

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE
CAMPUS DE NATAL
BACHARELADO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA**

AMANDA LUIZA GUILHERME FELIPE

**ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA (EMTr) NO
TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG)**

**NATAL
2018**

AMANDA LUIZA GUILHERME FELIPE

**ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA (EMTr) NO
TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG)**

Monografia apresentada à Universidade do
Estado do Rio Grande do Norte – UERN –
como requisito para a obtenção do título de
bacharel em Ciência e Tecnologia.

ORIENTADOR (A): Prof. Dr. Leonardo
Linhares Oliveira

**NATAL
2018**

© Todos os direitos estão reservados a Universidade do Estado do Rio Grande do Norte. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do(a) autor(a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu(a) respectivo(a) autor(a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

Catálogo da Publicação na Fonte.
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte.

F315e Felipe, Amanda Luiza Guilherme
Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). / Amanda Luiza Guilherme Felipe. - Natal, 2018.
42p.

Orientador(a): Prof. Dr. Leonardo Linhares Oliveira.
Monografia (Graduação em Ciência e Tecnologia).
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte.

1. estimulação magnética transcraniana. 2. transtorno de ansiedade generalizada. 3. campos eletromagnéticos. 4. eletromagnetismo. 5. ansiedade. I. Oliveira, Leonardo Linhares. II. Universidade do Estado do Rio Grande do Norte. III. Título.

AMANDA LUIZA GUILHERME FELIPE

**ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA (EMTr) NO
TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG)**

Aprovada em 27 de junho de 2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Leonardo Linhares de Oliveira - Orientador
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte

Prof^a. Dr^a. Andréa Jane da Silva
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte

Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia Dantas
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte

Aos olhos da cigana oblíqua.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a cada colaborador e incentivador desta jornada acadêmica: esta universidade, o corpo docente, direção, administração e a meus colegas de turma que caminharam juntos comigo rumo ao mesmo propósito.

Dentre estes incentivadores destaco o orientador deste trabalho, o professor Dr. Leonardo Linhares Oliveira que me acompanhou e me guiou para a conclusão da monografia, assim também como a professora Dr. Ana Lúcia Dantas que além de fazer parte da banca examinadora, iluminou caminhos não somente como professora de disciplinas mas da vida. Igualmente agradeço a professora Dr. Andréa Jane da Silva, professora da disciplina de conclusão do curso, que com a virtude da paciência trouxe valor a este trabalho.

Ao amor da minha vida, Gabriela Sampaio, eu agradeço pela inspiração, pela motivação e por toda ajuda que me deu, do início ao fim, desde estudar comigo a me ensinar, me repreender e acima de tudo, por me amar. Apesar de gratificante, nenhum desses passos foram dados com facilidade ou sem lutas e eu agradeço imensamente por quase todos eles você estar ao meu lado pra me fazer reerguer a cabeça e ter a coragem de enfrentar todas as batalhas com toda a força que eu descobri ter.

A cada um que cruzou o caminho que percorri para chegar até aqui e que me fizeram construir a mulher que sou hoje, obrigada. A vida acadêmica ensina valores para a vida, principalmente nos fazendo entender que não há ninguém que conheçamos que não seja importante, que cada momento deve ser valorizado e que nenhum aprendizado deve ser ignorado. Há muito a se viver, assim como há muito a se aprender, pois tudo isso é apenas o começo de uma longa história a ser escrita.

Não importa quanto a vida possa ser ruim, sempre existe algo que você pode fazer, e triunfar. Enquanto há vida, há esperança.

(Stephen Hawking)

RESUMO

Nesta monografia relata-se um Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) em que foi realizado uma revisão bibliográfica sobre os benefícios que campos eletromagnéticos, através do procedimento de Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), pode trazer ao tratamento de doenças psicológicas como o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), doença crônica que possui morbidade relativamente alta. O objetivo deste trabalho foi analisar por meio de pesquisa bibliográfica a estimulação magnética transcraniana repetitiva, como ela pode agir na região cerebral proporcionando um aumento na taxa de remissão da TAG, bem como levantar possíveis efeitos adversos que a técnica possa vir ocasionar devido a ação de campos magnéticos em níveis microscópico e macroscópico, além de a compreensão dos processos físicos ocorrentes no cérebro que caracteriza a patologia, uma vez que a disfunção do ácido gama-aminobutírico está associada a transtornos de ansiedade e compreender como a estimulação magnética transcraniana repetitiva pode inibir o surgimento de tais processos. Para a reunião da literatura foi realizada uma pesquisa em sites confiáveis como a SciELO (Scientific Electronic Library Online) com um recorte temporal de 20 anos para serem utilizados dados recentes sobre o procedimento com conclusões a curto e a longo prazo. Apesar de apresentar reações positivas nos estudos experimentais de comprovação da eficácia da técnica para o transtorno de ansiedade generalizada, deve ser considerado que a longo prazo, efeitos adversos devido aos campos magnéticos podem causar danos a saúde dos pacientes que se submeterem a estimulação magnética transcraniana repetitiva. Contudo, a literatura é limitada, fazendo-se necessário um estudo mais específico e aprofundado sobre o assunto.

Palavras chave: Estimulação Magnética Transcraniana. Transtorno de Ansiedade Generalizada. Campos Eletromagnéticos.

ABSTRACT

In this monograph is reported a Work of Conclusion of Course (in portuguese, TCC) in which a bibliographic review was carried out on the benefits that electromagnetic fields, through the procedure of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), can bring to the treatment of psychological diseases as the Disorder of Generalized Anxiety (GAD), a chronic disease that has relatively high morbidity. The objective of this study was to analyze the repetitive transcranial magnetic stimulation by bibliographic research, how it can act in the cerebral region, providing an increase in the remission rate of GAD, as well as to raise possible adverse effects that the technique may cause due to the action of magnetic fields at a microscopic and macroscopic levels, in addition to understanding the physical processes occurring in the brain that characterize the disorder, since gamma-aminobutyric acid dysfunction is associated with anxiety disorders and to understand how repetitive transcranial magnetic stimulation can inhibit the emergence of such processes. For the literature gather, this research was done on reliable sites such as SciELO (Scientific Electronic Library Online) with a 20-year temporal cut-off to use recent data on the procedure with short and long-term conclusions. Despite presenting positive reactions in experimental studies proving the efficacy of the technique for generalized anxiety disorder, it should be considered that in the long term, adverse effects due to magnetic fields may cause health damage to patients who undergo repetitive transcranial magnetic stimulation . However, the literature is limited, requiring a more specific and in-depth study on the subject.

Key-words: Magnetic Transcranial Stimulation. Generalized Anxiety Disorder. Electromagnetic Fields.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mecanismo de ação do neurotransmissor natural GABA nos neurônios	16
Figura 2 – Geração de força eletromotriz induzida através de um ímã, que varia a densidade de linhas de campo magnético, indicada pelo amperímetro	26
Figura 3 – Bobina dupla com duas espiras circulares produzindo campo magnético através dos pulsos de corrente	27
Figura 4 – Espira de raio R conduzindo uma corrente i	29
Figura 5 – Intensidade do campo magnético de uma bobina produzida por uma única espira circular, no plano da espira	31
Figura 6 – Intensidade do campo magnético produzido por uma bobina formada por duas espiras circulares	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TEPT	Transtorno do Estresse Pós-Traumático
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo
BDZ	Benzodiazepínico
AD	Antidepressivo
ADT	Antidepressivo Tricíclico
IMAO	Inibidores de Monoaminoxidase
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina
ISRSN	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
ISRN	Inibidores Seletivos da Recaptação de Noradrenalina
ISRSA	Inibidores Seletivos da Recaptação de 5-TH e Antagonista de ALFA-2
ERS	Estimulante da Recapturação de 5-TH
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva
SNC	Sistema Nervoso Central
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
CPF	Córtex Pré-Frontal
CPFDL	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
EAB	Escala de Ansiedade de Beck
EDB	Escala de Depressão de Beck
FDA	U.S. Food and Drugs Administration
IRMf	Imagem por Ressonância Magnética Funcional
HAM-A	Escala de Avaliação de Ansiedade Hamilton

LISTA DE SÍMBOLOS

Hz	Hertz
T	Tesla

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 HISTÓRICO E AVANÇOS DE FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DE ANSIEDADE	20
2.1 ANSIOLÍTICOS	20
2.1.1 Benzodiazepínicos	21
2.1.1.1 <i>Relação com o ácido gama-aminobutírico (GABA)</i>	21
2.1.2 Buspirona	22
2.2 ANTIDEPRESSIVOS (AD)	23
2.2.1 Tricíclicos (ADT)	23
2.2.2 Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS)	24
2.3 FITOTERÁPICOS	24
3 CAMPOS ELETROMAGNÉTICOS	25
3.1 ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA (EMTr)	25
3.1.1 Análise do tratamento do TAG através de EMTr	32
4 PROCESSO PARA COMPROVAÇÃO DA EFICIÊNCIA DA EMTr NO TAG	34
4.1 AVALIAÇÃO E DISCUSSÃO DOS ESTUDOS REALIZADOS	34
4.1.1 Possíveis efeitos adversos	36
5. CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	40

1. INTRODUÇÃO

Transtornos de ansiedade são caracterizados pelo medo, ansiedade excessiva e perturbações comportamentais no dia-a-dia do ser humano. Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) (2014) ansiedade advém em resposta emocional antecipada de uma ameaça futura, traz o pensamento de fuga e de perigo imediato, associada a tensão muscular, vigilância ao perigo, comportamentos de cautela e esquiva. Estes transtornos se diferenciam das ansiedades comuns, pois são excessivos e persistem por longos períodos; e seu diagnóstico é realizado quando os sintomas de ansiedade não são consequência de efeitos fisiológicos do uso de alguma substância/medicamento ou de outra condição médica ou quando não há nenhuma caracterização de outros transtornos mentais. Os principais transtornos de ansiedade são: fobia social, fobia específica, síndrome do pânico, transtorno de ansiedade generalizada (TAG), estresse pós-traumático (TEPT), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), entre outros (DSM-V, 2014).

