

Sónia Carla Pereira Sousa

# OTIMIZAÇÃO DE UM DISPOSITIVO DE ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA

Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica no ramo de Instrumentação Biomédica e Biomateriais  
apresentada no Departamento de Física da Universidade de Coimbra

Julho de 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



*Aos meus pais,*





FCTUC FACULDADE DE CIÊNCIAS  
E TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Sónia Carla Pereira Sousa

# Otimização de um Dispositivo de Estimulação Magnética Transcraniana

*Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica no ramo  
de Instrumentação Biomédica e Biomateriais apresentada no Departamento  
de Física da Universidade de Coimbra*

Tese orientada pelo Doutor Paulo Alexandre Vieira Crespo

**Coorientador**

Doutor Ricardo Salvador  
Professor Doutor Pedro Cavaleiro Miranda  
Mestre João Silvestre

Departamento de Física  
Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

Coimbra, 2014



Este trabalho foi desenvolvido em colaboração com:

Departamento de Física, Faculdade de Ciências e Tecnologia,  
Universidade de Coimbra



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Laboratório de Instrumentação e Física Experimental de  
Partículas



Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica, Faculdade de  
Ciências, Universidade de Lisboa



Centro para o Desenvolvimento Rápido e Sustentável de Produto,  
Instituto Politécnico de Leiria



Esta cópia da tese é fornecida na condição de que quem a consulta reconhece que os direitos de autor são pertença do autor da tese e que nenhuma citação ou informação obtida a partir dela pode ser publicada sem a referência apropriada.

This copy of the thesis has been supplied on condition that anyone who consults it is understood to recognize that its copyright rests with its author and that no quotation from the thesis and no information derived from it may be published without proper acknowledgement.

## Agradecimentos

Chegou ao fim mais uma etapa da minha vida, agora já sou Mestre em Engenharia Biomédica. Desde 2008, o meu percurso na Universidade de Coimbra permitiu-me desenvolver novas capacidades, tanto a nível profissional como a nível pessoal. Este percurso terminou com a presente dissertação de mestrado, e para a qual tive a sorte de ser acompanhada por excelentes profissionais, amigos e familiares. É com extremo carinho e gratidão que digo, *Obrigada a todos!*

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Professor Paulo Crespo pelo apoio que demonstrou permanentemente, e por toda a orientação prestada ao longo do desenvolvimento do trabalho aqui apresentado. O seu conhecimento, empenho e dedicação permitiram que este trabalho fosse executado com maior rigor e qualidade. *Muito obrigada por ter sido um orientador exemplar!*

Agradeço também ao Professor Ricardo Salvador e ao Professor Pedro Cavaleiro Miranda por me terem recebido no Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica, sempre com interesse de conhecer os novos resultados obtidos no projeto, bem como pela partilha de informação e conselhos. As reuniões realizadas foram essenciais para organizar e planear o meu trabalho na direção certa. *Obrigada pelos concelhos e pelo feedback sobre o trabalho!*

Ao Professor João Silvestre queria também dirigir um agradecimento pela ajuda disponibilizada no esclarecimento de algumas dúvidas que surgiram. *Obrigada pelas sugestões!*

Gostaria também de agradecer ao Professor Jorge Almeida, ao Professor João Carvalho e ao Professor Francisco Neves por proporcionarem as visitas aos Hospitais da Universidade de Coimbra, que permitiram conhecer os equipamentos de TMS comercializados. Mas acima de tudo quero agradecer a disponibilidade, as sugestões e os concelhos dados que contribuíram para o sucesso do trabalho apresentado. *Obrigada pelo interesse no projeto TMS profunda!*

Agradeço também ao Engenheiro Rui Alves por me receber várias vezes na oficina do LIP e à Professora Filipa Borges pelo apoio institucional.

Não poderia esquecer de agradecer também ao Engenheiro Artur Mateus pela disponibilidade e por permitir conhecer o Centro para o Desenvolvimento Rápido e Sustentável de Produto.

Finalmente, deixo um especial obrigada às instituições que possibilitaram a realização do projeto apresentado, ao Laboratório de Instrumentação e Física Experimental de Partículas em Coimbra, ao Departamento de Física e à Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Coimbra permitiu-me não só realizar o curso mas também conhecer pessoas que não esquecerei para toda a vida. Deixo um profundo e sincero obrigada à Joana, à Cris, ao David, à minha caloirinha Mafalda e à Angela. Agradeço também ao Hugo Simões que para além de ter sido uma excelente companhia no gabinete do LIP, também acompanhou o meu trabalho e sempre se mostrou interessado em ajudar.

