



Estimulação magnética transcraniana: uma breve revisão dos princípios e aplicações

Transcranial magnetic stimulation: a brief review on the principles and applications

Renan H. Matsuda¹ , Gabriela P. Tardelli¹ ,
Carlos O. Guimarães¹ , Victor Hugo Souza² , Oswaldo Baffa¹ 

¹ Laboratório de Biomagnetismo, Departamento de Física da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil

² Department of Neuroscience and Biomedical Engineering, Aalto University School of Science (AALTO), Espoo, Finland

Resumo

A estimulação magnética transcraniana é um método não invasivo de estimulação do córtex humano. Conhecida pela sigla TMS, do inglês *transcranial magnetic stimulation*, a técnica foi introduzida por Barker et al. em 1985. Seu funcionamento baseia-se na Lei de Faraday, na qual um intenso campo magnético que varia rapidamente é capaz de induzir um campo elétrico na superfície do cérebro, despolarizando os neurônios no córtex cerebral. Devido à sua versatilidade, a TMS é utilizada atualmente tanto no âmbito da pesquisa quanto em aplicações clínicas. Entre as aplicações clínicas, a TMS é utilizada como ferramenta diagnóstica e também como técnica terapêutica de algumas doenças neurodegenerativas e distúrbios psiquiátricos como a depressão, a doença de Parkinson e o tinnitus. Quanto à ferramenta diagnóstica, destaca-se o mapeamento motor, uma técnica de delimitação da área de representação do músculo-alvo em sua superfície cortical, cuja aplicabilidade pode ser em estudos da fisiologia cerebral para avaliar danos ao córtex motor e trato corticoespinal. Esta revisão teve como objetivo introduzir a física, os elementos básicos, os princípios biológicos e as principais aplicações da TMS.

Palavras-chave: Estimulação Magnética Transcraniana; Magnetismo; Estimulação Elétrica; Neuronavegação.

Abstract

Transcranial magnetic stimulation is a noninvasive method of the human cortex stimulation. Known as TMS, the technique was introduced by Barker et al. in 1985. Its operation is based on the Faraday's Law, in which an intense magnetic field that varies rapidly is able to induce an electric field in the surface of the brain, depolarizing the neurons in the cerebral cortex. Due to its versatility, TMS is currently used for both research and clinical applications. Among the clinical applications, TMS is used as a diagnostic tool and also as a therapeutic technique for some neurodegenerative diseases and psychiatric disorders such as depression, Parkinson's disease and tinnitus. As for the diagnostic tool, motor mapping is a technique to delineate the area of representation of the target muscle in its cortical surface, whose applicability may be in studies of the cerebral physiology to evaluate damage to the motor cortex and corticospinal tract. This review aims to introduce the physics, the basic elements, the biological principles and the main applications of transcranial magnetic stimulation.

Keywords: Transcranial Magnetic Stimulation; Magnetism; Electric Stimulation; Neuronavigation.

1. Introdução

A estimulação magnética transcraniana (TMS, do inglês *transcranial magnetic stimulation*) foi introduzida em 1985 por Barker et al. como um método não invasivo de estimulação do córtex humano¹. O experimento de Barker et al. evidenciou o efeito da aplicação de um pulso simples de TMS sobre o córtex motor primário. Uma corrente elétrica da ordem de kA é aplicada em uma bobina posicionada externamente sobre o escalpo. A rápida variação da corrente elétrica gera um pulso magnético da ordem de centenas de

microssegundos de duração, que por sua vez induz campos elétricos no tecido cerebral. O campo elétrico induzido é capaz de despolarizar os neurônios no córtex cerebral e gerar potenciais de ação. No caso do córtex motor primário, parte dos potenciais de ação resultantes percorrem o trato corticoespinal atingindo os neurônios motores espinais e, finalmente, um músculo-alvo. Após a neuroestimulação, Barker et al. observou uma rápida contração dos músculos da mão. As contrações musculares podem ser mensuradas através dos sinais elétricos adquiridos por um eletromiógrafo de eletrodo de superfície. Essa atividade

Autor correspondente: Renan Hiroshi Matsuda – Departamento de Física da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Av. Bandeirantes, 3900 – Vila Monte Alegre, Ribeirão Preto, SP. E-mail: renan.matsuda@usp.br

mioelétrica produzida em resposta à TMS é denominada potencial evocado motor (PEM ou MEP, do inglês *motor evoked potential*)²⁻⁴.

Atualmente, a TMS é uma ferramenta consolidada para estimulação não invasiva do cérebro. A técnica é utilizada tanto por neurocientistas no âmbito da pesquisa quanto por médicos e fisioterapeutas em aplicações clínicas. Devido à sua versatilidade de aplicações, a TMS é usada para diagnóstico e também para terapia. Dentre as aplicações diagnósticas, cabe destacar a avaliação da integridade funcional das vias motoras corticoespinhais⁵. Avaliando então possíveis danos, lesões e outros transtornos neurológicos⁶.

A aplicação de pulsos repetitivos de TMS no córtex pode atuar de maneira excitatória ou de forma inibitória, dependendo da frequência com que os pulsos são aplicados. Resultando assim na reativação de regiões de pouca atividade ou na redução da atividade metabólica de regiões muito ativas⁷. A partir desse princípio, a TMS é usada para auxiliar no tratamento de algumas doenças neurodegenerativas e distúrbios psiquiátricos, como a depressão, a doença de Parkinson e o tinnitus⁸.

O objetivo desta revisão foi introduzir de forma sucinta a física da TMS e também apresentar suas principais aplicações como o mapeamento motor e a TMS repetitiva na terapia de algumas neuropatologias.