O que caracteriza o indivíduo com o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é a ansiedade excessiva e preocupação desproporcional à probabilidade real com dificuldade de controle e de evitar pensamentos preocupantes. Os sintomas incluem os “nervos à flor da pele”, fadigabilidade, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular e perturbação do sono, ocorrendo na maioria dos dias e por pelo menos seis meses, independente da atividade diária a qual ela esteja associada (DSM-V, 2014). Além disso, também há sintomas somáticos como náusea, sudorese e diarreia e sintomas de excitabilidade autonômica como taquicardia, falta de ar, tonturas, etc. Estas preocupações, ansiedades e/ou sintomas físicos causam prejuízo em atividades diárias, como situações sociais e profissionais e frequentemente ocorrem sem precipitantes.

A preocupação excessiva prejudica a capacidade do indivíduo de fazer as coisas de forma rápida e eficiente, seja em casa, seja no trabalho. A preocupação toma tempo e energia; os sintomas associados de tensão muscular e sensação de estar com os nervos à flor da pele, cansaço, dificuldade em concentrar-se e perturbação do sono contribuem para o prejuízo. A preocupação excessiva pode prejudicar de forma importante a capacidade desses indivíduos de incentivar o sentimento de confiança em seus filhos. (DSM-V, 2014, p. 225)

A ansiedade é um estado natural que o corpo sente com pensamento de fuga e de perigo imediato (DSM-V, 2014). O DSM-V (2014) determina a ansiedade como resposta emocional antecipada de uma ameaça futura, associada a tensão muscular com comportamentos de cautela e esquiva. Nuss (2015) afirma que a ansiedade é um

mecanismo de defesa devido ao aumento de sensibilidade e capacidade de resposta a diversas situações.

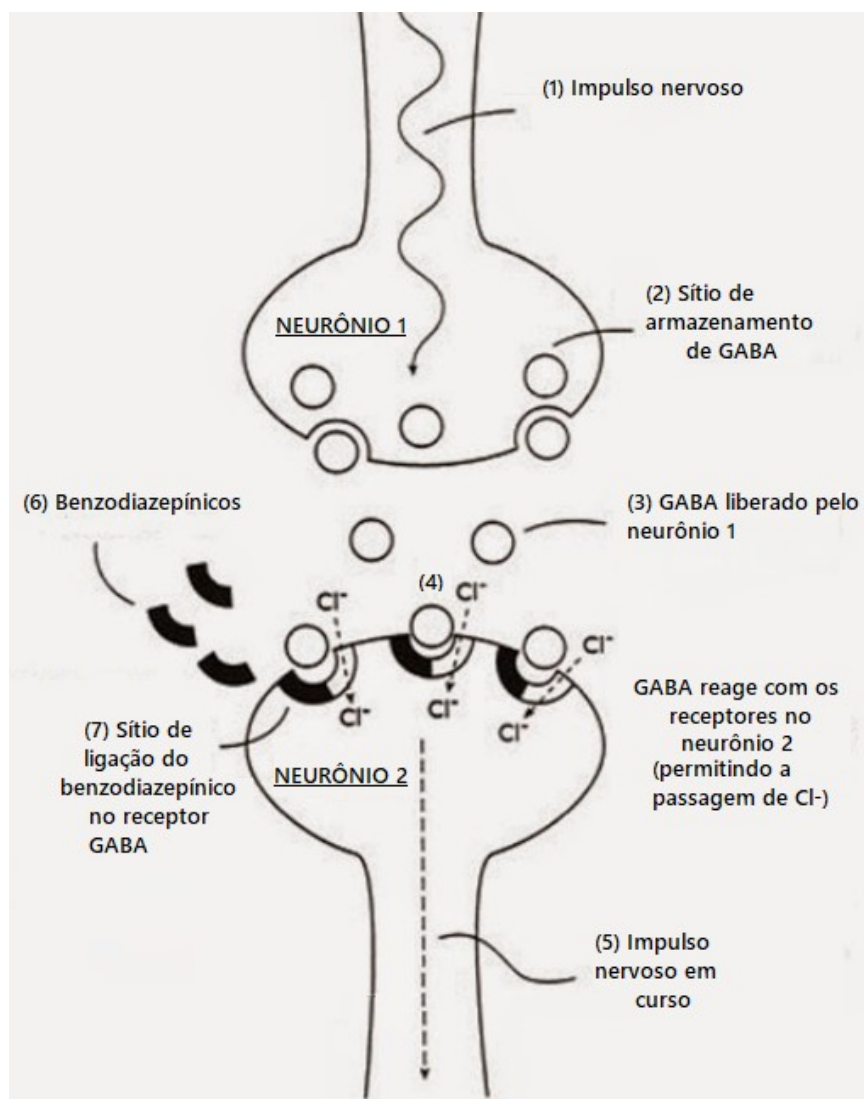
Várias regiões cerebrais parecem estar envolvidas no reconhecimento e regularização de estímulos emocionais negativos e aos comportamentos e respostas somáticas destes (NUSS, 2015). A amígdala, núcleo situado nos lobos temporais medial, se associada com lesões bilaterais em humanos, poderá ocasionar déficit de reconhecimento de expressões faciais de medo e de outras emoções negativas. Em contraste, estimulação elétrica nesta estrutura leva a sentimentos de medo e ansiedade (NUSS, 2015).

“Pacientes com transtornos de ansiedade aparentam ativar a amígdala em resposta a um determinado estímulo mais do que não-ansiosos” (NUSS, 2015, p. 166). O papel da amígdala na regularização da ansiedade, na parte anterior do cérebro como o córtex pré-frontal (CPF) medial e o córtex cingulado anterior também possui importantes papéis. É sugerido que o CPF regula a ansiedade através da modulação do complexo basolateral da amígdala – este que recebe as informações emocionais negativas do tálamo e do córtex de associação sensorial – ativando o núcleo central da amígdala responsável por retransmitir interneurônios GABAérgicos. (NUSS, 2015).

“Estudos de neuroimagem têm mostrado que o CPF medial é hipoativo em certos transtornos de ansiedade, notavelmente em transtorno pós-traumático e transtorno de ansiedade generalizada”. Ou seja, indivíduos ansiosos precisam atingir um nível maior de ativação do CPF do que os não-ansiosos para conseguir reduzir emoções negativas (NUSS, 2015).

Neurotransmissão inibidora rápida no sistema nervoso de humanos é mediada pelos neurotransmissores ácido gama-aminobutírico (GABA) e a glicina (TEIXEIRA, 2003). A abertura dos canais aniônicos intrínsecos dar-se-á pela ligação aos receptores destes canais, sendo no sistema nervoso central (SNC) de adultos, a maioria conduz o fluxo de Cl^- , hiperpolarizando o neurônio e inibindo a atividade neuronal (JENTSCH, 2001 *apud* TEIXEIRA, 2003, p. 28). Mihic & Harris (1997) *apud* Teixeira (2003) diz em um artigo de revisão que o fluxo de moléculas negativamente carregadas, como o íon de Cl^- , diminui a excitabilidade da célula.

Figura 1. Mecanismo de ação do neurotransmissor natural GABA nos neurônios



FONTE: Imagem retirada e adaptada do site do Instituto de Neurociência da Universidade de Newcastle¹

Considerando que o fluxo de Cl⁻ no neurônio para redução da excitabilidade da célula está diretamente ligada ao neurotransmissor GABA, a disfunção do ácido gama-aminobutírico está associada a transtornos de ansiedade (NUTT & MALIZA, 2001; LYDIARD, 2003; NEMEROFF, 2003 *apud* KALUEFF & NUTT, 2007, p. 496).

De acordo com Andreatini, Boerngen-Lacerda e Zorzetto Filho (2001), avalia-se que TAG é uma doença crônica com morbidade relativamente alta (cerca de 24% dos pacientes que são grandes usuários de serviços médicos ambulatoriais são diagnosticados com o transtorno de ansiedade generalizada) e com altos custos individuais e sociais. Até poucos anos, a única alternativa de tratamento eram os

1
junho de 2018.

