas. Conclusão: Apesar dos estudos citados, não há dados conclusivos sobre a eficácia terapêutica da EMTr nos transtornos de ansiedade. Isto se dá especialmente devido aos estudos com amostras pequenas e desenho aberto. Portanto, devem ser realizados estudos mais aprofundados para que possamos obter estas respostas.

Palavras-chave: Estimulação magnética transcraniana, transtorno obsessivo-compulsivo, tratamento, transtornos de ansiedade.

Abstract

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) have been widely studied as a therapeutic method in psychiatric disorders, specially in major depression. In this paper, we have compiled the information from studies concerning the use of rTMS as a therapeutic tool for anxiety disorders: panic disorder (PD), post-traumatic stress disorder (PTSD), generalized anxiety disorder (GAD) and mainly obsessive-compulsive disorder (OCD). Three studies have been published concerning treatment of OCD with rTMS, but they are very different in their methods and in the application parameters and location, making it difficult to draw any conclusion about the efficacy of rTMS in these cases. Four studies published on PTSD also showed very ambiguous and hardly comparable data, but a recent double-blind study with positive results is discussed. Very few initial investigations are available concerning PD and GAD. Conclusion: Although many studies are mentioned, there is no conclusive data about the therapeutic efficacy of rTMS in anxiety disorders. It is mainly due to a large number of open-labelled studies with small sample sizes. Therefore, studies with a deeper approach are needed to provide this answers.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation, obsessive-compulsive disorder, treatment, anxiety disorders.

Introdução

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é um método físico cujas aplicações terapêuticas em psiquiatria vêm sendo amplamente investigadas em diversos centros ao redor do mundo. Seu emprego no tratamento dos transtornos de ansiedade iniciou-se com Greenberg e cols. (1997), que relataram o uso de EMT repetitiva (EMTr) em três pacientes portadores de transtornos ansiosos diversos. Os resultados obtidos sugeriram que a EMTr possa ter afetado sintomas nucleares de transtornos ansiosos, e que esta possa ser uma técnica útil no estudo de neurocircuitos potencialmente relacionados com esses transtornos. Desde então, alguns estudos abordando o tratamento dos transtornos obsessivo-compulsivo, do pânico e de estresse pós-traumático com EMTr foram realizados e serão descritos e analisados a seguir.

Transtorno obsessivo-compulsivo e estimulação magnética transcraniana

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é uma afecção psiquiátrica caracterizada pela ocorrência de

pensamentos intrusivos e de atos repetitivos que visam a diminuir a ansiedade ou desconforto eliciado por estes pensamentos. Observa-se comprometimento na função psicossocial e tendência a cronificação dos sintomas nos casos não-tratados. O tratamento usualmente é feito com medicação antidepressiva, especialmente os ISRS e a clomipramina, e a psicoterapia cognitivo-comportamental também é uma modalidade terapêutica com evidências de eficácia para este transtorno (Foa *et al.*, 1985; Mawson *et al.*, 1982).

O TOC tem sido amplamente estudado quanto à sua etiologia e possibilidades terapêuticas. Vários estudos têm relacionado o TOC como uma alteração que envolve principalmente estruturas subcorticais como os gânglios da base e, em particular, o núcleo caudado (Rauch *et al.*, 1997). Porém, novas investigações com o uso de neuroimagem funcional têm revelado um hipermetabolismo de regiões do córtex pré-frontal no TOC (Saxena *et al.*, 2000), que é revertida após o tratamento. A EMT de pulso pareado foi empregada para demonstrar aumento na excitabilidade cortical em pacientes portadores de TOC. Este fato, já demonstrado anteriormente para portadores de síndrome de Tourette e de distonia focal, é relevante para a compreensão da fisiopatologia desse

transtorno, sendo mais um dado que o aproxima de outros transtornos que envolvem estruturas subcorticais (Greenberg *et al.*, 2000).