2. Princípio físico

O equipamento de TMS é composto de uma bobina, isto é, um enrolamento de fios de cobre que definem um indutor, conectado a um circuito elétrico com capacitores e resistores em série. Apesar de receber o nome de estimulação magnética, em nível neuronal é o campo elétrico que excita regiões do cérebro.

Os capacitores, inicialmente carregados, são descarregados fazendo fluir uma corrente através da bobina. De acordo com a Lei de Ampère-Maxwell, descrita pela Equação 1, essa corrente induz um campo magnético que varia rapidamente no tempo.

$$\nabla \times \vec{B} = \mu_0 \vec{J} + \mu_0 \epsilon_0 \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \quad (1)$$

Em que:

\vec{B} = o campo magnético;

\vec{E} = o campo elétrico;

\vec{J} = a densidade de corrente;

μ_0 = a permeabilidade magnética no vácuo;

ϵ_0 = a permissividade elétrica no vácuo.

Como tecidos biológicos possuem permeabilidade magnética aproximadamente igual à do vácuo, o campo magnético penetra pelo escalpo e pelo crânio sem sofrer uma atenuação significativa. Ao alcançar a superfície cortical condutora, esse campo magnético variante induz um campo elétrico primário descrito pela Lei de Faraday (Equação 2). Dessa forma, as

partículas carregadas no tecido cerebral são submetidas a um intenso campo elétrico, que induz um fluxo de densidade de corrente, descrito pela Equação 3, capaz de despolarizar os neurônios na região em questão.

$$\nabla \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad (2)$$

$$\vec{J} = \sigma \vec{E} \quad (3)$$

Em que:

\vec{B} = o campo magnético;

\vec{E} = o campo elétrico;

\vec{J} = a densidade de corrente;

σ = a condutividade do tecido.

Ao posicionar a bobina tangencialmente à superfície da cabeça do sujeito, o campo magnético gerado encontra-se perpendicular à bobina e conseqüentemente o campo elétrico induzido é perpendicular ao campo magnético, sendo assim, antiparalelo à corrente da bobina (Figura 1). O campo magnético possui entre 1 e 2,5 T de intensidade⁶, chegando a penetrar de 2 a 4 cm do escalpo. O campo elétrico necessário para provocar um PEM é de aproximadamente 70 V/m⁹. Tais magnitudes dependem de uma série de fatores, como o tipo de bobina, a forma de onda da corrente elétrica e o tipo de pulso magnético¹⁰.

3. Princípio biológico

Na membrana da célula nervosa há uma diferença de potencial elétrico gerado por íons negativos dissociados no meio interno da célula e íons positivos no meio externo, chamado de potencial de repouso. Quando um campo elétrico é induzido em uma célula nervosa, uma alteração do potencial de repouso da célula é provocada, a qual terá sua polaridade invertida. Dessa forma, o interior da célula ficará eletricamente positivo e o exterior, negativo por algumas dezenas de microssegundos, retomando seu potencial de repouso rapidamente (Figura 2).

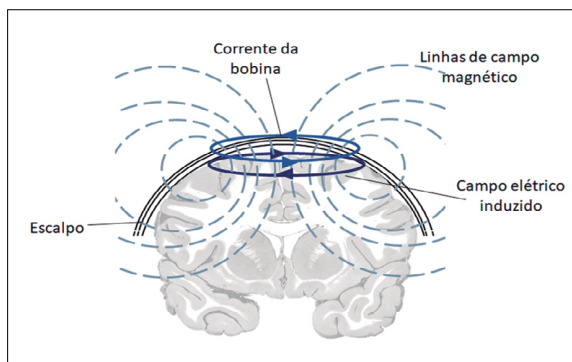


Figura 1. Representação da corrente em uma bobina circular sobre o escalpo, das linhas de campo magnético e campo elétrico induzido.

Esse processo de despolarização e repolarização envolve correntes elétricas que podem provocar um potencial de ação que se propagará ao longo da célula nervosa. Além do potencial excitatório gerado pela despolarização dos neurônios, existe um processo contrário, no qual o potencial tem função inibitória, chamado de hiperpolarização.

A TMS, quando aplicada no córtex motor, induz potenciais de ação em neurônios piramidais, que se propagam para áreas subcorticais e são projetados no trato corticoespinhal atingindo neurônios motores e, por último, o músculo-alvo. A atividade mioelétrica é adquirida e monitorada por eletromiografia de superfície (Figura 3)^{2,3}, sendo a amplitude e a latência dos PEM os principais parâmetros extraídos.

4. Equipamento de estimulação

É de grande importância o conhecimento de propriedades que influenciam a TMS a fim de determinar quais os objetivos de cada técnica e quais as melhores condições para alcançá-los. Entre essas especificidades, encontra-se a geometria da bobina, bem como sua localização, a sequência de pulsos aplicados, o formato da onda desse pulso, a corrente aplicada e as propriedades dos tecidos estimulados.

4.1. Configurações do estimulador

O circuito básico de um estimulador magnético é composto de um capacitor, uma bobina e uma chave de estado sólido. Um pulso de TMS inicia-se com o capacitor totalmente

carregado. Assim que a chave de estado sólido fecha o circuito, o capacitor descarrega uma corrente elétrica diretamente na bobina. Dessa forma, quando a corrente é 0, a energia está no capacitor; quando a corrente é máxima, a energia está na bobina¹¹.

