

Protocolos terapêuticos de Estimulação Magnética Transcraniana em Depressão

Dr. Edrin Vicente

Primeira parte

A primeira publicação com uso de rTMS em Córtex Frontal Dorsolateral esquerdo para depressão foi de Mark George e Robert Post em 1995, logo seguida por outro relato de Pascual-Leone em 1996. A escolha desse alvo foi baseada em uma análise, feita pelos mesmos autores, da evidência de neuroimagem funcional e estrutural da época (SPECT e RM estrutural), e a escolha de parâmetros baseada em mecanismos celulares de memória.

Entre as milhares de publicações que se seguiram nos 22 anos desde esses estudos pioneiros, queremos chamar atenção aos temas que começam a formar os contornos da próxima geração de protocolos da rTMS terapêutica, alguns deles já com grau de evidência suficiente para a prática clínica:

***Novos alvos terapêuticos:** o córtex frontal dorsomedial, atingido facilmente com uma bobina duplo cone, pode ser um alvo melhor que o dorsolateral, ao menos em uma parte dos pacientes, como demonstrou Downar em 2015.

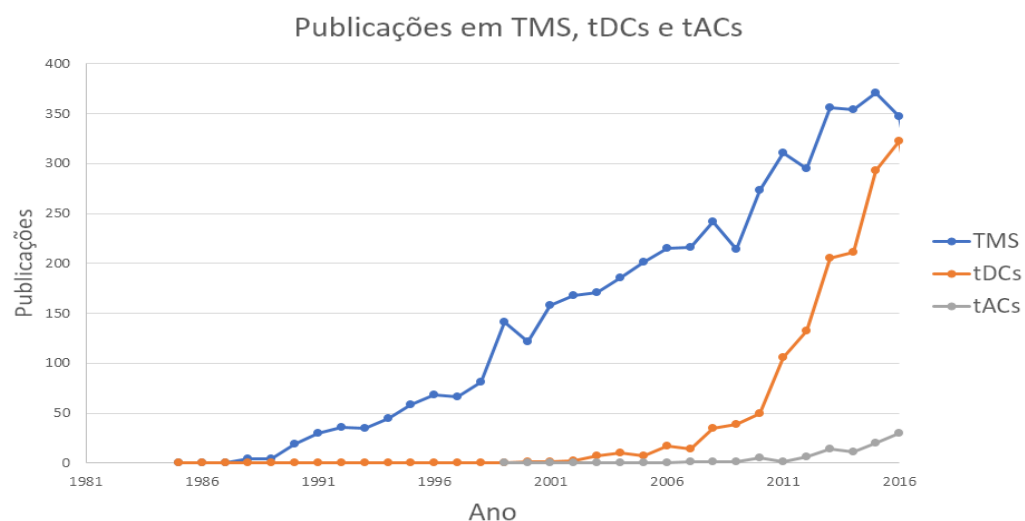
***Redução do tempo de sessão e TMS com múltiplos alvos por sessão:** Já foi demonstrado em um grande estudo a equivalência de eficácia entre uma sessão de theta-burst com 6 minutos e uma de HF-TMS com 30 minutos, abrindo

possibilidade também para aumentar eficácia cobrindo 2 "biotipos" de depressão com aplicação de rTMS a 2 alvos na mesma sessão.

***Redução do tempo de tratamento:** ao invés das 4 a 6 semanas para obter o máximo de resposta, protocolos com maior número de pulsos e múltiplas sessões por dia (**TMS acelerada**) tem sido capazes de reduzir para 2 semanas ou até apenas 2 dias o tempo necessário de treinamento para resposta.

***Técnicas de potencialização de resposta:** Já se demonstrou aumento de eficácia da TMS inibitória na depressão usando a técnica de Priming. O método tem potencial de uso também em reabilitação motora, tinnitus e outras situações em que se busca potencializar a inibição.

É possível prever qual paciente irá responder à TMS? Métodos de neuroimagem funcional conseguiram decifrar ao menos parte da heterogeneidade da depressão e prever, com até 94% de acerto, quais pacientes irão responder à TMS.



ig 1. Evolução no número de publicações sobre TMS, tDCs e tACs.

