

Utilização da estimulação magnética transcraniana como método diagnóstico em crianças: uma revisão sistemática

Transcranial magnetic stimulation as a diagnosis method in children: a systematic review

Renata de Assis Fonseca Santos Brandão¹; Felipe Fregni²; Eduardo Pondé de Sena³

¹Mestranda em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – ICS/UFBA; ²Professor Associado – Harvard Medical School; ³Professor Adjunto de Farmacologia – ICS/UFBA

Resumo

Objetivo: Esta revisão sistemática tem como objetivo revisar o uso da estimulação magnética transcraniana (EMT) como método diagnóstico em crianças. **Metodologia:** Foi realizada por meio da busca nos bancos de dados do National Center for Biotechnology Information via Pubmed e da The Cochrane Library, durante o período de 2002 a junho de 2012. Foram utilizadas como palavras-chave: transcranial magnetic stimulation (TMS) AND child. Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos realizados com estimulação magnética transcraniana com pulso simples e/ou pareado, idade amostral de 0 a 18 anos, publicação em língua inglesa, portuguesa ou espanhola. **Resultados:** De acordo com os critérios, cinco artigos foram incluídos. Entre eles, dois utilizaram a EMT para avaliação de eficiência medicamentosa em crianças com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade; um para avaliar a eficiência da toxina botulínica em crianças com paralisia cerebral; um utilizou a EMT em bebês internados na UTI neonatal; e um descreveu nova maneira de avaliação através da utilização da EMT e ressonância magnética funcional. **Conclusões:** Os estudos mostraram que a EMT pode ser uma ferramenta útil na avaliação da excitabilidade cortico-espinal em crianças. Os parâmetros utilizados nos estudos foram diferentes, o que indica a necessidade de novas pesquisas, seguindo parâmetros semelhantes na população infantil.

Palavras-chave: Estimulação Magnética Transcraniana, Criança

Abstract

Aims: This systematic review aims to review the use of transcranial magnetic stimulation (TMS) as a diagnostic method in children. **Methodology:** We searched the following databases: National Center for Biotechnology Information via Pubmed and the Cochrane Library, during the period from Jan 2002 to June 2012; using the keywords transcranial magnetic stimulation (TMS) AND child. Inclusion criteria were clinical studies with transcranial magnetic stimulation using single pulse and / or paired pulse; age between 0 and 18 years, published in English, Portuguese or Spanish. **Results:** Five articles met our inclusion criteria and were included. Among them, two used TMS to assess drug effectiveness in children with attention deficit disorder / hyperactivity, one to evaluate the effectiveness of botulinum toxin in children with cerebral palsy, one used TMS in infants hospitalized in neonatal intensive care unit, and one described a new way of evaluation by using TMS and functional magnetic resonance imaging. **Conclusion:** These studies have shown that TMS can be a useful tool in assessing corticospinal excitability in children. The parameters used in these studies were different, which indicates the need for further research as to validate TMS as a diagnostic marker of corticospinal excitability.

Keywords: Transcranial Magnetic Stimulation. Child.

1. INTRODUÇÃO

O estudo das funções corticais é primordial nos avanços terapêuticos neuropsiquiátricos infantis. Técnicas de neuroimagem, como a ressonância magnética funcional (RMF), técnicas que utilizam o registro de potenciais evocados corticais e a estimulação magnética transcraniana (EMT), surgiram para complementar esses estudos. O conhecimento das redes neuronais, a partir destes exames, pode contribuir para melhor compreensão acerca da plasticidade

diferenciada que se observa em patologias do sistema nervoso central.

A EMT se baseia no princípio de indução eletromagnética de Faraday, cuja concepção considera que o campo magnético é gerado em virtude da passagem de corrente elétrica. (BRUNONI; BOGGIO; FREGNI, 2012) Segundo Fregni e Pascual-Leone (2007), é uma aplicação neuroestimulatória e neuromodulatória, que ocorre por meio de pulsos gerados em estimulador e transmitidos ao crânio por meio de bobina. Para Hallet (2000), a escolha da bobina pode interferir no resultado. As ondas magnéticas geradas causam fluxo paralelo à bobina; se estas forem circulares, o campo magnético é maior, enquanto a bobina em oito torna-se mais focal na interseção dos círculos.

Após a penetração da onda magnética, correntes elétricas são criadas nas regiões corticais, despolarizando

Recebido em 29/06/2012; revisado em 20/08/2012.