Durante um pulso monofásico, após a corrente na bobina atingir seu valor máximo, a energia do circuito começa a ser dissipada lentamente, como mostra a Figura 4. Em um pulso bifásico, em vez de ser dissipada, a energia é recuperada de forma a gerar uma segunda corrente no sentido contrário, que recarregará o capacitor¹², e a forma da onda terá o comportamento de um seno amortecido (Figura 4). A reutilização da energia faz com que o pulso bifásico seja útil em aplicações de intervalos de tempo curtos, como em uma estimulação repetitiva, e o pulso monofásico em uma estimulação de pulso único¹³.

O intervalo de tempo de aplicação de pulsos é um dos fatores a serem considerados em uma técnica de TMS. A estimulação de pulso simples é realizada através de um único estímulo sobre a região de interesse e os estímulos podem ser repetidos de acordo com o experimentador, sendo esse método útil em experimentos de estudo do sistema motor¹¹. A estimulação de pulsos pareados (pTMS) consiste em dois pulsos sucessivos através da mesma bobina em um curto intervalo de tempo, de alguns milissegundos. Essa técnica é utilizada a fim de explorar redes intracorticais inibitórias ou excitatórias, cuja resposta vai depender, dentre outros fatores, do intervalo entre os pulsos¹⁴.

Um terceiro método é a TMS repetitiva (rTMS), que é definida por uma sequência de pulsos aplicados em uma determinada frequência, na qual é possível alterar e modular a atividade cortical. Os efeitos modulatórios da rTMS são controversos, mas há indícios de que aplicações em frequências abaixo

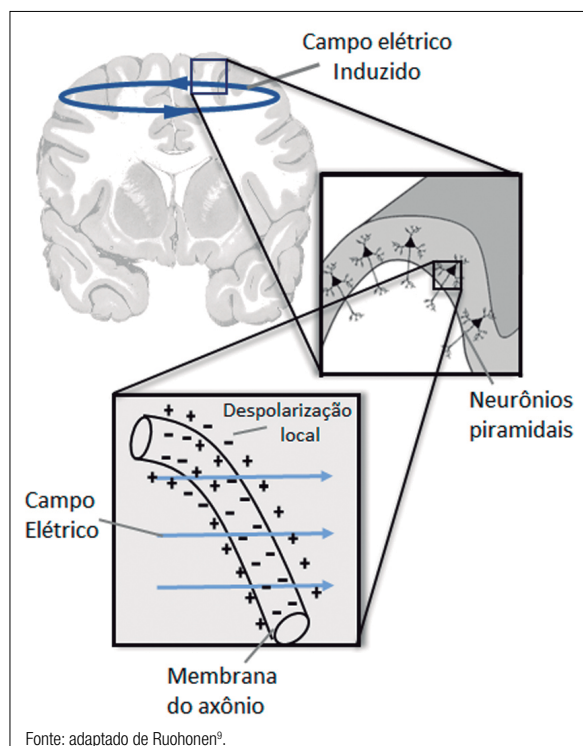


Figura 2. Representação do campo elétrico sobre neurônios piramidais; a parte ampliada representa um axônio sofrendo despolarização.

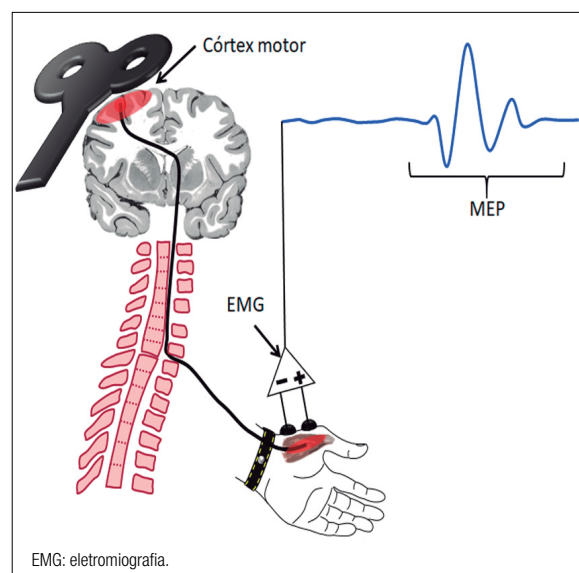


Figura 3. Esquema da aplicação da estimulação magnética transcraniana sobre o córtex motor. O potencial de ação propaga pelo trato corticoespinhal até o músculo-alvo, produzindo o potencial evocado motor (MEP).

de 1 Hz podem diminuir a excitabilidade cortical, enquanto pulsos aplicados em frequências mais altas, acima de 5 Hz, podem aumentar a excitabilidade cortical¹⁵. Dessa forma, a rTMS tem sido amplamente utilizada no tratamento de distúrbios neurológicos¹⁶. Uma modalidade variante da rTMS é o procedimento de estimulação Theta Burst (TBS, do inglês *theta burst stimulation*), no qual são aplicados pacotes de pulsos com 50 Hz de frequência a cada 200 ms (5 Hz)^{17,18}. A TBS possui efeitos semelhantes à rTMS na excitabilidade cortical, mas tem mostrado ser mais eficaz, com efeito mais duradouro em menor tempo da sessão.