Disponível em: <<https://www.benzo.org.uk/manual/index.htm>>. Acesso em 25 de

benzodiazepínicos (BDZ), porém desde a introdução da buspirona houve um grande avanço na ciência em busca de novos medicamentos que sejam eficazes para a TAG. Entretanto, os BDZ têm sido resistidos, ou seja, possuem menor eficácia no tratamento de transtornos de ansiedade, o que mostra grande relevância de pesquisa de novos agentes ao tratamento, como os antidepressivos tricíclicos (ADT), os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), inibidores seletivos de recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN), anti-histamínicos, antipsicóticos, β -bloqueadores e até mesmo fitoterápicos (fármacos obtido de plantas para fins terapêuticos); além disso, os BDZ também apresentam grande risco de abuso e dependência e mesmo assim são as drogas mais utilizadas no TAG, por sua rápida ação, aceitabilidade e familiaridade de médicos e pacientes.

A inúmera variedade de fármacos para o tratamento de doenças psicológicas têm sido um grande desafio para os acadêmicos que buscam aperfeiçoar esses medicamentos com vistas a minimizar os efeitos colaterais que estes causam nos usuários, assim também como aumentar a eficácia dos mesmos pois cada patologia possui um local de disfunção cerebral específica e os medicamentos acabam sendo generalizados atingindo até mesmo áreas não afetadas pelo distúrbio do paciente.

Por conseguinte, metodologias alternativas surgem em busca de minimizar os efeitos colaterais causados pelos medicamentos utilizados nos tratamentos de distúrbios psicológicos, atuando em conjunto ou em substituição ao fármaco. Segundo Rosa et al. (2004), ainda assim há tratamentos que são invasivos, dolorosos e que requerem anestésias, além de não serem isentos de efeitos colaterais.

O objetivo principal deste trabalho é analisar por meio de pesquisa bibliográfica a estimulação magnética transcraniana repetitiva, como ela pode agir na região cerebral proporcionando um aumento na taxa de remissão da TAG, bem como levantar possíveis efeitos adversos que a técnica possa vir ocasionar devido a ação de campo magnéticos.

O presente trabalho tem como objetivos específicos: a compreensão dos processos físicos ocorrentes no cérebro que caracteriza a patologia, analisar como a estimulação magnética transcraniana repetitiva pode inibir o surgimento de tais processos e fazer um levantamento de possíveis reações adversas do tratamento quando o indivíduo em nível microscópico e macroscópico.

Para alcançar os objetivos supracitados, este trabalho será realizado por meio de pesquisa bibliográfica pois “é um apanhado geral sobre os principais trabalhos já realizados, revestidos de importância, por serem capazes de fornecer dados atuais e

relevantes relacionados com o tema” (LAKATOS; MARCONI, 2003, p. 158).

A pesquisa bibliográfica é relevante para este estudo, pois, apesar de existirem vários estudos sobre a estimulação magnética transcraniana repetitiva em tratamentos de doenças psicológicas, há pouca atenção para transtornos de ansiedade como a TAG.

Serão realizadas buscas de periódicos no site da SciELO (Scientific Electronic Library Online) através da opção “lista por assunto”, selecionando algumas revistas e jornais, como Revista Brasileira de Psiquiatria, Revista de Psiquiatria Clínica, Revista Brasileira de Farmacologia e o Jornal Brasileiro de Psiquiatria pois estes são confiáveis, especializados e renomados ao se tratar de assuntos como a TAG e EMTr. Para refinar a pesquisa, serão inseridas palavras-chaves como “estimulação magnética transcraniana”, “transcranial magnetic stimulation”, “transtorno de ansiedade generalizada”, “tag”, “antidepressivos”, entre outros. Além disso, também serão selecionados artigos de revistas especializadas de neurociência e medicina pois estas são referências confiáveis nos tratamentos da TAG.

Para a seleção dos artigos, foi determinado o recorte temporal dos últimos 20 (vinte) anos, assim a coleta de dados utilizados nesta pesquisa serão recentes e relevantes para a análise que este trabalho irá realizar. Para a seleção dos textos pesquisados, os artigos serão analisados de acordo com a apresentação de dados sobre os princípios físicos da estimulação magnética transcraniana repetitiva, ação de mecanismos de fármacos utilizados para tratamentos psicológicos com ênfase em transtorno de ansiedade generalizada e comparativos de metodologias alternativas relevantes para este estudo.

Métodos alternativos vêm mostrando bons resultados na reabilitação de transtornos psiquiátricos como a TAG, a exemplo disto estimulações cerebrais não invasivas como a estimulação magnética transcraniana repetitiva. Este tratamento acontece com realizações de aplicações de estímulos magnéticos repetitivos em intervalos regulares que apresentam poucos efeitos colaterais em comparação a outras metodologias alternativas (eletroconvulsoterapia, por exemplo). Suas vantagens em comparação a outras metodologias é que a EMTr é “uma estimulação cerebral não invasiva, indolor e com perfil benigno a efeitos colaterais.” (FREGNI; MARCOLIN, 2004, p. 221)

A relevância desse estudo é contribuir com as pesquisas científicas buscando compreender como a estimulação magnética transcraniana repetitiva atua no cérebro e sua eficácia se torna uma melhor opção mediante a utilização de fármacos no tratamento

de transtornos psicológicos. Além disso, é uma motivação pessoal em busca de melhorias nas qualidades de vida daqueles que foram diagnosticados com estes distúrbios e que convivem com a autora deste projeto.

2. HISTÓRICO E AVANÇOS DE FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Nesta seção, será apresentado um recorte histórico dos ansiolíticos usados no

tratamento de distúrbios psicológicos. Além disso, explicar-se-ão os mecanismos de ação nas regiões cerebrais em que atuam.

Foi selecionado o artigo “Benzodiazepínicos” dos autores Bernik, Soares e Soares de 1990 que não estão dentro do limite determinado no recorte temporal para este artigo, pois dentro da literatura que apresentam dados históricos e interações químicas dos efeitos dos ansiolíticos foi o mais completo e mais recente estudo.

2.1 ANSIOLÍTICOS

Desde a Antiguidade há relatos de que algumas substâncias eram capazes de produzir um efeito com certos graus de inconsciência e estupor utilizados em rituais “mágicos”. Com o tempo e o avanço da ciência, os estudos mostravam cada vez mais que essas sensações poderiam ser sintetizadas e novos compostos químicos formados (BERNIK; SOARES; SOARES, 1990), surgindo os ansiolíticos.

No final do século XIX, além do etanol, do paraldeído e do hidrato de cloral, na época utilizados como depressores do sistema nervoso central (SNC), os sais de brometo foram introduzidos especificamente como “ansiolíticos”. O ácido barbitúrico foi sintetizado em 1862, porém só no início do século XX seus primeiros derivados foram introduzidos na prática médica: o barbital, introduzido em 1903; o fenobarbital, introduzido em 1912. Na década de 1930, tornou-se claro que os brometos possuíam efeito cumulativo e poderiam levar a quadros de intoxicação (pela liberação de íons bromo). Verificou-se então um decréscimo no consumo destas substâncias, apesar de ainda disponíveis em grande escala. (BERNIK; SOARES; SOARES, 1990, p. 131)

Várias das drogas introduzidas no século XX foram aceitas pela comunidade médica, apesar do conhecimento de seus efeitos de tolerância, e grande dependência com aparição de crises de abstinência quando interrompida a ingestão. Porém, em 1957 o fármaco diazepam foi sintetizado o clordiazepóxido ($C_{16}H_{14}ClN_3O$) e lançado comercialmente em 1963, tornando-se uma alternativa não por eficácia, mas sim pelos usuários que preferiam o gosto “amargo” (BERNIK; SOARES; SOARES, 1990).

Segundo Bernik, Soares e Soares (1990), nos anos 60, os benzodiazepínicos introduzidos no mercado foram sendo reconhecidos gradativamente pelos membros da classe médica devido à eficácia dos efeitos psicoativos que as drogas causavam, além da margem de segurança por eles oferecido. Logo, a popularidade dos BDZ foi crescendo e tornando-se as drogas mais consumidas de todo o mundo, provavelmente devido a aceitabilidade e familiaridade de médicos e pacientes, além do rápido início de ação (UHLENHUTH et al., 1999 *apud* ANDREATINI; BOERNGEN-LACERDA; ZORZETTO

2.1.1 Benzodiazepínicos

Com o conhecimento de que os distúrbios psicológicos são disfunções no sistema nervoso central (SNC) e os efeitos que os fármacos sintetizados tinham sobre os pacientes com esses transtornos, provou-se que a relação dos benzodiazepínicos (BDZ) com os sítios de ligação de alta afinidade que estão presentes no SNC se dá pela presença de um receptor específico para essas drogas. Além disso, a concentração dos receptores específicos se encontra no sistema límbico – região do cérebro responsável pelas emoções e comportamentos sociais –, especialmente no hipocampo (memória) e na zona encarregada das impressões do olfato humano, o bulbo olfatório (BERNIK; SOARES; SOARES, 1990).