TMS DLPFC

Os estudos que estabeleceram a rTMS como um método terapêutico com grau A de evidência no tratamento para depressão resistente a medicamentos usaram rTMS unilateral em Córtex Frontal Dorsolateral esquerdo.

Embora diferentes protocolos tenham demonstrado eficácia inequívoca, os índices de remissão em pacientes com maior refratariedade tiveram grande variação (desde 14 até 50% de remissão) e recentemente tem sido estudados novos parâmetros e layouts de bobina com o objetivo de aumentar essa taxa de resposta.

Antes de considerar variações, no entanto, é fundamental o uso e conhecimento dos parâmetros já consagrados e das lições que esses estudos nos trouxeram. Nessa página resumimos os protocolos de rTMS unilateral mais importantes.

Também incluímos nessa página, para comparação com a TMS, um resumo de achados do STAR-D, o maior estudo já feito sobre a abordagem escalonada medicamentosa no tratamento da depressão.

10 HZ CFDLE FIG 8 opt -TMS

10 HTZ CFDLE FIG 8 o`Reardon

STAR- D (para comparar com TMS)

Carpenter e Demitrack (EUA, 2012, 42 centros)

Escalas de avaliação usadas como critério de resposta: CGI-S (avaliada pelo clínico), IDS-SR 30 (auto-avaliação pelo paciente), PHQ-9 (auto-avaliação pelo paciente). Avaliações na entrada, a 2, 4 (ou tempo de máxima resposta) e 6 semanas (quanto indicado).

Perfil dos pacientes: 307 pacientes com depressão sem psicose, IDS-SR30 médio de 45.7 (39 a 48: depressão severa, 49 a 84: depressão muito severa), falha de ao menos um medicamento (média de 2.5 medicamentos no episódio atual e 3.6 na vida), foi permitido continuar uso de antidepressivos quando a retirada pudesse produzir sintomas.

Protocolo: Tratamento por 4 a 6 semanas com protocolo FDA Neuronetics (Figura-de-oito Iron core 10hz, 120% do limiar, trens de 4s, pausas de 26s, total 3000 pulsos em CFDL esq localizado 5cm à frente do hot-spot da mão direita. 5 sessões por semana.)

Efeitos adversos: houve uma crise convulsiva durante a sessão em uma paciente que estava usando também dextroanfetamina, bupropiona e sertralina. Com base nos dados de vigilância do FDA (6 crises de 2008 a 2012) estima-se que o risco de crise relacionada à TMS seja de 0.003%, bem menor que o risco relacionado à bupropiona (0.35 a 0.44%) ou o relacionado a anfetamina.

Resultados: Dos 307 pacientes, 58% tiveram resposta e 37% remissão pela CGI-S (ou 41.5% e 26.5% pela IDS-SR30). Houve pouca diferença na resposta entre pacientes com resistência a 1 medicamento (n=140, 59% resposta, 40% remissão - CGI-S) ou 2 ou mais medicamentos (n=167, 57% resposta, 35% remissão - CGI-S).

Protocolo Opt-TMS 2010 (Mark George, EUA, Multicêntrico)

Estudo Classe I. N=190 (Ativo=92, placebo=98).

Perfil dos pacientes: Depressão unipolar moderada ou severa (escore na escala de Hamilton de 24 itens ≥ 20) com resistência moderada a medicações (em média esses pacientes haviam deixado de responder a 3 medicações ao longo da vida).

Nota: Antes de começar tratamento com TMS ficaram 2 semanas sem medicação e continuaram sem medicação durante todo tratamento.

Alvo: Atualmente a regra adotada é posicionar em CFDL E (Córtex Frontal Dorsolateral esquerdo) localizado pelo ponto F3 do sistema 10-20, mas esse estudo localizou CFDL de uma maneira trabalhosa, pelo ponto 5 ou 6cm adiante da área motora (em 2/3 5cm e em 1/3 6cm), com base em correção por exame de Ressonância feito com marcação de ponto por cápsula de Vitamina E.