Agradeço às minhas amigas, Betinha e Ana, que me deram a conhecer o verdadeiro sentido da palavra amizade. *Obrigada por nunca deixarem que a distância ou o tempo apagasse a forte amizade que criámos desde os nossos belos tempos de liceu.*

Com um eterno e sentido, obrigada, agradeço ao Rui todo o amor, carinho e apoio ao longo destes últimos anos. Acompanhou-me incansavelmente neste percurso em Coimbra mesmo com o obstáculo da distância. Sem a sua presença tudo teria sido mais difícil. *Obrigada pela dedicação permanente e pelos momentos de grande felicidade!*

Finalmente deixo um agradecimento especial às pessoas que me permitiram ser quem sou, que sempre me acompanharam e amaram incondicionalmente. À minha irmã Vânia, obrigada, pela preocupação e pelo carinho que sempre mostrou. Pai e Mãe muitíssimo obrigada por todo o esforço que fazem pela minha educação e sobretudo pela minha felicidade, e porque são verdadeiros Pais, dedico-vos este trabalho.

## Resumo

A estimulação magnética transcraniana (do inglês, *transcranial magnetic stimulation*, TMS) é uma técnica médica utilizada no tratamento de patologias neuropsiquiátricas, tal como a depressão (aprovada em 2008 pela *United States Food and Drug Administration*). Esta técnica consiste na indução de correntes cerebrais através da aplicação de campos magnéticos transientes.

A TMS foi proposta em 1985, contudo, a sua utilização no tratamento de várias doenças neurológicas não tem sido mais aprofundada devido à sua incapacidade de estimulação de regiões cerebrais profundas. Este facto deve-se sobretudo às limitações físicas resultantes da presença de descontinuidades, particularmente a existente entre o escalpe e o ar. O trabalho aqui apresentado propõe um sistema otimizado formado por várias bobinas, que visa a estimulação profunda de todo o cérebro ou de apenas um hemisfério. Este sistema é designado por configuração ortogonal.

A configuração ortogonal foi desenvolvida através do *software COMSOL Multiphysics AC/DC*. Os resultados das simulações revelam que este sistema é capaz de originar um valor de indução relativa no centro do cérebro, relativamente à indução máxima na superfície do mesmo, sem precedentes (57,6%). Tal capacidade de penetração supera os sistemas do estado da arte de TMS. Este avanço de capacidade de indução (57,6%), resulta da presença de líquido condutor (e.g., uma simples solução salina) a envolver o conjunto de bobinas, bem como parte da cabeça do doente. Além da capacidade de estimulação de todo o cérebro (e.g. potencialmente útil para a profilaxia de doentes com epilepsia), o sistema proposto é também capaz de estimular preferencialmente um hemisfério, que poderá ser útil na reabilitação após acidente vascular cerebral, entre outras aplicações.

Para completar este trabalho foi proposto e simulado um sistema de estimulação cerebral profunda de TMS adaptado a ratos. Concluiu-se que apenas uma bobina circular simples, quando imersa em líquido condutor, permite um elevado valor de indução relativa no centro do modelo do cérebro de um rato. Estes resultados sugerem a continuação do desenvolvimento de um tal sistema TMS dedicado ao cérebro de ratos.

**Palavras-chave:** Estimulação magnética transcraniana; Estimulação cerebral humana e animal; Estimulação cerebral profunda; Otimização; Protótipo.



## *Abstract*

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a medical technique potentially capable of treating neuropsychiatric disorders, such as depression (approved by the United States Food and Drug Administration in 2008). TMS consists in the induction of brain currents through the application of transients magnetic fields.

TMS was proposed in 1985. Nevertheless, its wider use in the treatment of several neurologic diseases has been hindered by its inability to stimulate deep-brain regions. This is mainly due to the physical limiting effect arising from the presence of surface discontinuities, particularly between the scalp and air. This work presents the optimization of a system of large multiple coils for whole-brain and half-hemisphere deep TMS, termed orthogonal configuration. COMSOL-based simulations show that the system is capable of reaching the very center of a spherical brain phantom with 57.6% induction relative to surface maximum. Such penetration capability surpasses state of the art TMS systems. This induction capability strongly relies on the immersion of the stimulating coils and part of the head of the patient in a conducting liquid (e.g. simple saline solution). Finally, in addition to its whole-brain stimulation capability (e.g. potentially useful for prophylaxis of epileptic patients) the system is also able to stimulate mainly one brain hemisphere, which may be useful in stroke rehabilitation, among other applications.

Finally, this work studies a possible system dedicated to deep-brain TMS for animals (rats). First simulation results show that just one simple circular coil, when immersed in conducting liquid, allows for a high value of relative induction in the center of a spherical rat brain phantom. The evidence gathered in this work strongly suggests the development of a deep-brain TMS system dedicated for stimulation of rats.

**Keywords:** Transcranial Magnetic Stimulation; Human and animal brain stimulation; Deep-brain stimulation; Optimization; Prototype.