Outro fator que reforça a existência de receptores para os BDZ é capacidade de se modular seus efeitos biológicos com a utilização de determinadas substâncias, como RO 15-1788, antagonista que compete pelos mesmos sítios de ligação, não apresentando porém atividade intrínseca ou mesmo pelo uso das B-carbolinas, agonistas inversos dos BDZ (BERNIK; SOARES; SOARES, 1990, p. 133).

2.1.1.1 *Relação com o ácido gama-aminobutírico (GABA)*

Os efeitos dos BDZ também estão associados a potencialização do efeito do neuro-inibidor do ácido gama-aminobutírico (conhecido pela sigla em inglês, GABA). Essa afirmação foi feita a partir do estudo fisiológico em que os efeitos desses ansiolíticos foram reduzidos com a ação de um inibidor do GABA (BERNIK; SOARES; SOARES, 1990).

Os BDZ provocam maior frequência de abertura dos canais lentos de cloro ("bursts") induzidos pelo GABA, sem aumentar o tempo total em que ficam abertos. Deste modo provocam a hiperpolarização dos neurônios pós-sinápticos. O GABA, portanto, deve estar presente para que os BDZ possam ser realmente eficazes; o GABA é capaz de incrementar a interação dos BDZ com seus receptores específicos. Por fim, os BDZ parecem aumentar a afinidade do GABA por seus receptores, deslocando as GABA-modulinas, proteínas que podem ocupar os mesmos sítios de ligação. Esta interação alostérica pressupõe a existência de um complexo macromolecular, formado pelo receptor específico do GABA, receptor de BDZ e o complexo ionóforo de cloro (GALLAGHER, 1983 *apud* BERNIK; SOARES; SOARES, 1990, p. 133).

Bernik, Soares e Soares (1990) afirmam que a existência desses receptores no SNC sugere a presença de substâncias endógenas que tenham afinidade com esses

receptores e que, conseqüentemente, tenham ações agônicas ou antagônicas às drogas.

Entre as características dos benzodiazepínicos está a sua lipossolubilidade, o que controla bem a entrada da droga nos tecidos periféricos, e o fato de serem biotransformados por oxidação; logo, seu metabolismo compromete as vias metabólicas de oxidação como cirrose hepática, etanol, uso de contraceptivos orais, etc. Já outros BDZ são metabolizados por conjugação como é o caso do bromazepam e lorazepam. De acordo com Bernik, Soares e Soares (1990), o uso de BDZ de meia-vida ultracurta está relacionado a um efeito “rebote” que é usado como hipnótico, à noite, pode provocar ansiedade durante o dia seguinte bem como o “acordar precoce”, antes do horário habitual.

2.1.2 Buspirona

Os tratamentos farmacológicos utilizados nos transtornos de ansiedade generalizada (TAG) ampliaram-se com o advento da buspirona, pois até poucos anos a única alternativa eram os fármacos benzodiazepínicos (BDZ) (ANDREATINI; BOERNGEN-LACERDA; ZORZETTO FILHO, 2001).

Segundo Andreatini, Boerngen-Lacerda e Zorzetto Filho (2001), os estudos de comparação de eficácia têm mostrado que a resposta terapêutica à buspirona é comparável a do alprazolam, lorazepam, oxazepam e clorazepato. Esta, diferentemente dos BDZ, não apresenta histórico de abuso ou dependência e sua maior eficácia foi em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) que também eram depressivos.

Aparentemente, a buspirona é menos eficaz que os BDZ no tratamento dos sintomas somáticos e autonômicos do TAG, sendo mais indicada quando predominam os sintomas psíquicos, como preocupações, tensão e irritabilidade. [...] O uso clínico da buspirona não conseguiu superar os BDZ, havendo uma série de questionamentos sobre sua eficácia ou potência ansiolítica. Mais ainda, parece haver uma menor resposta à buspirona em pacientes com uso prévio de BDZ (ANDREATINI; BOERNGEN-LACERDA; ZORZETTO FILHO, 2001, p. 235).

2.2 ANTIDEPRESSIVOS (AD)

Os antidepressivos são classificados de acordo com a estrutura química ou as propriedades farmacológicas que possuem. De acordo com Moreno, Moreno e Soares (1999), os antidepressivos são preferencialmente classificados pela ação farmacológica, pois a nova geração desses fármacos não possui uma estrutura comum. Logo, o

mecanismo de ação é um dos fatores importantes para a classificação dessas drogas seja produzindo aumento na concentração de neurotransmissores na fenda sináptica através da inibição do metabolismo, bloqueio de recaptura neuronal ou atuação em autoreceptores pré-sinápticos.

Estes receptores podem ser inibidores da monoaminoxidase (IMAO), inibidores não seletivos de recaptura de monoaminas (ADTs), inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS), inibidores seletivos de recaptura de 5-HT/NE (ISRSN), inibidores de recaptura de 5-HT e antagonistas ALFA-2 (IRSA), estimulante da recaptura de 5-HT (ERS), inibidores seletivos de recaptura de NE (ISRN), entre outros.

Nesta seção foram selecionados os AD mais prescritos pelos psiquiatras no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, além das ligações diretas que possuem com os hormônios da serotonina e o efeito ansiolítico em seu mecanismo de ação.

2.2.1 Tricíclicos (ADT)

Diferentemente dos fármacos benzodiazepínicos, os antidepressivos tricíclicos possuem ação ansiolítica “decorrente de uma subsensibilização dos receptores 5-HT₂ no córtex frontal após a administração repetida” (ANDREATINI; BOERNGEN-LACERDA; ZORZETTO FILHO, 2001 *apud* GRAEFF, F. G., 1999, p. 235).

Visto o efeito que causam aos pacientes com TAG, os estudos mostram que o fármaco possui eficácia em comparação aos BDZ, embora ainda existam dúvidas quanto à ação do antidepressivo como ansiolítico, pois não se sabe se ele atua reduzindo a ansiedade ou se diminui os sintomas depressivos que estão geralmente associados ao transtorno de ansiedade generalizada.

Os sintomas associados ao uso do ADT são psíquicos, como a tensão, apreensão e preocupação. Seu efeito ansiolítico é gradual, possuindo eficácia apenas entre duas ou quatro semanas de tratamento. Pacientes diagnosticados com TAG são sensíveis aos efeitos colaterais dos ADT (ANDREATINI; BOERNGEN-LACERDA; ZORZETTO FILHO, 2001).

2.2.2 Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina inibem de forma potente e seletiva o neurotransmissor resultando em uma potencialização da neurotransmissão

serotonérgica. São estruturalmente diferentes com características no seu perfil farmacodinâmico e farmacocinético.

Os ISRSs também possuem perfis farmacocinéticos variados, que incluem meia vida, farmacocinética linear versus não linear, efeito da idade na sua depuração e no seu potencial de inibir isoenzimas metabolizadoras de medicamentos do citocromo P450 (CYP). (MORENO; MORENO; SOARES, 1999, p. 30)

Os ISRSs apresentam alta ligação protéica e são rapidamente absorvidos, sofrendo menos efeito do metabolismo, porém sua função seletiva apresentam perfil de efeitos colaterais mais toleráveis que podem incluir náuseas, vômitos, dor abdominal, ansiedade, insônia, tremores, etc. (MORENO; MORENO; SOARES, 1999)

2.3 FITOTERÁPICOS

O único fitoterápico com estudos clínicos associados a tratamento de ansiedade de maneira eficaz é o kava-kava (*Piper methysticum*). Seu efeito ansiolítico é devido a

[...] ação facilitadora da inibição GABAérgica, inibidora da atividade excitatória glutamatérgica, inibidora da atividade dopaminérgica, redutora da concentração de serotonina ou bloqueadora nos canais de sódio-voltagem dependentes. (ANDREATINI; BOERNGEN-LACERDA; ZORZETTO FILHO, 2001, p. 237)

Dos efeitos colaterais apenas queixas estomacais, inquietação, tontura, tremor, cefaléia e cansaço. Alguns relatos também associavam o kava ao “aparecimento ou agravamento de sintomas extrapiramidais (parkinsonianos)” (ANDREATINI; BOERNGEN-LACERDA; ZORZETTO FILHO, 2001, p. 237).

3. CAMPOS ELETROMAGNÉTICOS

Considerando as diversas formas de tratamento que anteriormente foram citadas, a utilização de campos magnéticos para tratamento alternativo da TAG, em 1985, através da estimulação magnética transcraniana, foi um instrumento importante para estudos mais aprofundados da fisiologia do sistema motor humano (NETO, 2004, p. 217), pois diferente das outras terapias elétricas, o tratamento oferece uma estimulação cerebral não-invasiva e indolor, com perfil benigno de efeitos colaterais e o principal: demonstra

ação no córtex cerebral (FREGNI; MARCOLIN, 2004) .

