




Estimulação cerebral por pulsos sonoros de baixa frequência como coadjuvante nas alterações das funções corticais superiores

Non-invasive brain stimulation by low-frequency sound pulses as an adjunct to changes in higher cortical functions

 Paulo Cesar Sandler¹,  Gilson Tanaka Shinzato¹,  Linamara Rizzo Battistella²

RESUMO

Não há dúvidas sobre os prejuízos na vida humana, extensivos à família e sociedade como um todo, abrangendo todos os aspectos funcionais das pessoas envolvidas, além do indivíduo, originados dos traumatismos cranioencefálico, agudos e crônicos, externos ou internos: acidentes, atropelamentos, quedas, crimes, acidente vascular cerebral, doenças com neurodegeneração progressiva, resultando em estados demenciais. Ao longo de meio século, houve a introdução contínua de medicamentos, com resultados usualmente contraditórios e frustrantes, exigindo novas tentativas com outras classes farmacológicas. No todo, a limitação se faz sentir na impossibilidade de reversão ou mesmo de mera estabilização dos danos neurológicos, e inocuidade em termos de estimulação da neuroplasticidade. Uma exceção parece ser uma nova abordagem: a estimulação cerebral profunda por pulsos sonoros de baixa frequência (Transcranial Pulse Stimulation, ou TPS). Ainda pouco conhecida, a não ser em alguns centros de tratamento, tem se mostrado ser um acréscimo válido, por complementar os programas multidisciplinares de reabilitação.

Palavras-chave: Traumatismos Craniocerebrais, Estimulação Encefálica Profunda, Tratamento por Ondas de Choque Extracorpóreas, Terapia por Ultrassom, Reabilitação

ABSTRACT

There is no doubt about the damage to human life, also extended to family and society as a whole, regarding all the functional aspects of those involved, not only the patient itself, which originates from traumatic brain injury, acute or chronic, for external or internal reasons, such as accidents, run overs, falls, crimes, stroke, progressive neurodegenerative diseases that result in dementia states. Over half a century, drugs have been continuously introduced, however their results have constantly been contradictory and frustrating, requiring new attempts with other pharmacological classes. Overall, the limitation is felt in the impossibility of reversing or even merely stabilizing the neurological damage and inefficacy regarding neuroplasticity stimulation. One exception seems to be a new approach, the non-invasive brain stimulation by low-frequency sound pulses (Transcranial Pulse Stimulation, or TPS). Except for some treatment centers, TPS is still unknown, however it has shown to be a valid adjunct in multidisciplinary rehabilitation programs.

Keywords: Craniocerebral Trauma, Deep Brain Stimulation, Extracorporeal Shockwave Therapy, Ultrasonic Therapy, Rehabilitation

¹ Instituto de Medicina Física e Reabilitação, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo

² Departamento de Medicina Legal, Bioética, Medicina do Trabalho e Medicina Física e Reabilitação, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo

Autor Correspondente

Paulo Cesar Sandler
E-mail: paulo.sandler@hc.fm.usp.br

Conflito de Interesses

Nada a declarar

Submetido: 9 dezembro 2022

Aceito: 18 janeiro 2023

Como citar

Sandler PC, Shinzato GT, Battistella LR. Estimulação cerebral profunda por pulsos sonoros de baixa frequência como coadjuvante nas alterações das funções corticais superiores. Acta Fisiátr. 2023;30(1):69-72.