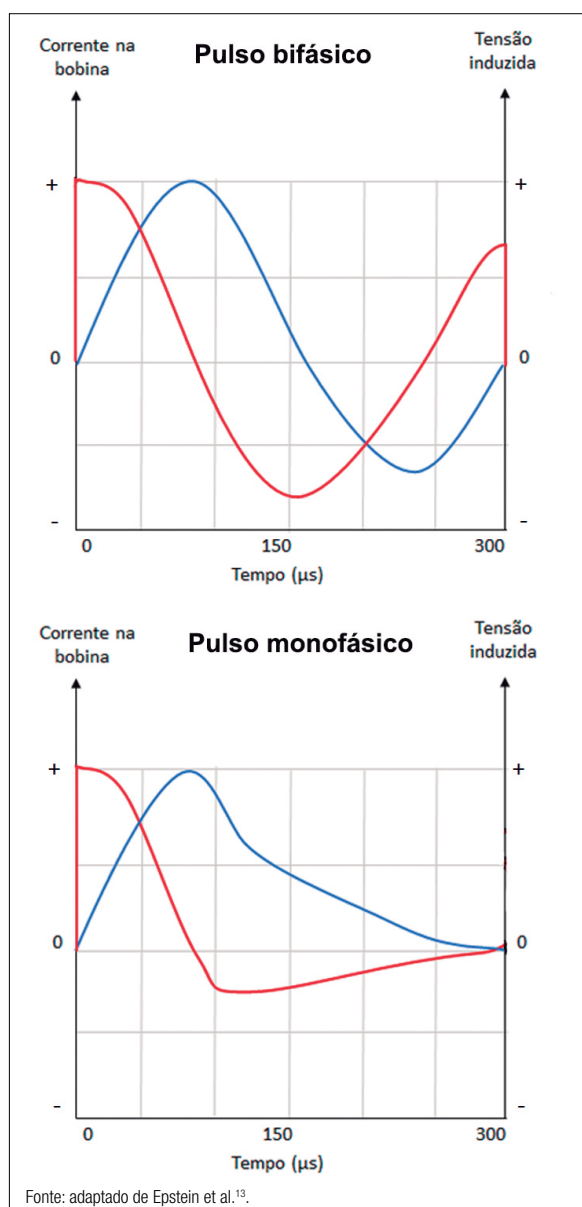


Figura 4. Representação da forma de onda de um pulso bifásico acima, e de um pulso monofásico abaixo. A curva vermelha representa tanto a tensão na bobina quanto a tensão induzida no cérebro; e a curva em azul representa a corrente que passa pela bobina.

4.2. Configurações de bobina

Estudos de TMS iniciaram-se com a bobina em formato circular (Figura 5). Nessa configuração, a corrente que percorre a bobina induz uma corrente no sentido antiparalelo no cérebro e o campo magnético é máximo abaixo do centro da bobina¹³. No entanto, a especificidade desse estímulo é pequena, uma vez que o campo elétrico é induzido seguindo a circunferência da bobina. A bobina circular é mais utilizada em aplicações clínicas em que se deseja estimular uma ampla região do cérebro.

Bobinas em formato de 8, ou *butterfly*, são constituídas por dois enrolamentos posicionados lado a lado, nas quais o campo elétrico é máximo no ponto de encontro entre eles e a estimulação é mais focal na região abaixo da junção^{13,19}.

Bobinas em formato de cone duplo assemelham-se à Figura 5, porém os anéis são montados em um ângulo entre 90 e 100 graus. Isso fornece a capacidade de estimular uma porção maior e assim atingir estruturas relativamente mais profundas, possibilitando, por exemplo, estimulações mais eficientes dos membros inferiores²⁰. Contudo, essa bobina não é focal, e um único pulso pode provocar respostas bilaterais¹⁶. É importante notar que estimulações mais profundas com TMS são sempre seguidas da estimulação com intensidade consideravelmente maior das camadas superficiais do cérebro. Portanto, perde-se em termos de focalização, estimulando também camadas preliminares referentes a membros inferiores e contrações faciais.

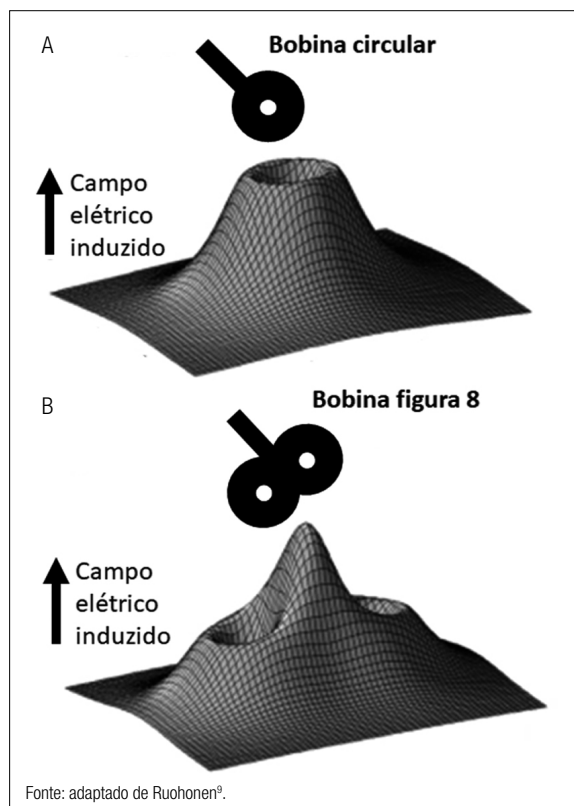


Figura 5. Representação do campo elétrico induzido pela (A) bobina circular e (B) pela bobina figura 8.