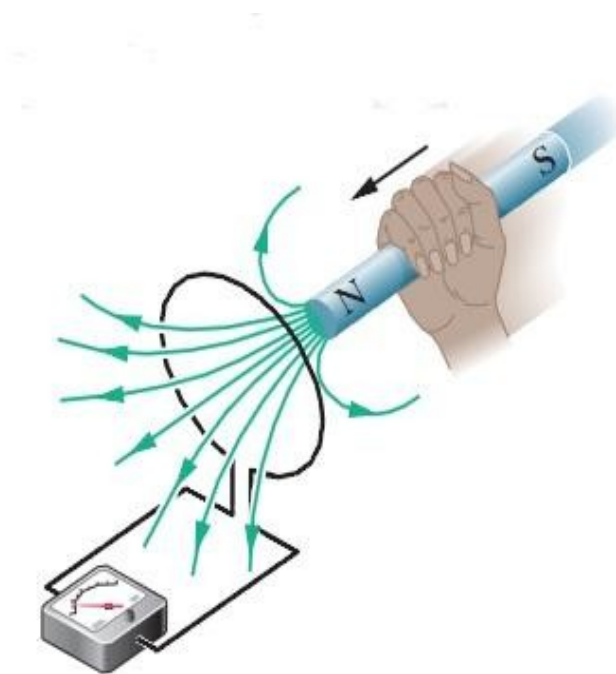
As equações de Maxwell previram a existência de ondas eletromagnéticas que estavam diretamente relacionadas aos campos eletromagnéticos. Estas se diferenciam de ondas mecânicas ou sonoras pois não necessitam de um meio de propagação de suporte.

3.1 ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA (EMTr)

O experimento de Faraday realizando a geração de uma força eletromotriz sobre um enrolamento quando ele é atravessado por um campo magnético variável convencionalmente denominada como indução magnética é o princípio básico da EMTr (MARTINS, 2004).

A Figura 2 mostra de maneira esquemática a geração de uma força eletromotriz induzida. Nela podemos ver que, ao aproximar um ímã ocorre uma variação da densidade de linhas de campo magnético, caracterizando então uma variação temporal do mesmo através da espira circular. Tal variação irá induzir uma força eletromotriz na espira que será observada na forma de corrente elétrica indicada no amperímetro.

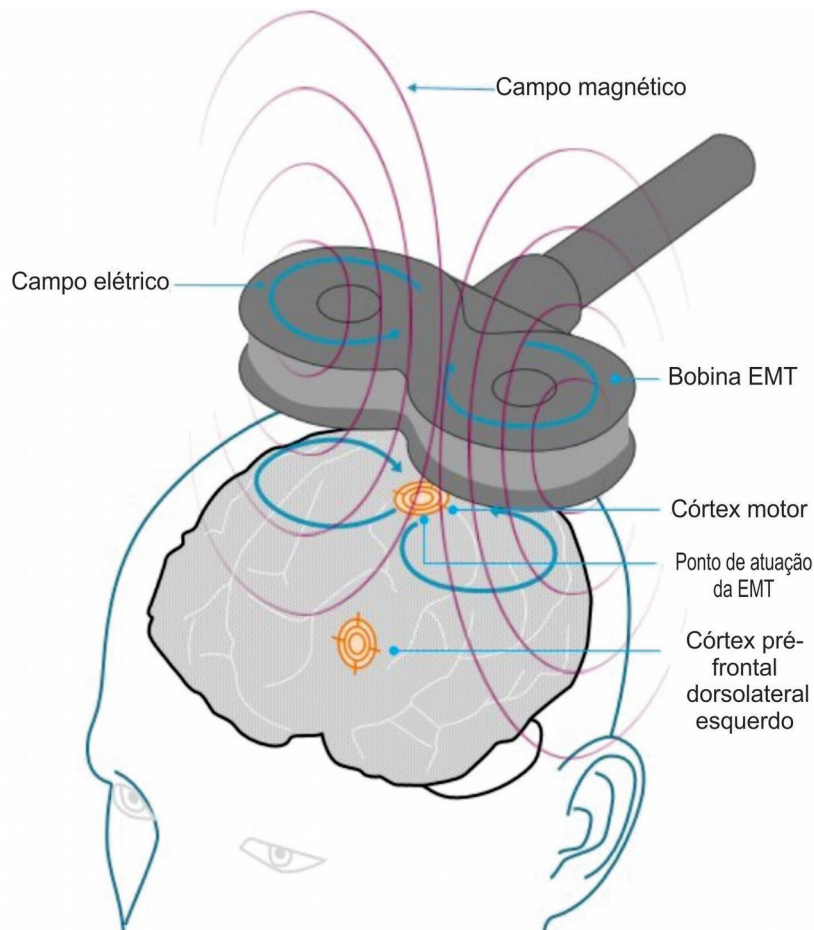
Figura 2. Geração de força eletromotriz induzida através de um ímã, que varia a densidade de linhas de campo magnético, indicada pelo amperímetro



FONTE: HALLIDAY; RESNICK; WALKER, 2012,, p. 248

Como o processo é indutivo, não há necessidade de procedimentos invasivos como a utilização de eletrodos ou anestésias. Para a realização deste é necessário um gerador de pulso de corrente e uma bobina, que será responsável por transformar o pulso de corrente em pulso de campo magnético (Figura 3) com intensidade típica de 1T (MARTINS, 2004) que será dependente do tempo, sendo então primordial para o funcionamento da técnica.

Figura 3. Bobina dupla com duas espiras circulares produzindo campo magnético através dos pulsos de corrente



FONTE: Imagem retirada e adaptada do site Psych Scene²

A aplicação médica deste método de tratamento é a criação de um pulso de campo magnético intenso na região a ser tratada (MARTINS, 2004, p. 213).

De forma prática, o que se busca é produzir um campo magnético mais intenso e localizado para que ele possa atuar em uma região cerebral mais específica. Desta forma, o uso da bobina circular para produção de campo magnético através da corrente elétrica que por ela passa é lógico pois apesar de o campo apresentar variação espacial, ele é mais intenso em regiões próximas ao eixo da bobina.

Os neurônios podem ser excitados por campos eletromagnéticos de variação de tempo aplicados externamente. Na EMT, a excitação é conseguida impulsionando pulsos intensos de corrente $i(t)$ através de uma bobina localizada acima da cabeça. A fonte de ativação é o campo elétrico **E** induzido no tecido, obtido da lei de Faraday:

2

Disponível em: <<https://psychscenehub.com/psychinsights/transcranial-magnetic-stimulation-for-depression/>>. Acesso em 22 de junho de 2018.

$$\nabla \times \vec{\mathcal{E}} + \frac{\partial \vec{\mathcal{B}}}{\partial t} = 0 \quad (1)$$

onde \mathbf{B} é o campo magnético produzido pela bobina definido pela lei de Biot-Savart:

$$\vec{\mathcal{B}} = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_V \frac{\vec{J}(\vec{r}') \times (\vec{r} - \vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} dV \quad (2)$$

onde $\vec{J}(\vec{r}')$ é a densidade de corrente, \vec{r} é a posição onde desejamos medir (Figura 4) o campo e \vec{r}' é a posição da densidade de corrente (Figura 4).

Considerando que o campo magnético está sujeito à lei de Maxwell,

$$\nabla \cdot \vec{\mathcal{B}} = 0 \quad (3)$$

Na equação (3) podemos ver que o campo magnético não apresenta divergência, o que afirma que o fluxo de campo magnético através de uma superfície fechada é nulo, ou seja, não existe de maneira isolada uma fonte monopolar de campo magnético. Uma outra característica é o fato de o divergente de um campo vetorial nulo pode ser reescrito como o rotacional de um determinado potencial vetorial, ou seja,

$$\nabla \cdot \nabla \times \vec{\mathcal{A}} = 0 \quad (4)$$

e assim podemos definir o campo magnético com base em um campo vetorial $\vec{\mathcal{A}}$ da seguinte maneira:

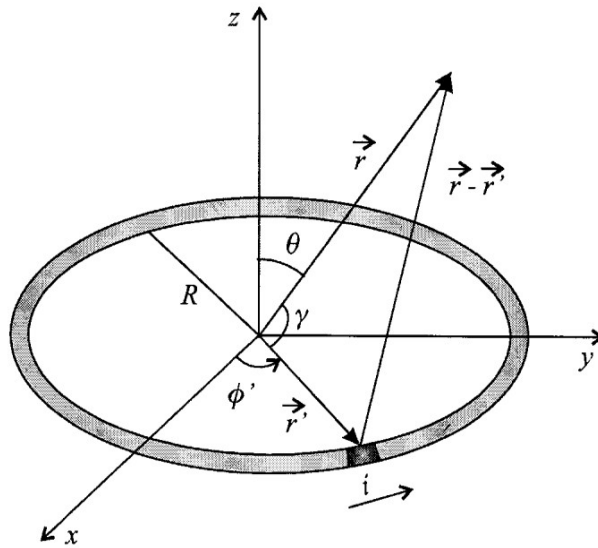
$$\vec{\mathcal{B}} = \nabla \times \vec{\mathcal{A}} \quad (5)$$

O campo vetorial $\vec{\mathcal{A}}$ é o potencial vetor magnético, sendo possível extrair o campo magnético realizando a operação diferencial acima. Segundo Machado (2002), podemos obter uma expressão implícita para o potencial vetor magnético a partir da lei de Biot-Savart (equação (2)), descrita anteriormente.