O protocolo: Bobina em figura-de-oito "iron core", 120% do limiar motor em CFDL E, 10Hz por 4 segundos, pausa de 26 segundos, 75 trens (Total de 3000 pulsos em 37.5 minutos) em sessões diárias (de segunda a sexta) por 3 semanas, prolongadas por até mais 3 se houvesse melhora do escore em HAM-D-24 $\geq 30\%$ nas primeiras 3 semanas. Se nas semanas 4 a 6, em avaliações de HAM-D feitas 2 vezes por semana, havia contínua melhora, o tratamento continuava. Com esse critério, o tratamento mais prolongado durou 5 semanas.

Efeitos adversos: Apenas 5 pacientes (5%) deixaram o tratamento, 4 deles na primeira sessão por apresentarem dor de cabeça e 1 por um episódio de síncope que foi julgado como não relacionado ao estudo. A presença de dor de cabeça no grupo placebo (que recebeu estimulação elétrica cutânea para mimetizar a sensação da TMS) não foi estatisticamente maior que no grupo ativo, mas os que abandonaram tratamento foram todos do grupo ativo.

Critério de resposta: O critério principal foi rigoroso: remissão definida por escore HAM-D-24 ≤ 3 ou 2 escores consecutivos ≤ 10 . Critério secundário: melhora definida como redução $\leq 50\%$ em HAM-D-24. Foi também usada a escala auto aplicável IDS-SR, em que os escores tiveram maior significância para detectar a resposta ($p=0.001$).

Resultados na fase I: A taxa de remissão no grupo ativo foi de 14.1% e no grupo placebo foi de 5.1% ($p=0.02$). A maioria remitiu até o início da quarta semana.

Resultados na fase II: Dos 190 pacientes que entraram na fase I, 144 receberam placebo ou ativo por 3

semanas, não tiveram ao menos 30% de melhora e foram movidos à fase II, em que o tratamento era aberto (todos receberam tratamento ativo).

Nesse grupo a taxa de resposta foi de 30.2%.

Comentários: Seria esperada uma remissão maior de um tratamento que exige ao menos 3 semanas de sessões diárias, mas eram pacientes que falharam em responder em média a 3 medicações ao longo da vida, população em que, no estudo Star-D (de abordagem escalonada para depressão), a taxa de resposta foi de 13% e de efeitos adversos 30.1% após um tratamento que exige 14 semanas (dados do nível 4 do estudo).

Comparado à taxa de resposta de 30.2% na fase aberta do estudo com TMS isolada, com efeitos adversos intoleráveis em 5.4%, já perceptíveis em 3 a 5 semanas de tratamento, a eficácia da TMS se torna mais evidente.

O estudo STAR-D não incluía grupos placebo, daí a comparação com a fase aberta do estudo de TMS ser mais adequada, mas mesmo que se use os resultados de eficácia da fase duplo cego (14.1% no grupo ativo), ainda há superioridade clara no perfil de efeitos adversos e no tempo de resposta.

É importante notar também que se os pacientes não estivessem sem medicação a taxa de remissão deveria ser maior, sinergia essa que já foi demonstrada em estudos com eletroconvulsoterapia.

Protocolo FDA 2007 (O'Reardon, EUA, Multicêntrico)

Estudo Classe I. N=301 (Ativo=155, placebo=146).

Perfil dos pacientes: Depressão unipolar moderada ou severa (score na escala de Hamilton de 17 itens ≥ 20) com resistência a 1 a 4 medicações no episódio atual. Foram excluídos pacientes que já haviam feito ECT e não respondido. O grupo placebo usou uma bobina com escudo que aplicava apenas 10% da potência e produzia som semelhante ao da ativa.

Nota: Antes de começar tratamento com TMS ficaram 1 semana sem medicação e continuaram **sem medicação durante todo tratamento.**

Alvo: CFDL Esquerdo localizado 5cm adiante da área motora da mão, em plano oblíquo com rotação em direção à ponta do nariz.

O protocolo: Bobina em figura-de-oito "iron core", 120% do limiar motor em CFDL E, 10Hz por 4 segundos, pausa de 26 segundos, 75 trens (Total de 3000 pulsos em 37.5 minutos) em sessões diárias (de segunda a sexta) por 4 semanas, prolongados por mais 2 semanas se a melhora em HAM-D-17 $\geq 25\%$. Na primeira semana foi admitido o tratamento a 110% do limiar motor para melhorar a tolerabilidade.