Além do formato, outros parâmetros importantes a serem considerados são a posição da bobina e sua orientação em relação às regiões do cérebro. A bobina é posicionada sobre o escalpo, acima da região de interesse para estimulação. Estudos sugerem que campos elétricos induzidos paralelamente às estruturas do córtex motor ativam maior número de elementos neurais e, portanto, a amplitude do potencial evocado é maior. Por exemplo, a orientação ótima para estimular os músculos intrínsecos da mão é com alinhamento do campo elétrico resultante aproximadamente perpendicular ao sulco central, isto é entre 45 e 90° em relação ao plano sagital, ao contrário, de ângulos de 135 e 315°^{21,22}.

5. Estimulação magnética transcraniana navegada

A neuronavegação é uma técnica de visualização computacional em tempo real cujo objetivo é auxiliar o posicionamento de instrumentos cirúrgicos em relação às estruturas neuronais²³. Os instrumentos e a morfologia cerebral são representados por modelos tridimensionais, criados a partir de imagens de tomografia computadorizada ou de ressonância magnética. As posições dos instrumentos são monitoradas em tempo real por equipamentos de rastreamento espacial e visualizadas em uma interface gráfica computacional. Sendo assim, é possível verificar a posição da bobina de estimulação em relação às estruturas neuronais durante a aplicação do TMS.

A TMS guiada por neuronavegação é chamada de estimulação magnética transcraniana navegada (nTMS) e permite considerar as diferenças anatômicas entre os indivíduos para posicionamento da bobina sobre o sítio investigado. Além da localização da bobina, a neuronavegação também permite ajustar a orientação ótima e a inclinação do campo de estimulação em relação ao escalpo.

Tradicionalmente, o posicionamento da bobina de TMS utiliza como referência o protocolo de posicionamento de eletrodos de eletroencefalograma (EEG) (sistema 10-20) para estimular as regiões-alvo. O estudo de Julkunen et al. comparou a TMS aplicada da maneira tradicional e navegada. Foi mostrado que, utilizando a neuronavegação, os limiares motores atingidos são mais estáveis, permitindo uma estimulação mais precisa e reprodutível²⁴. Mesmo com o auxílio de mapas durante o processo de TMS não navegado, variações na orientação e rotação da bobina podem acabar estimulando uma área diferente da área de interesse. Tal problema é contornado pela neuronavegação, que permite definir e acompanhar o local e a orientação ideal de estimulação.

Atualmente existem dois princípios de neuronavegação para TMS: a navegação por projeção linear e a navegação pelo campo elétrico. O método de navegação por projeção linear se baseia na projeção de um vetor normal do centro da bobina de estimulação até a superfície do córtex. Logo, o ponto de estímulo é determinado pela intersecção do vetor normal com a superfície do cérebro²⁵. Porém, a região que realmente é estimulada pela TMS é dada pelo campo elétrico induzido

no córtex. O campo elétrico pode variar pela geometria, condutividade do meio e intensidade do campo magnético aplicado. Por isso, o método de navegação pelo campo elétrico leva em consideração informações anatômicas e físicas do meio. Por exemplo, a espessura do crânio, a distância entre a bobina e o cérebro, a condutividade elétrica e a geometria do cérebro. Para, então, a partir da posição da bobina e da intensidade do campo magnético aplicado da TMS, simular em tempo real o campo elétrico induzido na superfície do córtex.

6. Principais aplicações

6.1. Mapeamento motor

O mapeamento motor é uma técnica de delimitação da área de representação do músculo-alvo em sua superfície cortical^{2,26}. Essa técnica é utilizada em estudos da fisiologia cerebral⁸ para avaliar danos ao córtex motor e trato corticoespinal^{8,27} e para avaliação da representação funcional do músculo no cérebro²⁸.

O procedimento de mapeamento é dado pela amplitude do MEP e o sítio de aplicação do pulso de TMS, que juntos definem a região sobre o escalpo para obtenção de resposta do músculo desejado. Os parâmetros mais importantes do mapa motor são o *hotspot* e o limiar motor de repouso. O *hotspot* é o sítio cortical abaixo do centro da bobina, que resulta em um MEP com máxima amplitude para um pulso simples de TMS^{2,29}. O limiar motor de repouso é definido como a menor intensidade de estímulo capaz de evocar potenciais maiores do que uma determinada amplitude³⁰.

A localização do *hotspot* e o limiar motor estão relacionados com a representação do músculo no córtex motor. A busca pelo *hotspot* pode ser realizada com o auxílio de um sistema de neuronavegação, ou com base em referências anatômicas³¹. Na ausência dos sistemas de neuronavegação, a busca pelo *hotspot* é um procedimento demorado e requer experiência prévia do operador, estando, assim, sujeito a grande variabilidade.

A Figura 6 apresenta um exemplo de mapeamento motor por TMS do músculo flexor curto do polegar. As avaliações da representação cortical do músculo podem ser quantificadas por meio de grandezas do mapa motor, como área, volume e centroide³².

6.2. Estimulação magnética transcraniana repetitiva como terapia

A rTMS é amplamente utilizada no âmbito terapêutico, de acordo com a frequência da sequência de pulsos. Aplicações de rTMS no córtex podem atuar de maneira excitatória, reativando regiões de pouca atividade, ou de forma inibitória, reduzindo regiões muito ativas. Entre algumas doenças nas quais o tratamento com rTMS é utilizado, encontram-se: acidente vascular cerebral (AVC), dor crônica, depressão, transtorno bipolar, transtorno obsessivo compulsivo, tinnitus, esquizofrenia e doenças neurodegenerativas como doença de Parkinson e Alzheimer.

6.3. Depressão

A depressão é uma doença na qual os dois hemisférios do cérebro estão em desequilíbrio: o lado direito fica mais ativo, enquanto o esquerdo fica inibido, ou seja, com menor atividade metabólica.