Considerando que a técnica de EMTr envolve uma bobina circular que conduz corrente elétrica, é relevante fazer uma descrição de como é o campo magnético produzido por tal estrutura. A Figura 4 representa a espira circular de corrente i com de raio R e desejamos determinar o campo magnético num ponto qualquer, representado

pelo vetor \vec{r} .

Figura 4. Espira de raio R conduzindo uma corrente i



Fonte: MACHADO, 2002, p. 368.

Usando artifícios de cálculo vetorial pode-se reescrever o campo magnético como sendo:

$$\vec{B} = \nabla \times \left[\frac{\mu_0}{4\pi} \int_V \frac{\vec{J}}{|\vec{r} - \vec{r}'|} dV \right] \quad (6)$$

e mediante a comparação com a equação 5, temos que, o potencial vetor magnético \vec{A} é dado por:

$$\vec{A} = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_V \frac{\vec{J}}{|\vec{r} - \vec{r}'|} dV \quad (7)$$

De acordo com Machado (2002), para a expressão para uma espira de corrente o potencial vetor magnético é dado por

$$\vec{A} = \frac{\mu_0 i R \hat{\phi}}{4} \sum_{\ell=0}^{\infty} \frac{1}{(2\ell+1)(\ell+1)} P_{2\ell+1,1}(\cos\theta) P_{2\ell+1,1}(0) \begin{cases} r^{2\ell+1} \\ r^{2\ell+2} \end{cases} \quad (8)$$

Assim, para achar o campo magnético da espira a partir do potencial vetor magnético é necessário utilizar da equação 5, sendo necessário calcular o rotacional de \vec{A} . Em coordenadas esféricas e observando que o potencial vetor magnético possui

apenas componente azimutal ϕ e que $\vec{\mathcal{A}}_r = \vec{\mathcal{A}}_\theta = 0$, resta

$$\vec{B} = \nabla \times \vec{\mathcal{A}} = \frac{\hat{r}}{r \sin \theta} \left[\frac{\partial}{\partial \theta} (\sin \theta \mathcal{A}_\phi) \right] - \frac{\hat{\theta}}{r} \left[\frac{\partial}{\partial r} (r \mathcal{A}_\phi) \right] \quad (9)$$

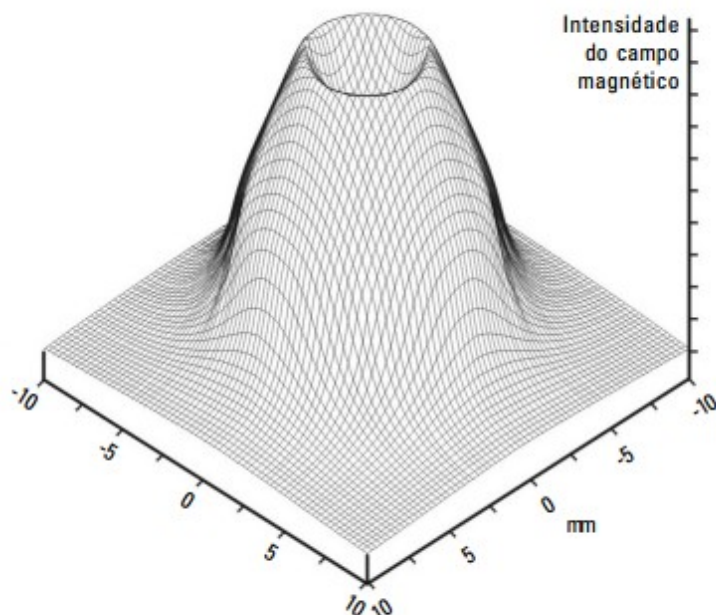
Calculando as componentes, o campo total será

$$\begin{aligned} \vec{B} &= \vec{B}_r + \vec{B}_\theta \\ &= \frac{\mu_0 i \cos \theta \hat{r}}{2R} - \frac{\mu_0 i \sin \theta \hat{\theta}}{2R} \\ &= \frac{\mu_0 i}{2R} \overbrace{(\cos \theta \hat{r} - \sin \theta \hat{\theta})}^{\hat{k}} \\ \vec{B} &= \frac{\mu_0 i}{2R} \hat{k}, \quad r \ll R \end{aligned}$$

A expressão $\vec{B} = \vec{B}_r + \vec{B}_\theta$ significa que, em coordenadas esféricas, o campo possui apenas componente radial e polar.

O campo em uma única espira circular demonstrada através da expressão acima pode ser visualizada graficamente na figura abaixo, que demonstra a intensidade do campo magnético em uma bobina que possui apenas uma espira circular.

Figura 5. Intensidade do campo magnético de uma bobina produzida por uma única espira circular, no plano da espira



Fonte: MARTINS, 2004, p. 214.

Para a geração de pulso se faz necessário um gerador de pulso de corrente (alguns milhares de amperes) e uma bobina e esta pode produzir num determinado ponto do espaço um pulso de campo magnético.

A rapidez deste pulso é relevante pois o campo elétrico induzido é proporcional à taxa de variação do campo magnético, então uma alteração rápida deste aumenta a indução daquele. Expressando a geração de um campo elétrico induzido em uma região do espaço em que há um campo magnético variável, temos Lei de Faraday, descrito na equação (1), onde o campo magnético \vec{B} varia no tempo.

Além disso, por causa da grande intensidade das correntes elétricas, a preservação da integridade da bobina também é levada em consideração visto a dissipação da energia pela passagem de correntes muito elevada.

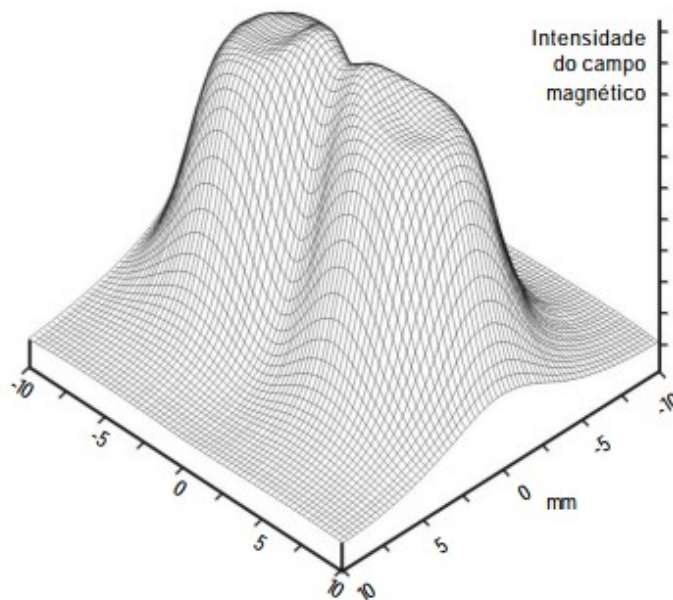
Por não ser de grande dimensões, com propósito de manter restrita a região que será estimulada, o calibre dos fios utilizados nela não pode ser grande, logo as perdas ôhmicas são elevadas, o que gera aquecimento da bobina. Assim, os pulsos de curta duração evitam o superaquecimento e o rompimento da fiação da bobina. (MARTINS, 2004)

A forma com que a bobina é projetada possui o objetivo principal de confinar com o campo intenso, permitindo o controle do responsável à região estimulada. Contudo, existem outras geometrias de bobinas que são mais complexas que a circular buscando

aperfeiçoar a intensidade ideal do campo produzido para o tratamento de transtornos psicológicos como a TAG.

A Figura 6 mostra a intensidade do campo de duas bobinas coplanares com enrolamentos tangentes. Esta configuração elimina o mínimo de intensidade de campo presente na configuração de apenas uma bobina (Figura 5); desta forma, o confinamento produzido pelo campo magnético na região é mais específico do que a configuração anterior (MARTINS, 2004).

Figura 6. Intensidade do campo magnético produzido por uma bobina formada por duas espiras circulares



Fonte: MARTINS, 2004, p. 215

3.1.1. Análise do tratamento do TAG através de EMTr

Esta seção consiste na realização de uma análise, por meio de estudo bibliográfico, da eficácia que a estimulação magnética transcraniana (EMT) pode trazer ao tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG), considerando que este método possui resultados positivos na melhoria dos quadros de outros transtornos psicológicos como autorizado pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) através da resolução CFM 1.986/2012, que resolve

Art. 1º Reconhecer a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) superficial como ato médico válido para utilização na prática médica nacional, com indicação

para depressões uni e bipolar, alucinações auditivas nas esquizofrenias e planejamento de neurocirurgia. (Conselho Federal de Medicina, 2012, p. 89)

Desta forma, a pesquisa bibliográfica poderá mostrar a relevância da expansão desse método para o tratamento de outros transtornos como a TAG que é uma doença crônica com morbidade relativamente alta, onde cerca de 24% dos pacientes que são grandes usuários de serviços médicos ambulatoriais são diagnosticados com o transtorno de ansiedade generalizada e esta possui altos custos individuais e sociais.