## Abreviaturas

- 3D: Tridimensional
- AVC: Acidente Vascular Cerebral
- BDNF: *Brain-Derived Neurotrophic Factor*
- CE: *Conformité Européene*
- DA: Doença de Alzheimer
- DBS: *Deep-Brain Stimulation*
- dIPFC: *dorsolateral Prefrontal Cortex*
- dmPFC: *dorsomedial Prefrontal Cortex*
- DP: Doença de Parkinson
- EB: *Evans Blue*
- ECT: *Electroconvulsive Therapy*
- EEG: Eletroencefalograma
- fMRI: *functional Magnetic Resonance Imaging*
- FPC: *Frontopolar Cortex*
- HIV: *Human Immunodeficiency Virus*
- IP: Iodeto de Propídio
- LTD: *Long-Term Depression*
- LTP: *Long-Term Potentiation*
- MT: *Motor Threshold*
- NMDA: *N-Methyl-D-aspartic Acid*
- NPY: Neuropeptídeo Y
- NGF: *Nerve Growth Factor*
- NREM: *Non Rapid Eye Movement*
- PLA: *Poly lactide*
- POM: *Polyoxymethylene*
- PPTg: Pedúnculo-pontino tegmental
- ppTMS: *paired-pulse TMS*
- REM: *Rapid Eye Movement*
- rTMS: *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*
- SAOS: Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
- SNC: Sistema Nervoso Central
- Snc: Substância Negra *pars compacta*

SPI: Síndrome das Pernas Inquietas

TMS: *Transcranial Magnetic Stimulation*

EU: União Europeia

UPDRS III: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale III*

US FDA: *United State Food and Drug Administration*

VAS: *Visual Analogue Scale*

vlPFC: *ventrolateral Prefrontal Cortex*

vmPFC: *ventromedial Prefrontal Cortex*

VNS: *Vagal Nerve Stimulation*

## Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	iii
<i>Abstract</i> .....	v
Abreviaturas.....	vii
Índice.....	ix

## CAPÍTULO 1

## Introdução

<b>1.1 Enquadramento e apresentação do projeto.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Estrutura da dissertação.....</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Contribuições científicas.....</b>	<b>4</b>

## CAPÍTULO 2

## Estimulação magnética transcraniana: princípios físicos e biológicos

<b>2.1 Estado da Arte.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2 Princípios físicos.....</b>	<b>15</b>
2.2.1 Campo magnético e a força exercida sobre uma carga em movimento....	15
2.2.2 Campos magnéticos originados por diferentes distribuições de corrente...	16
2.2.3 Correntes de eddy no tecido estimulado.....	19
<b>2.3 Princípios fisiológicos.....</b>	<b>21</b>
2.3.1 Transmissão de informação neuronal.....	21
2.3.2 Reobase.....	24
2.3.3 Plasticidade neuronal.....	26

## CAPÍTULO 3

## Potenciais aplicações de TMS

<b>3.1 Depressão.....</b>	<b>31</b>
<b>3.2 Epilepsia.....</b>	<b>38</b>
<b>3.3 Esquizofrenia.....</b>	<b>45</b>
<b>3.4 Doença de Alzheimer.....</b>	<b>52</b>
<b>3.5 Doença de Parkinson.....</b>	<b>57</b>
<b>3.6 Acidente vascular cerebral.....</b>	<b>63</b>

<b>3.7 Dor.....</b>	<b>67</b>
<b>3.8 Distúrbios do sono.....</b>	<b>72</b>
<b>3.9 Disrupção da barreira hematoencefálica.....</b>	<b>77</b>

## **CAPÍTULO 4**

### **Simulação com o *Comsol Multiphysics AC/DC*: estimulação cerebral**

<b>4.1 Introdução.....</b>	<b>85</b>
4.1.1 Capacidade de estimulação das principais configurações do estado da arte.....	85
4.1.2 Modelos de cabeça e corpo considerados para simulação.....	87
4.1.3 Limitações e soluções face à estimulação cerebral profunda não invasiva	90
<b>4.2 Estudo de configurações simples.....</b>	<b>97</b>
4.2.1 Bioindução através de 1 bobina circular.....	98
4.2.2 Bioindução através de 2 bobinas circulares.....	102
4.2.3 Bioindução através de 3 bobinas circulares.....	104
4.2.4 Comparação das configurações estudadas com as bobinas do estado da arte.....	107
<b>4.3 Configuração ortogonal.....</b>	<b>109</b>
4.3.1 Descrição da configuração ortogonal.....	109
4.3.2 Otimização da estimulação profunda.....	111
4.3.3 Estimulação de um só hemisfério.....	121
4.3.4 Comparação entre a configuração ortogonal otimizada com as bobinas do estado da arte.....	126

## **CAPÍTULO 5**

### **Simulação com o *Comsol Multiphysics AC/DC*: estimulação em ratos**

<b>5.1 Estimulação cerebral profunda de um rato.....</b>	<b>131</b>
5.1.1 Motivação ao estudo de estimulação magnética profunda de animais.....	131
5.1.2 Modelos da cabeça e torso do rato.....	133
5.1.3 Sistema para estimulação cerebral profunda em ratos: primeiros resultados.....	134
5.1.4 Tópicos a considerar no desenvolvimento do sistema para a estimulação cerebral profunda de ratos.....	144