A primeira aplicação terapêutica da rTMS no tratamento da depressão foi realizada por George et al. em uma sessão de pulsos a 20 Hz de frequência, a fim de excitar o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DLPFC)³³ e aumentar a estabilidade do hemisfério esquerdo, restabelecendo o equilíbrio entre eles.

A rTMS apresenta resultados diferentes de acordo com o tratamento. Se a estimulação é combinada a fármacos, é necessário adequar a frequência, o número de sessões e a intensidade dos pulsos. Além disso, o posicionamento da bobina é fundamental no tratamento, que pode ser realizado com equipamentos de neuronavegação^{23,34}.

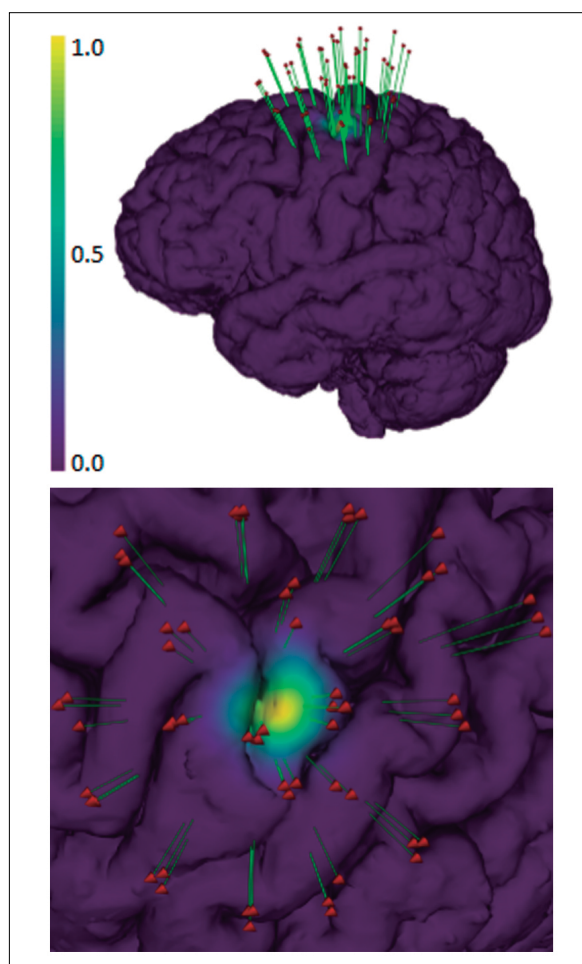


Figura 6. Mapeamento motor do músculo flexor curto do polegar. Os pontos vermelhos são os locais de estímulos. As linhas verdes são as projeções do local de estímulo até o córtex. Nota-se que as projeções são mostradas para efeito de visualização, e não representam o local de estimulação do córtex. A escala de cor está normalizada, sendo 1 a maior amplitude do potencial evocado motor encontrado; e zero, nenhuma resposta obtida.

6.4. Doenças neurodegenerativas: doença de Parkinson

A doença de Parkinson é uma doença degenerativa, crônica e progressiva que se desenvolve quando os neurônios da substância negra, pequena área do cérebro, começam a morrer. Esses neurônios são responsáveis pela produção de dopamina, um neurotransmissor que comunica áreas cerebrais responsáveis pelos movimentos³⁵.

A degeneração desses neurônios indica diminuição da atividade metabólica nessa região. Métodos de tratamento cirúrgicos ou através de fármacos ainda são limitados, dessa maneira a rTMS mostra-se uma nova modalidade a ser considerada, uma vez que direcionar pulsos de rTMS no córtex motor pode estimular a secreção de dopamina e levar a resultados positivos quanto ao tratamento³⁶.

A diversidade de resultados obtidos por estimulação em pacientes com doença de Parkinson, dificulta a seleção de uma melhor área e frequência²⁰. Estudos mostram que a estimulação do córtex motor primário com frequências entre 0,5 e 25 Hz por uma bobina em formato de oito fornecem melhorias na escala de avaliação da doença, na fala, redução da rigidez e bradicinesia contralateral.

6.5. Esquizofrenia e tinnitus

A aplicação de rTMS com baixa frequência (menor ou igual a 1 Hz) é utilizada como terapia para o tinnitus, que se caracteriza como zumbido no ouvido. Ele pode ser fraco e não causar incômodos, mas em alguns casos pode afetar o dia a dia do paciente. O zumbido está associado à atividade metabólica no córtex auditivo primário esquerdo, o que requer tratamento de efeitos inibitórios das células excitadas a fim de reduzir, no paciente, a percepção do zumbido³⁷.

Além do zumbido, estudos mostram que alucinações auditivas esquizofrênicas também são causadas por ativação de regiões do córtex temporoparietal e, dessa maneira, a rTMS de baixa frequência no tratamento da esquizofrenia age de maneira a reduzir a atividade nessa área do cérebro e controlar alucinações auditivas^{38,39}.

7. O futuro da TMS

A TMS é uma modalidade diagnóstica e terapêutica baseada em agentes físicos relativamente recente. Embora já se tenha conhecimento de experimentos com a indução de correntes em nervos por D'Ansoval, foi somente depois dos experimentos de Barker et al. (1985) que a TMS começou a se popularizar. O que Barker e colaboradores conseguiram foi usar uma válvula como chave eletrônica para fazer o capacitor descarregar rapidamente e com isso produzir o campo elétrico no interior do cérebro. Com o avanço dos componentes eletrônicos, a válvula foi substituída por um elemento de estado sólido, tornando os estimuladores mais compactos e fáceis de usar.