4. PROCESSO PARA COMPROVAÇÃO DA EFICIÊNCIA DA EMT_r NO TAG

Vistos resultados da EMT para alguns transtornos psicológicos supracitados foram realizadas buscas de periódicos no site da SciELO (Scientific Electronic Library Online), selecionando algumas revistas especializadas, livros, jornais e artigos como primeira

etapa.

Os materiais selecionados consistiram em publicações dos últimos 20 (vinte) anos. Na segunda etapa, foram selecionados artigos que explicassem os princípios físicos da viabilidade da estimulação magnética transcraniana, da ação dos fármacos comumente utilizados no tratamento da TAG, entre outros.

Como terceira e última etapa foram avaliados e discutidos artigos que evidenciam a eficácia do tratamento, assim como para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada que mostraram resultados positivos da EMT.

4.1 AVALIAÇÃO E DISCUSSÃO DE ESTUDOS REALIZADOS

Vinte pacientes diagnosticados com o transtorno de ansiedade generalizada foram tratados com a estimulação magnética transcraniana de baixa frequência no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) direito entre 2011 e 2015. Analisados por Cress et al (2016) estes estavam dentro dos critérios do DSM-IV e DSM-V para transtorno de ansiedade generalizada. O método utilizado foi utilizando o protocolo de 1 Hz por segundo para 1.600 a 2.400 pulsos (CRESS et al, 2016).

Todos os 20 (vinte) pacientes foram avaliados na escala de ansiedade de Beck (EAD) de leve a grave e 11 (onze) destes foram avaliados na escala de depressão de Beck (EDB) de moderada a grave. Para avaliação da eficácia do método da estimulação magnética transcraniana, os sintomas avaliados nestas escalas deveriam diminuir em, no mínimo, 50%.

A população de estudo era de 13 (treze) pacientes do sexo feminino (65%) e 7 (sete) do sexo masculino (35%) com uma média de 39.9 anos de idade (pessoas entre 22 a 56 anos). Foram realizadas, em média, 37.4 sessões de tratamento com intervalo de 1.600 a 2.400 pulsos administrados diariamente. (CRESS et al, 2016). Quatorze dos vinte pacientes, ou seja, 70% demonstraram melhoria de 50% nos sintomas analisados através da escala de ansiedade de Beck. Para a escala de depressão de Beck houve uma taxa significativa de remissão de 80% no início do tratamento para 70% no fim do tratamento, significando cada vez a redução dos sintomas (CRESS et al, 2016).

O U.S. Food and Drugs Administration (FDA) aprovou em 2011 o método de estimulação magnética transcraniana repetitiva para tratamento de depressão (FDA, 2011), assim como o Conselho Federal de Medicina (CFM), no artº 1. da resolução CFM 1.986/2012 para depressões uni e bipolar, alucinações auditivas nas esquizofrenias e planejamento de neurocirurgia. Contudo o estudo realizado por Cress et al (2016) mostra

que assim como o tratamento para depressão, com a diminuição da escala de depressão de Beck, os pacientes diagnosticados com TAG através da escala de ansiedade de Beck, tratados com a estimulação magnética transcraniana de baixa frequência também tiveram uma melhoria significativa em seus quadros, demonstrando que a longo prazo (12 meses) a taxa de remissão de EAB e EDB seriam de 68.8% e 87.5%, respectivamente.

Outro estudo, realizado por Bystritsky et al. (2008), avaliou 10 (dez) pacientes entre 18 e 56 anos diagnosticados com TAG (5 homens e 5 mulheres), recrutados pelo programa UCLA de transtornos de ansiedade, do Instituto Semel de Neurociência e Comportamento Humano de Los Angeles, Califórnia, Estados Unidos. O estudo durou de agosto de 2006 a março de 2007.

Os pacientes deveriam ser inicialmente diagnosticados com TAG pelo DSM-IV e precisavam obter uma pontuação maior ou igual a 18 na Escala de Avaliação de Ansiedade Hamilton (HAM-A) e menos de 17 pontos na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) de 17 itens (BYSTRITSKY, 2008).

Inicialmente era realizado uma avaliação por meio de imagem por ressonância magnética funcional (IRMf) para determinar a localização mais ativa no córtex pré-frontal dos participantes. Todos eles realizaram 6 (seis) sessões de estimulação magnética transcraniana repetitiva duas vezes por semana (durante 3 semanas) na área ativa do CPF dos pacientes avaliada na IRMf (BYSTRITSKY, 2008).

Estudos combinando neuroimagem e EMTr tem investigado os efeitos de diferentes frequências da EMTr. Esses estudos têm consistentemente mostrado que alta frequência da EMTr aumenta a atividade cortical e baixa frequência da EMTr reduz. Baixa frequência da EMTr é considerada a técnica mais segura, de acordo com vários estudos (BESTMANN et al, 2002; BAUDEWIG et al., 2001; GRISARU; BRUNO; PRIDMORE, 2001 *apud* BYSTRITSKY, 2008, p. 1093).

Utilizando de uma frequência de 1 Hz por 15 minutos (900 pulsos), a resposta ao experimento de Bystritsky et al. (2008) foi uma redução de 50% ou mais na pontuação avaliada por meio da HAM-A. Seis dos pacientes atingiram uma grande taxa de remissão (pontuação HAM-A menor ou igual a 8).

Todos os pacientes que foram avaliados com Bystritsky et. al (2008) obtiveram diminuição dos sintomas da TAG, assim como também sintomas associados (observado em alguns indivíduos) como depressão e insônia, que por muitos anos foram tratados com inúmeras terapias e medicações. Nove dos dez pacientes atingiram taxa de remissão avaliada por meio da HAM-D com pontuação menor ou igual a 7.

A área de ativação do CPF dos pacientes foi avaliada e tratada individualmente, mostrando importância de um estudo de caso antes da aplicação da EMTr, apesar que “a EMTr tem um grande efeito de espalhamento do foco que pode influenciar uma área cortical relativamente extensa” (BYSTRITSKY et. al, 2008, p. 1097).

Há necessidade de mais estudos experimentais evidenciando a eficácia do tratamento para o transtorno de ansiedade generalizada com percentuais altos de taxa de remissão da patologia, se resumindo a poucas literaturas que se repete nas referências de estudos bibliográficos voltados para o tema.

4.1.1 Possíveis efeitos adversos

O constante avanço de tecnologias tem aumentado o número de equipamentos eletrônicos e elétricos nas residências e até mesmo no ambiente de trabalho. Por consequência disto, a população está constantemente convivendo com inúmeras fontes de irradiação eletromagnética, com variadas frequências e níveis de potência.

A radiação através de campo magnético ocorre, hoje em dia, através do uso de equipamentos como microondas, telefone celular, computadores e é resultante da proximidade de linhas de força de alta voltagem e estações de força de transmissão do uso destes aparelhos (ANSELMO et al, 2005).

Há algum tempo, acreditava-se que os campos eletromagnéticos (CEM) de baixa frequência não apresentavam efeitos significantes no material biológico. Anselmo et. al (2005) afirma que este fato estava fundamentado no fato que o CEM não provocava nenhuma quebra de ligações moleculares presente no material genético e de gerar apenas uma quantidade de calor que era incapaz de elevar a temperatura do tecido corporal.

Tais afirmações estavam incorretas “pois há outras formas de os campos interagirem com células individuais para gerar tais alterações” (LETCHER, 1991 *apud* ANSELMO et al., 2005, p. 72). O CEM no meio ambiente é o responsável por algumas doenças, pelo fato de produzir correntes internas no organismo que competem com aquelas que são produzidas naturalmente (BECKER, 1972 *apud* ANSELMO et al., 2005).

Segundo Lai e Singh (1997 *apud* ANSELMO et al., 2005), apesar de CEM de 60 Hz serem classificados como não-ionizantes (incapaz de romper cadeias de DNA através de vibrações), estudos comprovam que o Efeito Joule, que ocorre no organismo que foi submetido a radiação, poderá provocar uma ruptura semelhante a do campo.

Há possibilidade que certas frequências de campos eletromagnéticos estejam

diretamente relacionadas a algumas patologias - não somente câncer. Estudos mostram que o CEM é um estressor biológico e que a população irradiada possui maior probabilidade de desenvolver doenças (MARINO; MORRIS, 1999 *apud* ANSELMO et al., 2005).

Além disso, também há estudos no sentido de estabelecer correlação de campos eletromagnéticos a diversas formas de câncer como: leucemia infantil, tumores cerebrais, câncer pulmonar, câncer de mama, etc. (LOOMIS et al., 1994; BALCER; ELIZABETH, 1995 *apud* ANSELMO, 2005), além de também, segundo Juutilainen (1993 *apud* ANSELMO, 2005) pode causar aborto.

Os estudos não são conclusivos, logo se não é comprovada a correlação, consequentemente é inconclusivo que as ondas eletromagnéticas sejam inofensivas quando incididas sobre organismos vivos (GOLDBERG, 2000 *apud* ANSELMO, 2005).