**CAPÍTULO 6****Simulação com o *Comsol Multiphysics AC/DC* de apoio a futuras validações experimentais**

<b>6.1 Adaptação da configuração ortogonal otimizada para a validação experimental.....</b>	<b>147</b>
6.1.1 Dimensões do contentor para a validação experimental.....	147
6.1.2 Valor de condutividade elétrica do líquido condutor.....	150
<b>6.2 Componentes para os testes experimentais.....</b>	<b>152</b>
6.2.1 Contentor.....	152
6.2.2 Estrutura para a montagem da configuração ortogonal.....	153
6.2.3 Esfera.....	154
6.2.4 Crânio real e não real.....	159

**CAPÍTULO 7**

<b>Conclusões e trabalho futuro.....</b>	<b>163</b>
<b>Referências.....</b>	<b>167</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>181</b>



# CAPÍTULO 1

---

Introdução



## 1. Introdução

Este capítulo dedica-se à descrição do projeto que originou a presente dissertação. Descreve-se também a estrutura da dissertação, e ainda é indicada a contribuição científica resultante do trabalho apresentado.

### 1.1 Enquadramento e apresentação do projeto

A estimulação magnética transcraniana (TMS, do inglês *transcranial magnetic stimulation*) é uma técnica utilizada tanto na investigação como no âmbito clínico estando-lhe associado um forte desenvolvimento mundial potenciado pelas suas inúmeras aplicações. A TMS consiste na aplicação de um campo magnético transiente (i.e. de intensidade variável no tempo) responsável pela indução de correntes iónicas nos tecidos subjacentes.

Os efeitos da estimulação da TMS, excitatórios ou inibitórios, têm inúmeras aplicações no âmbito da neurofisiologia, sendo algumas das vantagens reconhecidas e aceites pela US FDA (*United States Food and Drug Administration*) desde 2008, e outras já com efeito reconhecido mas ainda em estado de I&D (investigação e desenvolvimento). Acresce ainda o facto de a técnica ser totalmente não-invasiva, ou seja não exige cirurgia. Além disso o efeito que a TMS promove é localizado, logo não influencia diretamente outros órgãos para além dos estimulados, sendo esta uma vantagem notável relativamente aos tratamentos baseados em fármacos.

Entre as aplicações de TMS salienta-se a rTMS (*repetitive TMS*), tendo este resultado do desenvolvimento dos estimuladores, que permitiu a aplicação de muitos impulsos a uma frequência específica (até 50 Hz). A utilização de frequências inferiores a 1 Hz provoca a diminuição da excitabilidade do tecido neuronal subjacente, no entanto a utilização de frequências superiores a 1 Hz resulta no aumento da excitabilidade das mesmas células neuronais. Ambos os efeitos mencionados são a base de muitas aplicações terapêuticas de TMS. Além disso pensa-se que rTMS potencia os fenómenos LTD (*long-term depression*) e LTP (*long-term potentiation*) através da aplicação dos impulsos de TMS a baixa e a alta frequência, respetivamente. Ambos os fenómenos mencionados conduzem à alteração da plasticidade sináptica. A várias doenças estão associadas alterações de plasticidade, entre as quais depressão, epilepsia, esquizofrenia,

acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e dor crónica. A rTMS é uma hipótese para a reposição da normal transmissão sináptica, logo apresenta potencial terapêutico nas doenças mencionadas.

O tratamento da depressão refratária, ou seja recidivante e para a qual os fármacos existentes se tornaram obsoletos, representa a principal aplicação terapêutica da rTMS. O principal alvo de estimulação é o córtex pré-frontal dorsolateral, no entanto foram identificados outros alvos cuja estimulação poderia ser benéfica no tratamento da depressão. Porém a estimulação desses alvos é impraticável porque são regiões inacessíveis à TMS. Além disso a estimulação de alvos também localizados profundamente no cérebro foi reconhecida como uma hipótese terapêutica de outras patologias, tais como epilepsia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, entre outras que serão descritas no capítulo 3, mas a impossibilidade da sua estimulação não-invasiva permanece. O obstáculo de estimulação de tais regiões através de TMS deve-se à incapacidade de indução de bio-correntes em profundidade. Consequentemente surgiu uma técnica recente de TMS, de elevado potencial clínico, mas que constitui um grande desafio tecnológico, a TMS profunda (*deep-brain TMS*). Melhorar a capacidade das bobinas na estimulação de estruturas profundas no cérebro pode resultar numa nova forma terapêutica de várias doenças, sendo esta a motivação do trabalho apresentado nesta dissertação.