Recentemente, foram propostas novas configurações do circuito eletrônico do equipamento de TMS. O objetivo é controlar a forma de onda da corrente elétrica do pulso de estimulação¹⁰. Sendo assim, estudos identificaram como os parâmetros de estimulação afetam a resposta fisiológica

cerebral^{40,41}. Além do desenvolvimento eletrônico, novas propostas têm sido apresentadas para o desenvolvimento das bobinas de estimulação. A multi-locus TMS permite alterar eletronicamente a orientação e a distribuição do campo elétrico no cérebro, isto é, sem movimentar a bobina⁴². Essa técnica abre novas possibilidades para o estudo de conexões intra e intercorticais, bem como melhor interação com as redes cerebrais. Como se depreende, os avanços tecnológicos são fundamentais para o amadurecimento da TMS.

Espera-se que em futuro próximo se possam controlar a forma e a orientação do pulso magnético e a sua penetração. Isso vai envolver o desenvolvimento de componentes eletrônicos de potência rápidos, fontes de corrente controladas por computador, bobinas com desenhos inovadores, uma integração com imagens anatômicas de alta resolução e dotadas de informação sobre as propriedades elétricas de cada seguimento, dentre outras coisas. Do ponto de vista clínico temos a interação do sujeito/paciente com o estimulador; e para melhorar a precisão do método teremos que sair de 3D e ir para 4D, ou seja, o eixo do tempo tem que ser incorporado ao processo. A maneira com que o nosso grupo pretende atacar esse aspecto é através da robótica e do sensoriamento de posição. Sensores podem medir a posição da bobina e do paciente e, através de um sistema de controle, possibilitar a estimulação da mesma área do cérebro, mesmo que o sujeito se mova. Essa característica não somente irá melhorar a precisão da TMS mas também abrir novas possibilidades de aplicação para pacientes com tremor, crianças e todos aqueles que apresentam dificuldades para se manterem imóveis durante as sessões de TMS.

8. Conclusão

Comparada a outras áreas da física médica, a TMS é uma área relativamente nova, tendo surgido 90 anos após a descoberta dos raios X. Como mostrado nesta revisão, ainda existem muitas oportunidades a serem exploradas, não somente do ponto de vista instrumental e de processamento de sinais, como também no desenho de protocolos, análise de dados e propostas de modelos. Físicos são treinados com grande zelo para analisar e modelar experimentos, e as aplicações médicas em neurociências têm muito a ganhar com essas habilidades.

Agradecimentos

Os autores são gratos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), ao Centro de Pesquisa, Inovação e Difusão em Neuromatemática (CEPID NeuroMat processo 2013/07699-0), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) o suporte financeiro. Agradecemos ao mestre Vitor Cuziol por contribuir com algumas ilustrações. VHS é financiado pela Jane and Aatos Erkkö Foundation.

Referências

1. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92413-4)
2. Wassermann EM, McShane LM, Hallett M, Cohen LG. Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;85(1):1-8. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90094-r](https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90094-r)
3. Rossini PM, Rossi S. Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;106(3):180-94. [https://doi.org/10.1016/s0013-4694\(97\)00097-7](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(97)00097-7)
4. Garcia MAC, Souza VH, Vargas CD. Can the Recording of Motor Potentials Evoked by Transcranial Magnetic Stimulation Be Optimized? *Front Hum Neurosci*. 2017;11:413. <https://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2017.00413>
5. Peres ASC, Souza VH, Catunda JMY, Mazzeto-Betti KC, Santos-Pontelli TEG, Vargas CD, et al. Can somatosensory electrical stimulation relieve spasticity in post-stroke patients? A TMS pilot study. *Biomed Tech*. 2018;63(4):501-6. <https://doi.org/10.1515/bmt-2016-0162>
6. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(5):858-82. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>
7. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(12):2584-96. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.712>
8. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Lorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(6):1071-107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>
9. Ruohonen J. Basic Physics and Design of Transcranial Magnetic Stimulation Devices and Coils. In: Hallett M, Chokroverty S, editores. *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. Elsevier; 2005. p. 17-30.
10. Peterchev AV, Goetz SM, Westin GG, Luber B, Lisanby SH. Pulse width dependence of motor threshold and input-output curve characterized with controllable pulse parameter transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(7):1364-72. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.011>
11. Wassermann EM, Zimmermann T. Transcranial magnetic brain stimulation: Therapeutic promises and scientific gaps. *Pharmacol Ther*. 2012;133(1):98-107. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.09.003>
12. Matthäus L. A robotic assistance system for transcranial magnetic stimulation and its application to motor cortex mapping [dissertação]. Lübeck: Universität zu Lübeck; 2008. 174 p.
13. Epstein CM, Wassermann EM, Ziemann U. The Oxford handbook of transcranial stimulation. Oxford: Oxford University Press; 2012. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780198568926.001.0001>
14. Souza VH, Baffa O, Garcia MAC. Lateralized asymmetries in distribution of muscular evoked responses: An evidence of specialized motor control over an intrinsic hand muscle. *Brain Res*. 2018;1684:60-6. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.01.031>
15. Muller VT, Santos PP dos, Carnaval T, Gomes MM, Fregni F. O que é estimulação magnética transcraniana? *Rev Bras Neurol*. 2013;49(1):20-31.
16. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*. 2015;58(4):208-13. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>