DOI: 10.11606/issn.23170190.v30i1a209489

ISSN 2317-0190 | Copyright © 2023 | Acta Fisiátrica
Instituto de Medicina Física e Reabilitação – HCFMUSP



Este trabalho está licenciado com uma licença
Creative Commons - Atribuição 4.0 Internacional

INTRODUÇÃO

Não há dúvidas sobre os prejuízos na vida humana, extensivos à família e sociedade como um todo, abrangendo todos os aspectos funcionais das pessoas envolvidas, além do indivíduo, originados dos traumatismos cranioencefálico, agudos e crônicos, externos ou internos: acidentes, atropelamentos, quedas, crimes, acidente vascular cerebral, doenças com neurodegeneração progressiva, resultando em estados demenciais.¹

No que se refere aos quadros crônicos, enfrentamos dificuldades diagnósticas, pela persistente impossibilidade, quase que total, de dispormos de exames subsidiários que tiveram notável progresso tecnológico nos últimos vinte e cinco anos, a exemplo dos exames através de imagens funcionais.² O mesmo ocorre com técnicas de pesquisa bioquímica molecular, como a elucidação de fatores inflamatórios em outras áreas mórbidas.³

O resultado é que nossos esquemas teóricos continuam no mesmo estado, há um século, quando foram descobertas a localização anatômica, e, de modo extremamente parcial, a fisiopatologia de poucas enfermidades, como a síndrome de Alzheimer, os corpos de Lewis e aterosclerose cerebral difusa. Talvez a descoberta da neuroplasticidade tenha sido um avanço teórico real. Os esclarecimentos de aspectos fisiopatológicos muito parciais não produziram, de modo óbvio, avanços reais, e não hipotéticos, ou de meras crenças, no estabelecimento de etiologias, pela complexidade multicausal envolvida.

As consequências se expressam nas limitações atuais da prática terapêutica. Persiste uma divisão por especialidades, um pouco aliviada pela constituição de equipes multidisciplinares desenvolvendo programas de reabilitação, integrando abordagens puramente funcionais, nas áreas de fisioterapia, neurologia, psiquiatria e neuropsicológicas. Provêm estimulação e inibição neuromuscular, por treinamento neuromotor e neurocognitivo.

Ao longo de meio século, houve a introdução contínua de medicamentos, com resultados usualmente contraditórios e frustrantes, exigindo novas tentativas com outras classes farmacológicas. No todo, a limitação se faz sentir na impossibilidade de reversão ou mesmo de mera estabilização dos danos neurológicos, e inocuidade em termos de estimulação da neuroplasticidade.

Uma exceção parece ser uma nova abordagem: a estimulação cerebral profunda por pulsos sonoros de baixa frequência (Transcranial Pulse Stimulation, ou TPS). Ainda pouco conhecida, a não ser em alguns centros de tratamento, tem se mostrado ser um acréscimo válido, por complementar os programas multidisciplinares de reabilitação. Também de modo diverso, no que se refere a esclarecimentos fisiopatogênicos fundamentais para o tratamento de danos cerebrais, descobriu-se um efeito neuroprotetor, regenerativo, por ação anti-inflamatória e de melhora da angiogênese, resultando e retorno da circulação sanguínea nas áreas cerebrais. Iniciaram-se investigações na circulação linfática, sabidamente importante na região cerebral - embora altamente desconhecida.

De modo mais específico, descobriu-se que o TPS estimula a cadeia neuronal, por regeneração tecidual através de neurogênese,⁴ incrementando a neuroplasticidade,^{5,6,7} vasodilatação e neoangiogênese, agindo na estimulação de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF),^{8,9,10} aumentando a eficácia do sistema glnfático.¹¹ Como outro exemplo de neuroproteção, já se mostrou eficaz também em modelos animais de lesões medulares.^{12,13}

O Dr. Henning Lohse-Busch, fisiatra do Centro de Distúrbios de Movimento na Clínica Rheintal, em Bad Krozingen (Alemanha), concebeu e descreveu em 2014 o uso do TPS, com melhora clínica em pacientes portadores de lesões encefálicas graves e estado minimamente consciente.¹⁴ Visitou, a convite, o IM-REA/HCFMUSP em 2015 durante a "Jornada Nacional de Fisioterapia", compartilhando generosamente sua experiência. Recentemente, com a equipe da Universidade de Viena, relatou os resultados obtidos pela aplicação do TPS, em 35 pacientes portadores de Doença de Alzheimer, no espaço de tempo entre duas e quatro semanas.¹⁵ A avaliação de resultados foi medida pelo escore europeu de cognição (CERAD). Aliado ao exame clínico que mostrou melhoras cognitivas significativas, que permaneceram estáveis em um seguimento posterior de três meses. Observou-se também melhora do humor.¹⁶