A EMTr vem sendo recentemente estudada por alguns grupos como potencial ferramenta terapêutica no TOC. Greenberg e cols. (1997 b) estudaram o efeito de uma única aplicação de EMTr de alta frequência (20 Hz) ao córtex pré-frontal esquerdo (CPFE), direito (CPFD) e córtex occipital, em estudo aberto com 12 pacientes portadores de TOC. A intensidade das obsessões e compulsões foi medida antes, durante, após 30 minutos e após oito horas de cada uma das aplicações, feitas em dias diferentes para cada sujeito. Não foi encontrado efeito significativo quanto às obsessões, mas houve melhora significativa na intensidade das compulsões, somente para o tratamento realizado no CPFE. Contudo, o autor ressalta a necessidade de estudos controlados para resultados mais conclusivos, considerando a possibilidade de efeito placebo devido à curta duração e ao caráter aberto do estudo.

Outro estudo aberto preliminar realizado por Sachdev e cols. (2001) verificou o efeito terapêutico da EMTr em 12 pacientes portadores de TOC resistente, realizando 30 sessões de alta frequência (10 Hz) aplicadas ao CPFD e CPFE. Observou-se resposta clínica significativa sustentada em cerca de um quarto dos pacientes estudados, com redução superior a 40% na escala Y-BOCS. Ambos os grupos mostraram redução significativa quanto a obsessões e compulsões, mas não houve diferença significativa entre eles. Observou-se também tendência a melhora dos sintomas até a quarta semana de seguimento. A principal limitação deste estudo, contudo, é a ausência de grupo-controle, mantendo novamente a possibilidade de efeito placebo apesar da resposta contundente em pacientes resistentes.

Alonso e cols. (2001), contudo, demonstraram em estudo controlado, duplo-cego e randomizado que EMTr aplicada ao CPFD não produziu efeito terapêutico significativo em pacientes com TOC. Tal estudo utilizou técnica bastante diferente em relação aos anteriores, como a aplicação de EMTr de baixa frequência e o emprego de bobina circular, que poderiam estar relacionados à falha terapêutica. Em última análise, as técnicas utilizadas nos três estudos descritos diferem muito, sendo pouco comparáveis entre si.

Existe, portanto, indefinição na literatura quanto à eficácia da EMTr no tratamento de pacientes com TOC. Revisão sistemática realizada recentemente conclui que os dados disponíveis atualmente são insuficientes para que se chegue a qualquer conclusão a este respeito (Martin *et al.*, 2003). Contudo, a existência de um grupo significativo de pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionados impõe o prosseguimento dessa investigação. Por essa razão, está em andamento no Serviço de EMTr do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo um estudo que tem por

objetivo determinar a eficácia da EMTr de alta frequência para o tratamento de portadores de TOC resistente. Trinta pacientes serão randomizados para receberem 30 aplicações de EMTr ativa ou placebo no CPFD e avaliados com escalas para TOC, ansiedade, depressão e qualidade de vida.

Transtorno de estresse pós-traumático e EMTr

McCann e cols. (1998) iniciaram a investigação das aplicações terapêuticas da EMTr para o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) com o estudo de dois casos, sugerindo a utilidade potencial de EMTr de baixa frequência na normalização da hiperatividade metabólica paralímbica e frontal direita associada ao TEPT.

Grisaru e cols. (1998) submeteram dez pacientes portadores de TEPT a uma sessão de EMTr de baixa frequência aplicada em ambos os lados do córtex motor. Observou-se uma melhora significativa na escala de impressão clínica global (CGI) nas 24 horas que se seguiram à aplicação, que não se manteve após sete dias da avaliação, com retorno à linha de base. Houve melhora importante em um dos sintomas nucleares do TEPT (evitação), assim como melhora da ansiedade e somatização. Os dados relacionados a este estudo devem ser analisados com cuidado adicional, devido à aplicação dos estímulos ao córtex motor, sem aplicabilidade documentada em psiquiatria, e à curta duração do tratamento.