Efeitos adversos: a frequência de abandono por efeitos adversos não foi significativamente diferente entre o grupo ativo e placebo (4.5% no ativo versus 3.4% no placebo)

Critério de resposta: O critério principal foi a melhora em MADRS medida na semana 4, com resposta definida como melhora de 50% e remissão definida como MADRS ≤ 6 ou HAM-D-17 ≤ 8 . Medidas secundárias foram o escore em MADRS e HAM-D-17 e HAM-D-24 com 6 semanas. Usaram também o escore de depressão auto-relatado IDS-SR30.

Resultados: A taxa de resposta (pela escala HAM-D-17) no grupo ativo foi significativamente melhor já na semana 4 ($p=0.006$). A taxa de remissão na semana 6 foi de 14.1% no grupo ativo e 5.2% no placebo. A trajetória de melhora nos sintomas indica que são necessárias ao menos 2 semanas de tratamento e é desejável um período de 6 semanas, já que metade das remissões ocorreram entre 4 e 6 semanas. Como no estudo Opt-TMS, os pacientes receberam apenas TMS e ficaram sem medicação alguma.

Comentários: Veja o comentário do [estudo Opt-TMS](#), que também se aplica a esse, com resultados quase idênticos sobre o desempenho da TMS em uma população semelhante de pacientes.

Para efeito de comparação com a TMS: STAR-D 2006 (EUA, Multicêntrico)

Como importantes estudos com TMS foram aplicados em pacientes resistentes a até 4 medicações, é importante comparar as taxas de remissão com TMS às esperadas de nova tentativa de tratamento

medicamentoso. Aqui listamos alguns dados do maior trabalho já feito sobre o tratamento escalonado da depressão, o estudo STAR-D, do qual participaram 41 centros.

Perfil dos pacientes: 4041 pacientes adultos (18 a 75 anos) com depressão unipolar moderada ou severa (escore na escala de Hamilton de 17 itens ≥ 14) sem bipolaridade, sem psicose, sem diagnóstico primário de TOC ou distúrbio alimentar e sem tratamento prévio com citalopram, sertralina, bupropion ou venlafaxina. Como 370 pacientes começaram o tratamento mas não fizeram nova visita, só foram computados 3671.

Tratamentos: Os pacientes foram submetidos a tratamento com citalopram e, caso não houvessem remitido em até 14 semanas, seu tratamento era modificado ou trocado em até 4 níveis. Cada etapa durava até 14 semanas.

Etapa 1 (3671 pacientes): Todos começaram com Citalopram 20mg e se não houvesse melhora de QIDS-SR16 de ao menos 20% a dose era aumentada a cada 4 semanas até 60mg.

Etapa 2 (1439 pacientes): Randomizados a Sertralina, bupropiona, venlafaxina, terapia cognitiva comportamental ou combinação de citalopram com bupropiona ou buspirona ou terapia cognitiva comportamental.

Etapa 3 (390 pacientes): Randomizados a Mirtazapina, Nortriptilina ou combinação com Lítio ou T3

Etapa 4 (123 pacientes): Venlafaxina + Mirtazapina ou Tranilcipromina.

Critério de resposta: Remissão definida por escore em QIDS-SR16 ≤ 5 ou HAM-D-17 ≤ 7 . Relapso definido por QIDS-SR16 ≥ 11 ou HAM-D-17 ≥ 14 . Resposta definida como redução de 50% no QIDS-SR16 basal.

Resultados: A cada nível, as taxas de remissão foram menores (36.8%, 30.6%, 13.7% e 13%, para os níveis 1 a 4), a fração de insucesso por efeitos adversos intoleráveis maior (16.3%, 19.5%, 25.6% e 30.1%) e a taxa de recaída entre os que entraram em follow-up maior (33.5%, 47.4%, 42.9%, 50%).

Também aumentou a cada nível a fração de pacientes que abandonaram o estudo sem justificativa (20.9%, 29.7%, 42.3% e 50% no nível 3b).

O estudo foi bastante criticado por ter assumido que, se essa grande quantidade de pacientes que abandonou

o estudo tivesse permanecido, a taxa de sucesso terapêutico seria semelhante à dos que ficaram, desconsiderando que pacientes com maior propensão a efeitos adversos também podem ter maior propensão a deixar o estudo.