O sistema original do TPS deriva da aplicação das ondas de choque extracorpóreas, utilizadas há 3 décadas para afecções musculoesqueléticas, e foi aperfeiçoado com um sistema de navegação através de reconstrução da arquitetura encefálica por imagem de RMN. Este novo recurso recebeu a conformidade europeia (CE). Por iniciativa da Profa. Linamara Rizzo Battistella, está sendo validado no Brasil em projeto de pesquisa do IM-REA/HCFMUSP, aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (CAPPesq).

Resultados de ressonância magnética funcional (RMF) foram coerentes com a regulação positiva da rede de memória após o tratamento. Mostraram conectividade funcional aumentada nas áreas hipocâmpais, no córtex parahipocâmpal, no córtex parietal e no precuneus. Os resultados da RMF foram significativamente correlacionados com as pontuações CERAD. Dados de RMF durante um teste de memória confirmaram um aumento da ativação específica no hipocampo.^{17,18}

Todos esses resultados laboratoriais positivos foram coerentes com as melhorias na memória e conectividade funcional cerebral relatados nos exames clínicos em fisioterapia e psiquiatria monitorando a evolução dos pacientes. Uma consequência foi a tentativa de outras aplicações clínicas do uso do TPS, na Doença de Parkinson^{19,20} e depressão em adultos jovens.²¹ Outros fatores notáveis podem ser elencados:

(I) a extrema segurança do TPS, se comparado com outras técnicas de estimulação cerebral. Por exemplo, o ultrassom transcraniano focalizado, que possui efeito termoablativo por aquecimento de tecidos com a emissão de som de altíssima frequência. A baixa frequência do TPS garante a ausência do aquecimento do tecido cerebral e elimina os efeitos mais perigosos, intrínsecos ao método de ultrassom. Para a compreensão do mecanismo de ação do TPS, poderíamos, dada a novidade do tratamento, utilizar os neologismos "infrassom"; ou "sub-sonoro";

(II) se comparado com os tratamentos por irradiação eletromagnética indutiva, a base da Estimulação transcranial por corrente eletromagnética direta transcraniana - mais conhecido pelo acrônimo tDCS (*transcranial direct stimulation*) e por estimulação repetitiva por impulsos magnéticos - mais conhecida pelos acrônimos rTMS e TMS (*transcranial magnetic stimulation*), o TPS não apresenta o risco de convulsões, por estimulação elétrica de focos epiléticos. Ondas sonoras não geram correntes elétricas, nem campos magnéticos indutivos;

(III) a penetração na calota craniana não é inibida para ondas sonoras, e, portanto, abrange áreas mais profundas no cérebro - fato que não ocorre com a indução eletromagnética.

A escolha desse método será uma decisão médica, que irá considerar suas limitações e restrições.²²

Ainda há algumas questões de nomenclatura. Inicialmente a aplicação foi chamada de “ondas de choque”. São questões que sempre acompanham o ineditismo e as inovações da ciência. Independente delas, a aplicação de TPS feita pelo Dr. Lohse-Busch e sua equipe multidisciplinar visa melhorias aliadas a garantias da segurança do paciente e a eficácia dos resultados, de modo pioneiro e experimental. Pode ser vista como menos ousada e mais segura, se usarmos a mesma qualificação de Khrystal²³ aos tratamentos pioneiros em psiquiatria, incluindo as técnicas de eletrochoque, drogas fenotiazínicas, derivadas da imipramina, com efeitos em neuromediadores, e métodos psicoterapêuticos verbais.