Diante desta realidade, é questionável se a estimulação magnética transcraniana, apesar de utilizar-se de uma frequência muito baixa, poderia ser prejudicial à saúde dos pacientes a longo prazo por tratar-se de uma incidência de campo eletromagnético na região cerebral. De acordo com Poole et al. (1993 *apud* ANSELMO, 2005) e Repacholi (1998 *apud* ANSELMO, 2005), a exposição a campos eletromagnéticos pode gerar disfunções no sistema nervoso central (SNC) e assim provocar estresse, nervosismo, distúrbios do sono e ansiedade.

No final da década de 1970 foi publicado por Reichmanis et al. (1979) um trabalho indicando que a exposição ao CEM havia uma relação com suicídio. Wilson (1988 *apud* ANSELMO, 2005, p. 75) sugere que “o transtorno causado pela exposição ao CEM ao ritmo circadiano da melatonina poderia estar relacionado com a depressão”.

Massot et al. (2000) em seus experimentos *in vitro* observaram que o CEM de 50 Hz, 2 μ T e 2 mT especificamente interage com os receptores 5-HT_{1B}, induzindo mudanças estruturais da proteína e resultando em uma diminuição da sensibilidade funcional dos receptores. Por isso, *in vivo*, a exposição ao CEM pode levar a mudanças fisiológicas, particularmente no campo das alterações do humor, no qual o sistema 5-HT é fortemente envolvido. (ANSELMO, 2005, p. 75)

Anselmo et. al (2005) conclui que o CEM extremamente baixo (50/60 Hz) é capaz de produzir efeitos adversos em seres humanos (e em animais) como câncer, efeitos psiquiátricos e psicológicos, alterações no sistema nervoso, etc. Desta forma, é possível que a estimulação magnética transcraniana a longo prazo possa trazer efeitos negativos igualmente, porém a probabilidade que ocorra é menor uma vez que o tratamento

necessita de uma frequência inferior (1 Hz) à que foi revisada na literatura de Anselmo et. al (2005).

Em uma tese de doutorado, Oliveira (2016) avaliando o efeito da estimulação magnética transcraniana repetitiva do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo obteve como resultado do método apenas cefaléia com fraca intensidade em 27,3% (3 pacientes) que se submeteram ao estudo.

5. CONCLUSÃO

Os objetivos deste trabalho de analisar como a EMTr pode agir na região cerebral proporcionando um aumento na taxa de remissão da TAG, levantando possíveis efeitos adversos que a técnica possa vir ocasionar devido a ação de campo magnéticos, a compreensão dos processos físicos ocorrentes no cérebro que caracteriza a patologia para entender como a estimulação magnética transcraniana repetitiva pode inibir o surgimento de tais processos foram alcançados, comprovados pelos estudos analisados experimentalmente por Cress et. al. (2016) e Bystritsky et. al (2008).

Foi avaliado que apesar de apresentar reação positiva nos estudos experimentais

de comprovação da eficácia da técnica para o transtorno de ansiedade generalizada, deve ser considerado que a longo prazo, efeitos adversos devido aos campos magnéticos podem causar danos a saúde dos pacientes que se submeterem a estimulação magnética transcraniana repetitiva.

As literaturas para evidência do tratamento da TAG através de EMTr ainda é limitada, assim futuros estudos devem ser considerados para melhoria da técnica, assim como para tratamento de outras patologias psiquiátricas. Visto a grande morbidade do TAG e a taxa de remissão a longo prazo, evidenciada pelos estudos avaliados, a pesquisa na área com atenção ao transtorno de ansiedade generalizada deve ser considerada, uma vez que cerca de 24% dos pacientes que utilizam de serviços médicos ambulatoriais são diagnosticados com a doença (ANDREATINI; BOERNGEN-LACERDA; ZORZETTO FILHO, 2001) e considerando o alto índice de dependência que os fármacos comumente utilizados para o tratamento de TAG, a exemplo, benzodiazepínicos - responsável por cerca de 50% de toda a prescrição de psicotrópicos - e que estes, entre 50 pacientes, a metade desejam parar com o uso (NATASY; MARQUES; RIBEIRO, 2002).

Estudos experimentais futuros devem ser realizados tanto para eficácia da técnica no tratamento do TAG como para avaliar os efeitos adversos que a longo prazo os campos magnéticos que a técnica utiliza podem ocasionar aos pacientes que se submeterem a terapia.

REFERÊNCIAS

ANDREATINI, Roberto; BOERNGEN-LACERDA, Roseli; ZORZETTO FILHO, Dirceu. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 23, n. 4, p. 233-242, dez. 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462001000400011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 12 de Junho de 2018.

ANSELMO, C. W. S. F. et al. Possíveis efeitos adversos dos campos eletromagnéticos (50/60 Hz) em humanos e em animais. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 10, supl. p. 71-82, dez. 2005. Disponível em <<http://www.scielo.br/scielo.php?>

script=sci_arttext&pid=S1413-81232005000500010&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 7 de junho 2018.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. *Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-V*. São Paulo: Artmed, 2014.

AUCHEWSKI, Luciana et al. Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 24-31, Mar. 2004. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462004000100008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 11 de setembro de 2017.

BERNIK, Márcio Antonini; SOARES, Márcia B. de Macedo; SOARES, Cláudio de Novaes. Benzodiazepínicos padrões de uso, tolerância e dependência. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 131-137, mar. 1990. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1990000100020&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 3 de setembro de 2017.

BYSTRITSKY et. al. A preliminary study of fMRI-guided rTMS in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *Journal of Clinic Psychiatry.*, n. 69, p. 1092-1098, 7 de julho de 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18572984>>. Acesso em 24 de junho de 2018.

CRESS, Kimberly et al. *A retrospective analysis of transcranial magnetic stimulation right dorsolateral prefrontal cortex (RDLPFC) treatments for patients with generalized anxiety disorder*. In: 2016 ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2016, Atlanta, Geórgia. Disponível em: <<http://www.tmsserenitycenter.com/tag/transcranial-magnetic-stimulation/>>. Acesso em 23 de maio de 2018.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. *Class II Special Controls Guidance Document: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Systems*. Disponível em: <<https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm265269.htm>>. Acesso em 25 de maio de 2018.

FREGNI, Felipe; MARCOLIN, Marco Antônio. O retorno da estimulação cerebral na terapêutica dos transtornos neuropsiquiátricos: o papel da estimulação magnética transcraniana na prática clínica. *Rev. psiquiatr. clín.*, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 221-230, 2004. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832004000500005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 01 de agosto de 2017.

HALLIDAY; RESNICK; WALKER. *Fundamentos da física: eletromagnetismo*. 9º ed. São Paulo: LTC, 2012. v. 3. 388 p.

KALUEFF, Allan V.; NUTT, David J. Role of GABA in anxiety and depression. *Depression and anxiety*, v. 34, p. 496-317, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/17117412/>>. Acesso em 23 de junho de 2018.

LAKATOS, Eva Maria; MARCONI, Marina de Andrade. *Fundamentos da Metodologia Científica*. 5º ed. São Paulo: Atlas, 2003.

MACHADO, Kleber Daum. *Teoria do Eletromagnetismo*. Ponta Grossa: Editora UEPG, 2002.

MARTINS, Marcos Nogueira. Princípios físicos da estimulação magnética transcraniana. *Rev. psiquiatr. clín.*, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 213-215, 2004. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832004000500003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 01 de agosto de 2017.

MORENO, Ricardo Alberto; MORENO, Doris Hupfeld; SOARES, Márcia Britto de Macedo. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 21, supl. 1, p. 24-40, May 1999. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000500006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 01 de agosto de 2017.

MOSCA, Gene; TRIPLER, Paul A. *Física para cientistas e engenheiros*. 6º ed., vol. 2: eletricidade e magnetismo. Rio de Janeiro: LTC, 2014.

NATASY, H.; MARQUES, A. C. P. R.; RIBEIRO, M. . Benzodiazepínicos: abuso e dependência. Usuários de substâncias psicoativas: abordagem, diagnóstico e tratamento. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, v. 2. ed., p.71-79, 2002. Disponível em: <<https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/registro/referencia/0000000139>>. Acesso em 12 de junho de 2018.

NETO, Joaquim Brasil. Neurofisiologia e plasticidade no córtex cerebral por estimulação magnética transcraniana repetitiva. *Rev. psiquiatr. clín.*, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 216-220, 2004. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832004000500004&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 01 de agosto de 2017.

NUSS, Philippe. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. 11, p. 155-162, 2015.

OLIVEIRA, Rogério Adas Ayres de. *O efeito da estimulação magnética transcraniana repetitiva do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo na dor central decorrente de acidente vascular cerebral*. 2016. 175 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2016.

ROSA, Moacyr Alexandro et al. Eletroconvulsoterapia e estimulação magnética transcraniana: semelhanças e diferenças. *Rev. psiquiatr. clín.*, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 243-250, 2004 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-608320040005000008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 01 de agosto de 2017.

TEIXEIRA, Maria Daniele. Avaliação eletrofisiológica da ação da guanilina e uroguanilina em cérebro de ratos. 13 out. 2003. 103 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Departamento de Fisiologia de Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2003.