Correspondência / Correspondence: Secretaria do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. Instituto de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Bahia. Av. Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP 40.110-100. Salvador, Bahia, Brasil. Tel.: (55) (71) 3283-8959, Fax: (55) (71) 3283-8894. E-mail - ppgorgsistem@ufba.br

zando neurônios. (PASCUAL-LEONE et al., 2011) Quando a estimulação magnética é realizada em córtex motor, observa-se contração da musculatura contralateral que pode ser registrada através de eletromiografia de superfície. (PASCUAL-LEONE et al., 2011) A estimulação magnética transcraniana pode ser aplicada de três formas: utilizando-se pulsos simples, pareados e repetitivos. Os pulsos simples podem ser usados para mapeamento do córtex e estudo do tempo de condução do estímulo. Já os pulsos pareados são utilizados para realizar medidas de avaliação neurofisiológica. E a estimulação repetitiva é neuromodulatória. (ARAÚJO et al., 2011) Outros registros realizados são a facilitação e a inibição intracorticais entre estímulos e foram descritas, inicialmente, por Ziemann, Rothwell e Ridding (1996). Além da possibilidade de registro de potenciais evocados corticais, a utilização da EMT permite repetição do exame quantas vezes forem necessárias, diferentemente de outras técnicas de imagem, servindo de base para maior compreensão da fisiologia cortical. (HALLET, 2000)

Esta revisão sistemática teve como objetivo descrever padrões da estimulação magnética transcraniana utilizados em estudos clínicos com crianças, garantindo assim maior conhecimento e reflexão acerca da técnica.

2 METODOLOGIA

Para desenvolver este estudo, foi realizada busca no banco de dados do National Center for Biotechnology Information via Pubmed e da The Cochrane Library, cobrindo o período de 2002 a junho de 2012. Foram utilizadas como palavras chave: transcranial magnetic stimulation (TMS) AND child. Filtros adicionais, como ensaio clínico, crianças entre 0 e 18 anos e publicações dos últimos dez anos foram também utilizados. Os artigos foram inseridos em planilha, sendo que os duplicados na busca das diferentes bases de dados foram mantidos em apenas uma delas. Utilizaram-se como critérios de inclusão: ensaios clínicos realizados com estimulação magnética transcraniana com pulso simples, idade amostral de 0 a 18 anos, publicação em língua inglesa, portuguesa ou espanhola.

A avaliação dos artigos selecionados seguiu critérios descritos por Jadad e colaboradores (1996), sendo questionados os seguintes pontos:

- 1 - O estudo foi descrito como randomizado?
- 2- Foi descrito como duplo cego?
- 3 - Descreveram-se drop outs?
- 4 - O método utilizado descreveu a randomização e foi apropriada?
- 5 - O método duplo cego foi descrito e foi apropriado?
- 6 - O método utilizado para randomização foi descrito e foi inapropriado?
- 7 - O estudo foi descrito como duplo cego, mas o método de cegamento foi inapropriado?

Para se analisar as possibilidades de vieses de cada estudo, utilizaram-se alguns critérios do protocolo sugerido por Higgins e Green (2006). Questionamentos em relação ao método de seleção, descrevendo-os como: - claro, quando toda a randomização foi detalhada

e nenhum tipo de interferência ocorreu; - inadequado, quando o autor teve qualquer tipo de interferência na aleatorização; - não explícito, quando a descrição dos critérios de seleção não foi clara; - não descrito, quando apenas se referiram a amostra, sem detalhar como se chegou a ela. Esses parâmetros foram verificados a partir dos métodos utilizados para alocação, como os sujeitos foram selecionados e distribuídos em grupos. Além disso, verificaram-se os vieses de desempenho, arguindo se os pacientes sabiam da intervenção, se os profissionais que realizaram a intervenção tinham conhecimento dela e se os avaliadores sabiam da intervenção realizada.