CONCLUSÃO

Pode-se falar, realisticamente, que estamos vivendo a época do advento do TPS, abrindo, provavelmente, uma primeira possibilidade real para o tratamento de traumas cranianos. Será desnecessário enfatizar a importância da introdução e aperfeiçoamento, ainda em fase experimental, dessa nova alternativa terapêutica, para os pacientes acometidos, para a sociedade circundante e, obviamente, para nossa atividade, a medicina, nas áreas de prevenção terciária e quaternária, comprometidas com a melhoria do bem-estar individual e social.

REFERÊNCIAS

1. Cruz MN, Hamdan AC. O impacto da doença de Alzheimer no cuidador. *Psicol Estud.* 2008;13(2):223-9. Doi: [10.1590/S1413-73722008000200004](https://doi.org/10.1590/S1413-73722008000200004)
2. Teipel S, Drzezga A, Grothe MJ, Barthel H, Chételat G, Schuff N, et al. Multimodal imaging in Alzheimer's disease: validity and usefulness for early detection. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):1037-53. Doi: [10.1016/S1474-4422\(15\)00093-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00093-9)
3. Laske C, Sohrabi HR, Frost SM, López-de-Ipiña K, Garrard P, Buscema M, et al. Innovative diagnostic tools for early detection of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015;11(5):561-78. Doi: [10.1016/j.jalz.2014.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.06.004)
4. Popescu T, Pernet C, Beisteiner R. Transcranial ultrasound pulse stimulation reduces cortical atrophy in Alzheimer's patients: A follow-up study. *Alzheimers Dement (NY).* 2021;7(1):e12121. Doi: [10.1002/trc2.12121](https://doi.org/10.1002/trc2.12121)
5. Zhang J, Kang N, Yu X, Ma Y, Pang X. Radial extracorporeal shock wave therapy enhances the proliferation and differentiation of neural stem cells by notch, PI3K/AKT, and Wnt/ β -catenin signaling. *Sci Rep.* 2017;7(1):15321. Doi: [10.1038/s41598-017-15662-5](https://doi.org/10.1038/s41598-017-15662-5)
6. Schuh CM, Hausner T, Redl HR. A therapeutic shock propels Schwann cells to proliferate in peripheral nerve injury. *Brain Circ.* 2016;2(3):138-140. Doi: [10.4103/2394-8108.192520](https://doi.org/10.4103/2394-8108.192520)
7. Min BK, Yang PS, Bohlke M, Park S, Vago DR, Maher TJ, et al. Focused ultrasound modulates the level of cortical neurotransmitters: potential as a new functional brain mapping technique. *Int J Imaging Syst Technol.* 2011;21(2):232-40. Doi: [10.1002/ima.20284](https://doi.org/10.1002/ima.20284)
8. Mariotto S, Cavaliere E, Amelio E, Ciampa AR, de Prati AC, Marlinghaus E, et al. Extracorporeal shock waves: from lithotripsy to anti-inflammatory action by NO production. *Nitric Oxide.* 2005;12(2):89-96. Doi: [10.1016/j.niox.2004.12.005](https://doi.org/10.1016/j.niox.2004.12.005)
9. Mariotto S, de Prati AC, Cavaliere E, Amelio E, Marlinghaus E, Suzuki H. Extracorporeal shock wave therapy in inflammatory diseases: molecular mechanism that triggers anti-inflammatory action. *Curr Med Chem.* 2009;16(19):2366-72. Doi: [10.2174/092986709788682119](https://doi.org/10.2174/092986709788682119)
10. Ciampa AR, de Prati AC, Amelio E, Cavaliere E, Persichini T, Colasanti M, et al. Nitric oxide mediates anti-inflammatory action of extracorporeal shock waves. *FEBS Lett.* 2005;579(30):6839-45. Doi: [10.1016/j.febslet.2005.11.023](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.11.023)
11. Harrison IF, Ismail O, Machhada A, Colgan N, Ohene Y, Nahavandi P, et al. Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model. *Brain.* 2020;143(8):2576-93. Doi: [10.1093/brain/awaa179](https://doi.org/10.1093/brain/awaa179)