A TMS profunda necessita de investimento científico por forma a mitigar as limitações intrínsecas (físicas) da TMS, nomeadamente o chamado “efeito de superfície”, que limita a indução de bio-correntes em profundidade no cérebro. O LIP (Laboratório de Instrumentação e Física Experimental de Partículas), em colaboração com o ISEC (Instituto Superior de Engenharia de Coimbra) e o IBEB (Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica), propôs um sistema TMS inovador. Este inclui bobinas imersas em líquido condutor que possibilita a indução de bio-correntes de longo alcance, incluindo o centro do cérebro. O protótipo deste sistema foi baseado em testes de simulação através do *software COMSOL Multiphysics AC/DC*. A continuação do desenvolvimento do sistema proposto exigiu a sua otimização tanto ao nível das suas dimensões como da sua capacidade de estimulação cerebral profunda, também através do *software* mencionado, sendo a execução destas tarefas a origem da presente dissertação. Além disso, existia a necessidade de adaptar o sistema, após a sua otimização, à realização de testes experimentais para a validação dos resultados obtidos

por simulação. Esta tarefa foi também cumprida, sendo os resultados apresentados nesta dissertação.

Apesar de ser aplicada há décadas em estudos com humanos, os mecanismos neurológicos/biológicos inerentes à TMS são ainda amplamente desconhecidos, pelo que um crescente número de laboratórios recorre à TMS e a modelos animais (ratos). No entanto, tal como para os humanos, os sistemas TMS atuais apresentam as mesmas limitações físicas para ratos. Portanto, um sistema com uma maior capacidade validada de estimulação do cérebro profundo do rato proporcionará acesso à comunidade científica a mecanismos de difícil investigação no âmbito da neurologia com os sistemas TMS atuais. Após a identificação deste facto foi acrescentado um novo objetivo ao projeto apresentado, nomeadamente a definição das características de um sistema de estimulação TMS profunda dedicado a ratos.

## **1.2 Estrutura da dissertação**

A dissertação apresentada encontra-se dividida em sete capítulos entre os quais o presente capítulo, número 1, relativo à introdução. Segue-se o capítulo 2 que pretende transmitir todos os princípios físicos e biológicos subjacentes à técnica de TMS bem como descrever o seu estado de arte. O capítulo 3 apresenta uma descrição detalhada e aprofundada sobre as potenciais aplicações da técnica de TMS, que justificam a importância da realização do projeto apresentado. Os capítulos 4, 5 e 6 resultaram dos inúmeros testes de simulações realizados no projeto apresentado. O capítulo 4 responde ao principal objetivo do projeto desta dissertação, ou seja a otimização de um dispositivo para a estimulação cerebral profunda através de TMS para humanos. O capítulo 5 propõe, justifica e dá início ao desenvolvimento de um sistema de estimulação com o mesmo objetivo mencionado, mas para a utilização em ratos. Todos os resultados e conclusões descritos nesta dissertação foram obtidos com base em testes de simulação, logo há necessidade de realizar a sua validação experimental. Neste sentido o capítulo 6 apresenta os resultados das simulações que apoiam a futura tarefa de validação experimental. Por fim, o capítulo 7 apresenta as conclusões gerais e indica qual o trabalho futuro necessário desenvolver para o prosseguimento do trabalho aqui apresentado.

### **1.3 Contribuições científicas**

O presente trabalho resultou num artigo científico que sublinha o valor do trabalho apresentado nesta dissertação. O título do artigo mencionado é *Optimization of multiple coils immersed in a conducting liquid for half-hemisphere or whole-brain deep transcranial magnetic stimulation: a simulation study*. Este artigo foi aceite para apresentação na 36<sup>a</sup> conferência internacional anual da IEEE EMBS (*Engineering in Medicine and Biology Society*), que será realizada em Agosto de 2014 (Chicago).

# CAPÍTULO 2

---

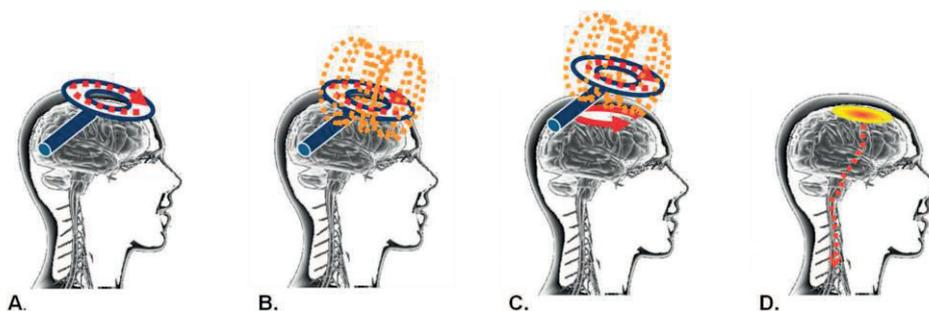
Estimulação magnética transcraniana:  
princípios físicos e biológicos