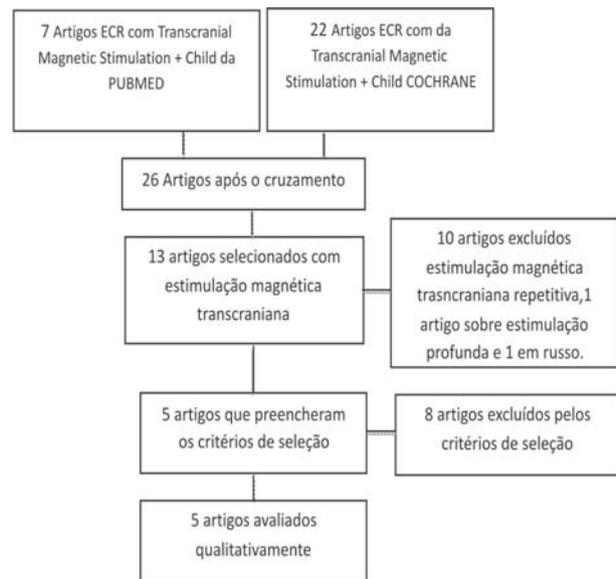


Figura 1- Fluxograma do trabalho

3 RESULTADOS

A partir da busca realizada, chegou-se a 26 artigos, inicialmente analisados pelos resumos, a partir dos quais, excluíram-se 10 de EMT repetitiva e 1 artigo que utilizou estimulação magnética profunda. Além desses, 8 utilizaram amostra com indivíduos acima de 18 anos; 1 tratava da descrição de um projeto a ser iniciado e outro, estava disponível no idioma russo. Sendo assim, após analisada a amostra e tendo em vista os critérios de inclusão, 5 artigos foram considerados para efeito desta revisão.

Assim, os artigos incluídos neste estudo foram analisados seguindo os critérios sugeridos por Jadad e colaboradores (1996) e Higgins e Green (2006). Entre os trabalhos analisados, 2 não esclareceram adequadamente o critério de seleção e 2 utilizaram amostra de conveniência, que pode ser considerada, do ponto de vista metodológico, inadequada, pois não garante uma representatividade populacional. O mascaramento durante a realização do estudo foi realizado em apenas 2 artigos. A randomização, que proporciona uma confiabilidade maior de aleatorização na pesquisa clínica, foi realizada na maioria dos estudos, conforme demonstra o Quadro 1, a seguir.

ARTIGO	Randomização		Mascaramento		Drop out		Seleção			
	sim	não	sim	não	sim	não	C	I	NE	D
Buchmann et al		X		X		X			X	
Redman et al	X			X		X			X	
Gilbert et al	X		X		X			X		
Dabydeen et al	X		X		X			X		
Noirhomme et al		X		X					X	

Quadro 1 – Características dos estudos e critérios de seleção

Legenda: c= claro, i=inadequado, ne= não explícita, d= desconhecida

Fonte: Próprios autores

ARTIGO	Patologia Avaliada	Tipo de bobina	Localização cortical para o estímulo
Buchmann et al	Transtorno do déficit de atenção/hiperatividade	em Oito 70mm	Córtex motor esquerdo, região da mão
Redman et al	Paralisia Cerebral Hemiplégica	em oito 50mm	Alguns centímetros do vértex
Gilbert et al	Transtorno do déficit de atenção /hiperatividade	circular 90mm	Não foi descrito
Dabydeen et al	Bebês pré-termo e atermo com encefalopatia severa	em oito 55mm	Sobre C5
Noirhomme et al	Paralisia Cerebral Hemiplégica	em oito	Vários locais

Quadro 2 – Critérios utilizados na EMT

Fonte: Próprios autores

Os vieses de desempenho, relacionados à assistência aos participantes da pesquisa, sugeridos por Higgins e Green (2006), ocorreram em 3 trabalhos, uma vez que os pacientes que receberam o tratamento e foram avaliados tinham conhecimento dos objetivos do estudo. Com relação aos profissionais que realizaram a intervenção, não ficou claro o mascaramento. Buchmann e outros (2007) descreveram claramente o fato de os avaliadores não terem conhecimento da intervenção. Gilbert e outros (2006) e Dabydeen e outros (2008) descreveram claramente o mascaramento.

Os critérios de intervenção utilizados pelos autores foram descritos e verificou-se variabilidade entre eles, conforme demonstra o Quadro 2.

Os efeitos adversos não foram descritos por Buchmann e outros (2007), enquanto Redman e outros (2008) descreveram alta sensibilidade à realização do exame e limiar motor elevado. Estes efeitos adversos podem estar associados à patologia estudada, pois a idade da amostra selecionada foi a mesma em ambos os estudos. Gilbert e outros (2006) observaram formigamento, dormência, perda de apetite, dor no crânio, náusea, dor de estômago e dor de cabeça quando administrada atomoxetina e realizada a EMT; e dormência, formigamento, dor de cabeça, dor abdominal, variação da audição e outro tipo de dor, no grupo que utilizou metilfenidato, associado à EMT.

Para análise dos resultados, diferentes critérios foram utilizados pelos estudos. Buchmann e outros (2007) e Gilbert e outros (2006) utilizaram o intervalo de inibição intracortical e a ocorrência da facilitação

cortical. Buchmann e outros (2007) encontraram diferença entre o grupo medicado e o grupo controle com relação à regulação cortical. Gilbert e outros (2006) verificaram variação da inibição cortical em homozigotos e heterozigotos para o gene DAT1 VNTR. Por outro lado, Redman e outros (2008) avaliaram o ponto central de latitude do mapa de registro da EMT e obtiveram achados de mudança do ponto central de latitude, após aplicação de toxina botulínica. Noirhomme e outros (2004) testaram o uso da EMT com ressonância magnética funcional (RMF) e utilizaram apenas os limiares motores.