12. Yamaya S, Ozawa H, Kanno H, Kishimoto KN, Sekiguchi A, Tateda S, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy promotes vascular endothelial growth factor expression and improves locomotor recovery after spinal cord injury. *J Neurosurg.* 2014;121(6):1514-25. Doi: [10.3171/2014.8.JNS132562](https://doi.org/10.3171/2014.8.JNS132562)
13. Yahata K, Kanno H, Ozawa H, Yamaya S, Tateda S, Ito K, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy for promotion of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis and improvement of locomotor and sensory functions after spinal cord injury. *J Neurosurg Spine.* 2016;25(6):745-55. Doi: [10.3171/2016.4.SPINE15923](https://doi.org/10.3171/2016.4.SPINE15923)
14. Lohse-Busch H, Reime U, Falland R. Symptomatic treatment of unresponsive wakefulness syndrome with transcranially focused extracorporeal shock waves. *NeuroRehabilitation.* 2014;35(2):235-44. Doi: [10.3233/NRE-141115](https://doi.org/10.3233/NRE-141115)
15. Beisteiner R, Matt E, Fan C, Baldysiak H, Schönfeld M, Philippi Novak T, et al. Transcranial pulse stimulation with ultrasound in Alzheimer's disease—a new navigated focal brain therapy. *Adv Sci (Weinh).* 2019;7(3):1902583. Doi: [10.1002/advs.201902583](https://doi.org/10.1002/advs.201902583)
16. Matt E, Dörl G, Beisteiner R. Transcranial pulse stimulation (TPS) improves depression in AD patients on state-of-the-art treatment. *Alzheimers Dement (N Y).* 2022;8(1):e12245. Doi: [10.1002/trc2.12245](https://doi.org/10.1002/trc2.12245)
17. Dörl G, Matt E, Beisteiner R. Functional specificity of TPS brain stimulation effects in patients with Alzheimer's disease: a follow-up fMRI analysis. *Neurol Ther.* 2022;11(3):1391-1398. Doi: [10.1007/s40120-022-00362-8](https://doi.org/10.1007/s40120-022-00362-8)
18. Matt E, Kaendl L, Tenk S, Egger A, Kolarova T, Karahasanović N, et al. First evidence of long-term effects of transcranial pulse stimulation (TPS) on the human brain. *J Transl Med.* 2022;20(1):26. Doi: [10.1186/s12967-021-03222-5](https://doi.org/10.1186/s12967-021-03222-5)
19. Cont C, Stute N, Galli A, Schulte C, Logmin K, Trenado C, et al. Retrospective real-world pilot data on transcranial pulse stimulation in mild to severe Alzheimer's patients. *Front Neurol.* 2022;13:948204. Doi: [10.3389/fneur.2022.948204](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.948204)

20. Beisteiner R. Brain Stimulation for Patients With Parkinson Disease [database on the Internet]. Bethesda (MD): Clinical-Trials.gov; c2023 [cited Dec 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333511>
21. Lohse-Busch H. Transcranial pulse stimulation TPS with focused extracorporeal shock waves. A new promising non invasive symptomatic treatment of Parkinson's disease: ca-suistics and feasibility study [text on the Internet]. Berlin: ResearchGate [cited 2022 Dec 15]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/353794893>
22. Cheung T, Ho YS, Yeung JW, Leung SF, Fong KNK, Fong T, et al. Effects of Transcranial Pulse Stimulation (TPS) on young adults with symptom of depression: a pilot randomised controlled trial protocol. *Front Neurol.* 2022;13:861214. Doi: [10.3389/fneur.2022.861214](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.861214)
23. Khrystal JH. Prefácio. In: Miguel EC, Lafer B, Elkis H, Forlenza OV. *Clínica Psiquiátrica: os fundamentos da psiquiatria - volume 1.* Barueri: Manole; 2021.