Rosenberg e cols. (2002) avaliaram 12 pacientes com diagnóstico de TEPT e depressão maior (DSM-IV) que foram submetidos a dez sessões de EMTr aplicadas ao CPFE. Os pacientes foram subdivididos em dois grupos, sendo que em cada paciente seria empregada uma frequência de 1 ou 5 Hz. Foi observada uma melhora significativa no humor dos pacientes, mantida em um seguimento de dois meses. Houve apenas melhora mínima nos sintomas nucleares de TEPT, mas significativa no humor, ansiedade e sono. Os grupos não foram comparados entre si e não houve, como no estudo anterior, controle com placebo, o que dificulta a avaliação da eficácia real do procedimento. Além disso, o resultado pouco expressivo quanto aos sintomas de TEPT deve ser analisado levando-se em consideração o pequeno tamanho da amostra e o emprego isolado de frequências baixas.

Recentemente, Cohen e cols. (2004) avaliaram a eficácia da EMTr em 24 pacientes portadores de TEPT através de um estudo duplo-cego controlado com placebo. Os pacientes foram subdivididos em três grupos: a) estimulação placebo; b) estimulação com frequência de 1 Hz (baixa); c) estimulação com 10 Hz (alta frequência). Os estímulos (total de dez sessões) foram aplicados ao CPFD. Os efeitos terapêuticos no grupo tratado com 10 Hz foram maiores que nos outros grupos. Na avaliação

feita 14 dias após o término das aplicações, observou-se uma redução em sintomas nucleares do TEPT (*reexperiencing* e evitação). O efeito da EMTr foi significativo e estável por pelo menos 14 dias após o tratamento. Estes são dados relativamente consistentes, mas que necessitam de replicação para que se estabeleça o uso da EMTr de alta frequência para o tratamento do TEPT. Não é possível ainda determinar também a necessidade de tratamento de manutenção.

Transtorno do pânico e EMTr

A eficácia da EMTr para o tratamento do transtorno do pânico (TP) encontra-se ainda em fase inicial de investigação. Foram publicados apenas dois pequenos estudos que se propõem a analisar esta questão. Em estudo piloto com três pacientes portadores de TP, foi empregada estimulação com frequência de 1 Hz ao CPFD. Foi observada uma melhora discreta, não clinicamente significativa. Na segunda fase do estudo, com dois pacientes, aplicações com os parâmetros anteriores foram alternadas com aplicações a 20 Hz ao CPFE. Não se observou melhora adicional (Garcia-Toro *et al.*, 2002). Naturalmente, este estudo também tem as limitações impostas pelo tamanho reduzido de amostra e ausência de grupo-controle.

O mesmo se aplica a um relato de caso de paciente portador de TP publicado por Zwanzgler e cols. (2002). Foram aplicadas dez sessões de EMTr com 1 Hz ao CPFD, e antes e ao final do tratamento foi realizado o teste provocativo com tetrapeptídeo colecistoquinina (CCK-4). A administração de CCK-4 provoca sintomas similares ao ataque de pânico tanto em voluntários normais como em pacientes com transtorno do pânico. No final do tratamento, observou-se redução de sintomas de pânico, assim como melhora do pânico induzido pelo CCK-4 e atenuação da elevação dos níveis

plasmáticos de ACTH e cortisol induzidos pelo CCK-4. No seguimento de quatro semanas, as condições da paciente mostraram-se estáveis. Apesar dos interessantes cuidados de registro endócrino e emprego de teste provocativo, este estudo certamente necessita de replicação com ampliação da amostra e controle com EMTr placebo para que se possa determinar a eficácia da técnica para o tratamento do TP.

Conclusão

Apesar dos estudos citados, ainda há poucos dados conclusivos quanto ao emprego terapêutico da EMTr no tratamento dos transtornos de ansiedade. Em parte, isso decorre do fato de a maioria dos estudos ainda ter sido realizada com desenho aberto e amostras muito pequenas. Houve também pouca padronização quanto à técnica de estimulação empregada (frequência rápida ou lenta, duração), tornando os estudos pouco comparáveis entre si. O próprio local da estimulação no encéfalo ainda é controverso, apesar de este último recentemente encontrar-se empiricamente delimitado ao CPFD e CPFE.