4 DISCUSSÃO

A partir da revisão realizada, observou-se que a publicação de artigos científicos sobre a técnica de avaliação diagnóstica por meio da EMT é escassa. A partir dos dados da busca, observou-se maior quantidade de artigos sobre EMT repetitiva, técnica neuromodulatória. (FREGNI; PASCUAL-LEONE, 2007) Considerando a indução magnética proposta por Faraday, poder-se-ia obter maior conhecimento sobre registros elétricos corticais (BRUNONI; BOGGIO; FREGNI, 2012), como realizado nos estudos descritos.

Dados com relação aos critérios utilizados nos estudos demonstram preferência por bobinas em oito que, segundo Hallet (2000), são mais focais nas regiões determinadas para observação. Apesar de utilizarem o mesmo tipo de bobina, os estudos se diferenciaram tanto no local do crânio para colocação da bobina, como no tipo de registro. Segundo Ziemann,

Rothwell e Ridding (1996), os registros de facilitação e inibição intracorticais podem contribuir para melhor compreensão acerca da fisiologia cortical. Estes dados foram colhidos apenas por Buchmann e outros (2007) e Gilbert e outros (2006).

Analisando todos estes achados, acredita-se que a EMT pode ser uma ferramenta útil na avaliação da excitabilidade córtico-espinhal em crianças e verifica-se a necessidade de outros estudos, utilizando-a com parâmetros semelhantes, para que se confirmem as vantagens e as desvantagens de sua aplicação na clínica pediátrica.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, H.A. et al. Estimulação magnética transcraniana e aplicabilidade clínica: perspectiva na conduta terapêutica neuropsiquiátrica. **Rev. Med. São Paulo.**, São Paulo, v. 90, n. 1, p.3-14, 2011.
- BRUNONI, A.R.; BOGGIO, P.S.; FREGNI, F. Estimulação elétrica no sistema nervoso central. In: _____. **Neuromodulação terapêutica: princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia.** São Paulo: Sarvier, 2012. cap. 1, p. 3-20.
- BUCHMANN, J. et al. Restoration of disturbed intracortical motor inhibition and facilitation in attention deficit hyperactivity disorder children by methylphenidate. **Biol. Psychiatry.**, New York, v. 62, n. 9, p. 963–969, 2007.
- DABYDEEN, L. et al. High-energy and -protein diet increases brain and corticospinal tract growth in term and preterm infants after perinatal brain injury. **Pediatrics, Evanston**, v. 121, n.1, p.148-156, 2008
- FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Technology Insight: noninvasive brain stimulation in neurology – perspectives on the therapeutic potential of rTMS and Tdcs. **Nature Clin. Pract. Neurol.**, New York, v. 3, n. 7, p. 383-393, 2007.
- GILBERT, D.; Dopamine transporter genotype influences the physiological response to medication in ADHD. **Brain.**, London, v. 129, n. 8, p.2038–2046. 2006.
- HALLET, M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. **Nature**, London, v. 406, n. 13, p. 147-150. 2000.
- HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.** West Sussex: Wiley-Blackwell, 2008. 649 p. (Cochrane Book Series)
- JADAD, A.R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin. Trials.**, New York, v. 17, n. 1, p. 1-12. Feb., 1996.
- NOIRHOMME, Q. et al. Registration and real-time visualization of transcranial magnetic stimulation with 3-d mr images. **IEEE Transact. Biomed. Engin.**, Gainesville, v. 51, n. 11, p. 1994-2005. 2004
- PASCUAL-LEONE, A. et al. CA - characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. **Brain Topogr.**, New York, v. 24, n. 3-4, p. 302-315. 2011. Ed. especial: Brain imaging across the lifespan
- PRISMA STATEMENT WEBSITE. **A template of the PRISMA flow diagram.** Disponível em: <<http://www.prisma-statement.org/statement.htm>>. Acesso em: 10 jun. 2012.
- REDMAN, T. A. et al. Upper limb corticomotor projections and physiological changes that occur with botulinum toxin - a therapy in children with hemiplegic cerebral palsy. **European J. Neurol.**, Oxford, v. 15, n. 8, p. 787–791, 2008.
- ZIEMANN, U.; ROTHWELL, J. C.; RIDDING, M. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. **J. Physiol.**, London, v. 496, n.3, p. 873-881, 1996.