17. Benali A, Trippe J, Weiler E, Mix A, Petrasch-Parwez E, Girzalsky W, et al. Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation Alters Cortical Inhibition. *J Neurosci*. 2011;31(4):1193-203. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1379-10.2011>
18. Oberman L, Edwards D, Eldaief M, Pascual-Leone A. Safety of Theta burst stimulation: A systematic review of the literature. 2011;28(1):67-74. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e318205135f>
19. Peres ASC, Souza VHO, Maziero D, Araújo DB, Salmon CEG, Baffa O. Vector magnetic field mapping of a Transcranial Magnetic Stimulation coil using Magnetic Resonance Imaging: in vitro and in vivo experiments. *IFMBE Proc*. 2009;25:571-4.
20. Araújo HA, Ferrareto Iglesias R, Correia GSC, Fernandes DTRM, Galhardoni R, Teixeira MJ, et al. Estimulação magnética transcraniana e aplicabilidade clínica: perspectivas na conduta terapêutica neuropsiquiátrica Transcranial magnetic stimulation and clinical applicability: perspectives in neuropsychiatric therapeutics. *Rev Med (São Paulo)*. 2011;90(1):3-14. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v90i1p3-14>
21. Brasil-Neto JP, McShane LM, Fuhr P, Hallett M, Cohen LG. Topographic mapping of the human motor cortex with magnetic stimulation: factors affecting accuracy and reproducibility. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;85(1):9-16. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(92\)90095-s](https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90095-s)
22. Souza VH, Vieira TM, Peres ASC, Garcia MAC, Vargas CD, Baffa O. Effect of TMS coil orientation on the spatial distribution of motor evoked potentials in an intrinsic hand muscle. *Biomed Eng / Biomed Tech*. 2018;63(6):635-45. <https://doi.org/10.1515/bmt-2016-0240>
23. Souza VH, Matsuda RH, Peres ASC, Amorim PHJ, Moraes TF, Silva JVL, et al. Development and characterization of the InVesalius Navigator software for navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods*. 2018;309:109-20. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.08.023>
24. Julkunen P, Säisänen L, Danner N, Niskanen E, Hukkanen T, Mervaala E, et al. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. *Neuroimage*. 2009;44(3):790-5. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.040>
25. Sollmann N, Goblirsch-Kolb MF, Ille S, Butenschoen VM, Boeckh-Behrens T, Meyer B, et al. Comparison between electric-field-navigated and line-navigated TMS for cortical motor mapping in patients with brain tumors. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(12):2277-89. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-2970-6>
26. Romero JR, Ramirez DM, Aglio LS, Gugino LD. Brain mapping using transcranial magnetic stimulation. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(2):141-52, vii. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.002>
27. Ziemann U. Transcranial magnetic stimulation: Its Current Role in the Evaluation of Patients Post-Stroke. *Neurol Rep*. 2012;24(3).
28. Ettinger GJ, Leventon ME, Grimson WE, Kikinis R, Gugino L, Cote W, et al. Experimentation with a transcranial magnetic stimulation system for functional brain mapping. *Med Image Anal*. 1998;2(2):133-42.
29. Säisänen L, Pirinen E, Teitti S, Könönen M, Julkunen P, Määttä S, et al. Factors influencing cortical silent period: Optimized stimulus location, intensity and muscle contraction. *J Neurosci Methods*. 2008;169(1):231-8. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.12.005>
30. Conforto AB, Z'Graggen WJ, Kohl AS, Rösler KM, Kaelin-Lang A. Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(4):812-9. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.11.010>
31. Borojerdi B, Foltys H, Krings T, Spetzger U, Thron A, Töpper R. Localization of the motor hand area using transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Clin Neurophysiol*. 1999;110(4):699-704.
32. Julkunen P. Methods for estimating cortical motor representation size and location in navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods*. 2014;232:125-33. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.05.020>
33. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*. 1995;6(14):1853-6. <https://doi.org/10.1097/00001756-199510020-00008>
34. Forster M-T, Limbart M, Seifert V, Senft C. Test-retest reliability of navigated transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurosurgery*. 2014;10(Suppl. 1):51-5; discussion 55-6. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000075>
35. Leentjens AFG. Depression in Parkinson's disease: Conceptual issues and clinical challenges. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2004;17(3):120-6. <https://doi.org/10.1177/0891988704267456>
36. Helmich RC, Siebner HR, Bakker M, Münchau A, Bloem BR. Repetitive transcranial magnetic stimulation to improve mood and motor function in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006;248(1-2):84-96. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.009>
37. Lefaucheur JP, Brugières P, Guimont F, Iglesias S, Franco-Rodrigues A, Liégeois-Chauvel C, et al. Navigated rTMS for the treatment of tinnitus: A pilot study with assessment by fMRI and AEPs. *Neurophysiol Clin*. 2012;42(3):95-109. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2011.12.001>
38. Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*. 2000;355(9209):1073-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02043-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02043-2)
39. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootenk S, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*. 1995;378(6553):176-9. <https://doi.org/10.1038/378176a0>
40. Ilmoniemi RJ, Mäki H, Saari J, Salvador R, Miranda PC. The Frequency-Dependent Neuronal Length Constant in Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:194. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00194>
41. Hannah R, Rothwell JC. Pulse Duration as Well as Current Direction Determines the Specificity of Transcranial Magnetic Stimulation of Motor Cortex during Contraction. *Brain Stimul*. 2017;10(1):106-15. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.09.008>
42. Koponen LM, Nieminen JO, Ilmoniemi RJ. Multi-locus transcranial magnetic stimulation—theory and implementation. *Brain Stimul*. 2018;11(4):849-55. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.03.014>