## 2.1 Estado da Arte

### *O que é TMS?*

A estimulação magnética transcraniana (TMS, do inglês *transcranial magnetic stimulation*) é um método não invasivo de estimulação do sistema nervoso, cujo funcionamento baseia-se na lei de Faraday (Wagner, Rushmore, Eden, & Valero-Cabre, 2009). A estimulação realiza-se através da corrente elétrica induzida por um campo magnético externo variável no tempo. A estimulação é possível devido à característica intrínseca de excitabilidade das células nervosas. A utilização de um campo magnético variável no tempo, para induzir a corrente elétrica que promove a estimulação, deve-se à diferente distribuição da corrente de estimulação e à capacidade de o campo magnético penetrar o crânio. Estas características, ao contrário da estimulação elétrica<sup>1</sup>, tornam possível evitar o uso de elevados valores de densidade de corrente para a estimulação do sistema nervoso central (Malmivuo & Plonsey, 1995). A aplicação da técnica de TMS exige a utilização de pelo menos uma bobina localizada sobre a região alvo. Uma descarga elétrica rápida e elevada resulta num campo magnético transiente e, por sua vez, este campo dá origem a um campo elétrico. A presença do campo elétrico promove o movimento coerente de cargas elétricas num volume condutor formado pelo tecido neuronal, induzindo potenciais de ação bem como outros efeitos que serão também descritos mais adiante neste capítulo. As etapas de estimulação com uso de TMS encontram-se resumidas na **Figura 2.1**. Quando os impulsos de correntes que originam a TMS são aplicados com frequência, duração (número de impulsos e intervalo entre pulsos) e amplitude apropriadas é induzida modulação da atividade das células neuronais que resulta na alteração da função e comportamento durante e depois da sessão de estimulação (Wagner, Rushmore, Eden, & Valero-Cabre, 2009).



**Figura 2.1** (A) Fluxo da corrente elétrica variável no tempo na bobina. (B) Origem de um campo magnético variável no tempo devido à corrente presente na bobina. (C) Indução de corrente elétrica no córtex pelo campo magnético na direção oposta ao fluxo da corrente presente na bobina (lei de Lenz). (D) Despolarização dos neurónios corticais e, conseqüente eventual ativação do trato corticoespinal durante a estimulação magnética transcraniana. Obtida em (Vidal-Dourado, Conforto, Caboclo, Guilhoto, & Yacubian, 2013).

<sup>1</sup> A estimulação elétrica, por exemplo, a tDCS (*transcranial direct current stimulation*) é uma forma de neuroestimulação. A tDCS promove estimulação através da aplicação de corrente diretamente sobre o escalpe

No ano de 1985 Anthony T. Barker apresentou um dispositivo para TMS que permitiu pela primeira vez a estimulação do córtex motor com sucesso (Vidal-Dourado, Conforto, Caboclo, Guilhoto, & Yacubian, 2013). Depois a técnica tornou-se uma ferramenta importante na área de neurofisiologia, e tem sido aplicada para o estudo da condução em nervos, excitabilidade e conectividade funcional no cérebro e em nervos periféricos (Roth, Padberg, & Zangen, 2007) bem como na terapia de algumas doenças neurológicas. No entanto, os mecanismos físicos e fisiológicos subjacentes à técnica, que explicam os efeitos que produz, não são ainda totalmente conhecidos.

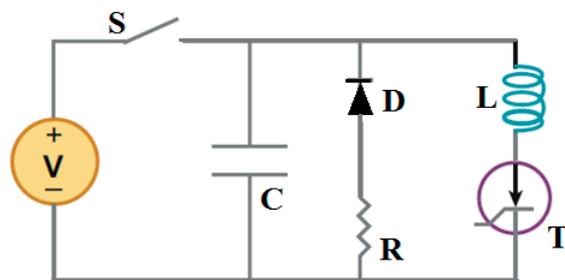
Nesta técnica procura-se otimizar os estimuladores e as configurações ou geometrias das bobinas. Para a aplicação de TMS as bobinas utilizadas na prática clínica e em pesquisa permitem induzir resposta neuronal apenas ao nível do córtex cerebral. Este facto deve-se à rápida diminuição da intensidade do campo elétrico com o aumento da distância à superfície do escalpe. Portanto a estimulação de regiões profundas exigiria um campo elétrico em regiões mais superficiais com elevada intensidade. Contudo valores de campo elétrico demasiado elevados iriam originar efeitos não desejáveis. A tentativa de estimulação de regiões profundas com bobinas comuns resultaria na estimulação de regiões corticais e de nervos faciais acima de um nível que provocaria dor facial, contrações musculares faciais e podendo até causar crises epiléticas (Roth, Padberg, & Zangen, 2007). A necessidade da estimulação de regiões cerebrais profundas justifica-se pelas potenciais aplicações terapêuticas que serão discutidas em detalhe no capítulo 3.