Os dados já existentes quanto ao emprego da EMTr para tratamento do TOC e do TP são globalmente pouco conclusivos, tornando necessários mais estudos controlados nesta área. Quanto ao tratamento do TEPT, Cohen e cols. (2004) encontraram efeito positivo com o emprego de frequências altas ao CPFD em estudo controlado, dado que ainda carece de replicação. O emprego da EMTr associada a tratamentos medicamentosos para casos resistentes ou para abreviação do tempo de resposta também é outra fronteira que necessita de investigação. Não foi encontrado em busca eletrônica sistemática nenhum estudo publicado que abordasse o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada com EMTr.

Referências bibliográficas

- ALONSO, P.; PUJOL, J.; CARDONER, N.; BENLLOCH, L.; MERCHÓN, J.M.; CAPDEVILA, A.; VALLEJO, J. - Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 158:1143-5, 2001.
- COHEN, H.; KAPLAN, Z.; KOTLER, M.; KOUPERMAN, I.; MOISA, R.; GRISARU, N. - Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 161:515-24, 2004.
- FOA, E.; STEKETEE, G.S.; OZAROW, B.J. - Behavior therapy with obsessive-compulsives: from the theory to treatment. In: Mavinakalian, M.; Turner, S.; Michelson, L (eds.) *Obsessive-compulsive disorder: psychological and pharmacological treatment.* eds. New York: Plenum, 1985. p 49-129.
- GARCIA-TORO, M. et al. - Panic disorder and transcranial magnetic stimulation. *Actas Esp Psiquiatr* 30(4):221-4, 2002.
- GARCIA-TORO, M.; SALVA COLL, J.; CRESPI FONT, M.; ANDRES TAULER, J.; AGUIRRE ORUE, I.; BOSCH CALERO, C. - Panic disorder and transcranial magnetic stimulation. *Actas Esp Psiquiatr* 30(4):221-4, 2002.
- GREENBERG, B.D.; MCCANN, U.D.; BENJAMIN, J.; MURPHY, A.D. - Repetitive TMS as a probe in anxiety disorders: theoretical considerations and case reports. *CNS Spectrums* 2 (1):47-52, 1997.

- GREENBERG, B.D.; GEORGE, M.S.; MARTIN, J.D.; BENJAMIN, J.; SCHLAEPFER, T.E.; ALTEMUS, M. et al. - Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: A preliminary study. *Am J Psychiatry* 154:867-9, 1997b.
- GREENBERG, B.D.; ZIEMAN, U.; CORÁ-LOCATELLI, G.; HARMON, A.; MURPHY, D.L.; KEEL, J.C.; WASSERMANN, E.M. - Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology* 54:142, 2000.
- GRISARU, N.; AMIR, M.; COHEN, H.; KAPLAN, Z. - Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 44:52-5, 1998.
- MCCANN, U.D.; KRIMBELL, T.A.; MORGAN, C.M.; ANDERSON, T.; GERACI, M.; BENSON, B.E. et al. - Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 55:276-9, 1998.
- MARTIN, J.L.; BARBANOJ, M.J.; PEREZ, V.; SACRISTAN, M. - Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD003387, 2003.
- MAWSON, D.; ROMM, L. - Clomipramine and exposure for chronic obsessive-compulsive rituals: 2 year follow up and further findings. *Br J Psychiatry* 140:11-8, 1982.
- RAUCH, S.L.; SAVAGE, C.R. - Neuroimaging and neuropsychology of the striatum: Bridging basic science and clinical practice. *Psych Clin North Am* 20 (4):741-68, 1997.
- ROSENBERG, P.B.; MEHNDIRATTA, R.B.; MEHNDIRATTA, Y.P.; WAMER, A.; ROSSE, R.B.; BALISH, M. - Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression. *J Neuropsych Clin Neurosci* 14 (3):270-6, 2002.
- SACHDEV, P.S.; MCBRIDE, R.; LOO, C.K.; MITCHELL, P.B.; MALHI, G.S.; CROKER, V.M. - Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: A preliminary investigation. *J Clin Psychiatry* 62:981-4, 2001.
- SAXENA, S.; RAUCH, S.L. - Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 23:563-70, 2000.
- ZWANZGLER, P.; MINOV, C.; ELLA, R.; SCHÜLE, C.; BAGHAI, T.; MÖLLER, H. et al. - Transcranial magnetic stimulation for panic. *Am J Psychiatry* 159 (2):315-6, 2002.