Com essa suposição, o estudo concluiu que seria possível obter remissão em 67% dos 3671 pacientes. Se, no entanto, os abandonos forem considerados insucessos e apenas os casos de remissão sem recaída e em follow-up forem computados, teríamos uma taxa de "remissão persistente" de apenas 23.5% (951 de 4041).

Comentários: *Qualquer que seja a real taxa de sucesso dessa abordagem escalonada (entre 67% e 23.5%), chama atenção:*

- Altíssimo índice de resistência e de efeitos adversos intoleráveis, particularmente entre os que já passaram por 2 tentativas de tratamento na dose e no tempo recomendados
- Prazo longo de tratamento para esgotar toda abordagem escalonada (no mínimo 1 ano e 2 meses para passar por todas as 4 etapas).



Neuro-MS

rTMS com refrigeração líquida
(compatível com TMS acelerada e protocolos de TMS profunda)

Referências:

rTMS DLPFC (Primeira parte do resumo)

1. Carpenter LL, Janicak PG, Aaronson ST, Boyadjis T, Brock DG, Cook IA, Dunner DL, Lanocha K, Solvason HB, Demitrack MA. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depress Anxiety*. 2012 Jul;29(7):587-96.
2. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, Anderson B, Nahas Z, Bulow P, Zarkowski P, Holtzheimer PE 3rd, Schwartz T, Sackeim HA. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 May;67(5):507-16.
3. Sackeim HA, Dillingham EM, Prudic J, Cooper T, McCall WV, Rosenquist P, Isenberg K, Garcia K, Mulsant BH, Haskett RF. Effect of concomitant pharmacotherapy on electroconvulsive therapy outcomes: short-term efficacy and adverse effects. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jul;66(7):729-37.

rTMS DMPFC (Segunda Parte do resumo)

- 4.
5. Bakker N, Shahab S, Giacobbe P, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Kennedy SH, Downar J. rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. *Brain Stimul*. 2015 Mar-Apr;8(2):208-15.

rTMS acelerada (Terceira parte do resumo)

- 6.
7. Duprat R, Desmyter S, Rudi de R, van Heeringen K, Van den Abbeele D, Tandt H, Bakic J, Pourtois G, Dedoncker J, Vervaet M, Van Auteve S, Lemmens GM, Baeken C. Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: A fast road to remission?. *J Affect Disord*. 2016 Aug;200:6-14.
8. McGirr A, Van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Fleck MP, Berlim MT. Effectiveness and acceptability of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant major depressive disorder: an open label trial. *J Affect Disord*. 2015 Mar 1;173:216-20.
9. Holtzheimer PE 3rd, McDonald WM, Mufti M, Kelley ME, Quinn S, Corso G, Epstein CM. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2010 Oct;27(10):960-3.

10. George MS, Raman R, Benedek DM, Pelic CG, Grammer GG, Stokes KT, Schmidt M, Spiegel C, Dealmeida N, Beaver KL, Borckardt JJ, Sun X, Jain S, Stein MB. A two-site pilot randomized 3 day trial of high dose left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for suicidal inpatients. *Brain Stimul.* 2014 May-Jun;7(3):421-31.

rTMS Priming

11. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Herring S, Segrave R, Been G, Kulkarni J, Daskalakis ZJ. Priming stimulation enhances the effectiveness of low-frequency right prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Feb;28(1):52-8.
12. Fitzgerald PB, Hoy KE, Singh A, Gunewardene R, Slack C, Ibrahim S, Hall PJ, Daskalakis ZJ. Equivalent beneficial effects of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in a large randomized trial in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013 Oct;16(9):1975-84.

STAR D

13. Pigott HE. The STAR*D Trial: It Is Time to Reexamine the Clinical Beliefs That Guide the Treatment of Major Depression. *Can J Psychiatry.* 2015 Jan;60(1):9-13.
14. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006 Nov;163(11):1905-17.

Responsável pelo resumo: Edrin Vicente, Neurologia e Monitorização neurofisiológica intra-operatória, CRM SP 78867 (edrin@kandel.com.br)