### ***Instrumentação: estimuladores e bobinas***

Em TMS, o campo elétrico induzido pode ser caracterizado pelo andamento temporal da sua forma de onda bem como pela sua distribuição espacial. Enquanto o andamento temporal da onda é controlado pelo estimulador, a distribuição espacial do campo elétrico induzido depende da configuração e geometria da bobina (Paulus, Peterchev, & Ridding, 2013). Apresenta-se em seguida uma breve descrição sobre o estimulador e as bobinas necessários para a aplicação da técnica de TMS.

O estimulador inclui um sistema de eletrónica de potência de carga e descarga elétrica, e a unidade de carga inclui um conjunto de condensadores, um circuito de interruptores e eletrónica de controlo. Um exemplo do circuito simplificado do estimulador é apresentado na **Figura 2.2**. A resistência e a indutância são ambas

definidas com os menores valores possíveis para minimizar o seu aquecimento (Wagner, Valero-Cabre, & Pascual-Leone, 2007).

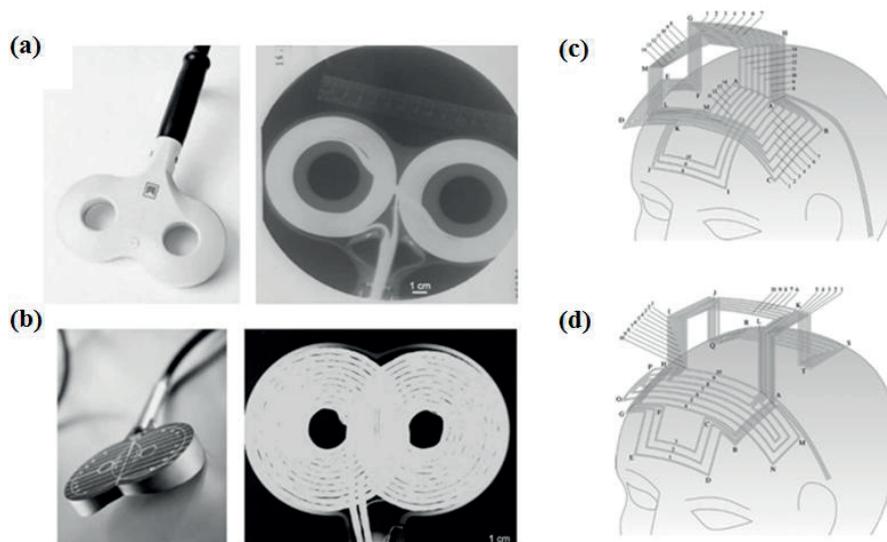


**Figura 2.2** Diagrama do circuito simplificado de um estimulador de um impulso. V, fonte de tensão. S, interruptor. C, condensador. R, resistência. D, diodo. T, tiristor. Adaptada de (Wagner, Valero-Cabre, & Pascual-Leone, 2007).

O circuito da **Figura 2.2** ilustra o princípio de funcionamento genérico da eletrônica de carga e descarga de um estimulador TMS monofásico. O interruptor S é fechado por forma a carregar o condensador C com uma carga  $Q = VC$ . Durante a carga deste condensador o diodo de potência D e o tiristor T impedem a passagem de qualquer corrente por qualquer malha do circuito que não aquela que contém o condensador C. Uma vez atingida a carga desejada no condensador C o interruptor S é aberto e o tiristor T é colocado em modo de condução. Dá-se a descarga do condensador através da bobina de indução L, sendo a energia deste sistema dissipada na resistência R que, agora, está em condução, formando a malha com o diodo de potência D e a bobina com o tiristor um *loop* de corrente. Repita-se, a energia é dissipada na resistência R, com uma temporização característica dada por  $\tau = L/R$ . É a corrente que passa na bobina L que cria o campo magnético, transiente no tempo, cuja derivada no tempo irá criar um campo elétrico à distância (lei de Faraday). Consequentemente, a derivada temporal da corrente na bobina é proporcional ao campo elétrico primário criado no cérebro. Os valores típicos da capacidade do condensador e de indutância variam entre 10-250  $\mu\text{F}$  e 10-30  $\mu\text{H}$ , respetivamente. O intervalo de valores de corrente característica é 2-10 kA e os valores de tensão variam entre 0,5-3 kV (Roth, Padberg, & Zangen, 2007).

A bobina produz campos pulsados com valores entre 1 e 4 Tesla com durações de aproximadamente um milissegundo e um quarto de milissegundo (Wagner, Valero-Cabre, & Pascual-Leone, 2007). As dimensões, a geometria, e a posição da bobina determinam a distribuição do campo elétrico induzido no cérebro. Várias bobinas para TMS estão disponíveis comercialmente ou têm sido propostas (Paulus, Peterchev, &

**Ridding, 2013).** As bobinas circulares (**Figura 2.1**) e as bobinas em forma de oito (**Figura 2.3- a, b**) são as bobinas mais utilizadas. Os diâmetros das bobinas comerciais disponíveis variam entre 4 e 9 centímetros, com 10 a 20 voltas (**Wagner, Valero-Cabre, & Pascual-Leone, 2007**). A bobina circular induz um campo elétrico não focal sob o perímetro da bobina. A bobina em forma de oito produz um campo elétrico focal e o seu máximo localiza-se na região onde os dois círculos que a constituem se encontram. Para além das bobinas referidas existe a família das bobinas *Hesed* (H) (**Figura 2.3- c, d**). Estas bobinas têm sido propostas para a estimulação de estruturas cerebrais subcorticiais à custa da perda de focalidade. As bobinas H têm maiores dimensões do que as bobinas comuns permitindo menor atenuação do campo elétrico com a profundidade (**Paulus, Peterchev, & Ridding, 2013**).

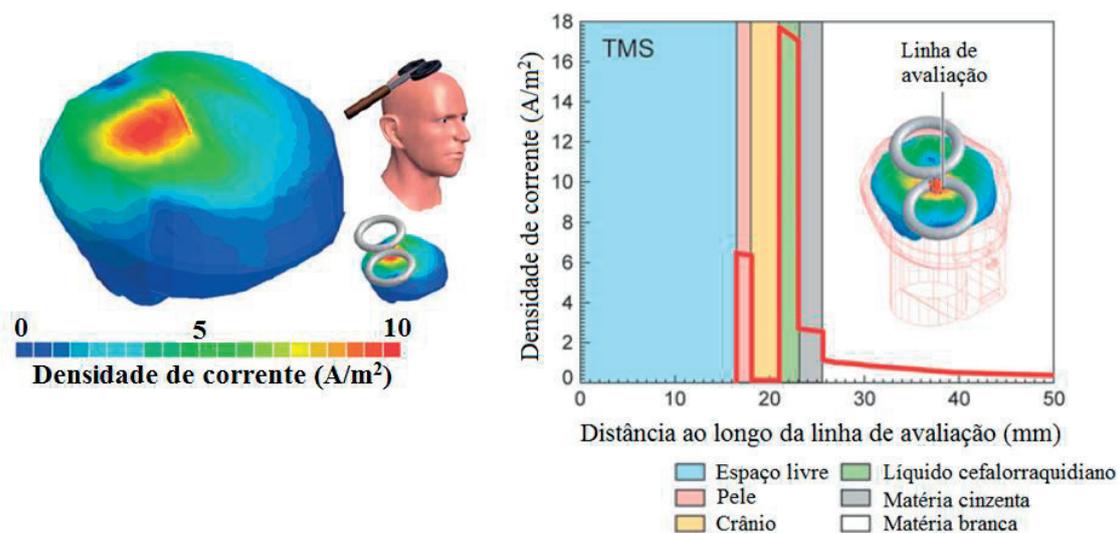


**Figura 2.3** Fotografias e imagens raio-X das bobinas em forma de 8 comercializadas pela *Magstim* (a) e pela *Medtronic* (b). São apresentados dois esquemas das bobinas *Hesed*, nomeadamente, bobina H1 (c) e bobina H2 (d). A posição e a orientação das bobina H1 e H2 nas figuras estão definidas para a estimulação de estruturas corticais (córtex pré-frontal e orbitofrontal) e subcorticiais, com preferência sobre o hemisfério esquerdo e sem nenhuma preferência do hemisfério, respetivamente. Adaptada de (**Thielscher & Kammer, 2004**) e de (**Roth, Amir, Levkovitz, & Zangen, 2007**).

### ***Localização e mecanismos da estimulação com aplicação de TMS***

Estudos com fantasmas, animais e outros nos quais participam humanos têm fornecido informação importante sobre a distribuição de corrente induzida nos tecidos pela aplicação de TMS. Contudo para o conhecimento de todas as características da distribuição da corrente são necessários estudos de modelação teóricos. Vários modelos têm sido construídos com o objetivo de determinarem as distribuições do campo eletromagnético originadas no tecido durante a aplicação de TMS (Wagner, Rushmore,

Eden, & Valero-Cabre, 2009). Maioritariamente os modelos têm sido desenvolvidos e resolvidos com base no método dos elementos finitos (FEM, do inglês *finite element method*). FEM é um método numérico que se baseia na segmentação e na definição das fronteiras dos tecidos. Em simultâneo atribui-se o valor de condutividade do tecido e os parâmetros de origem, sendo também identificados os valores de corrente e de tensão nas diferentes regiões do modelo (Wagner, Valero-Cabre, & Pascual-Leone, 2007). Os modelos desenvolvidos baseiam-se em geometrias simples que representam o cérebro humano. Os modelos têm sido melhorados através da consideração de geometrias mais próximas da realidade e de propriedades anisotrópicas dos tecidos. Neste modelos são também considerados os valores de condutividade e permitividade dos tecidos que dependem da frequência (Wagner, Rushmore, Eden, & Valero-Cabre, 2009). A **Figura 2.4** apresenta a distribuição da densidade de corrente da superfície do córtex bem como a sua variação em diferentes tecidos que envolvem o cérebro com estimulação através da bobina em forma de 8.

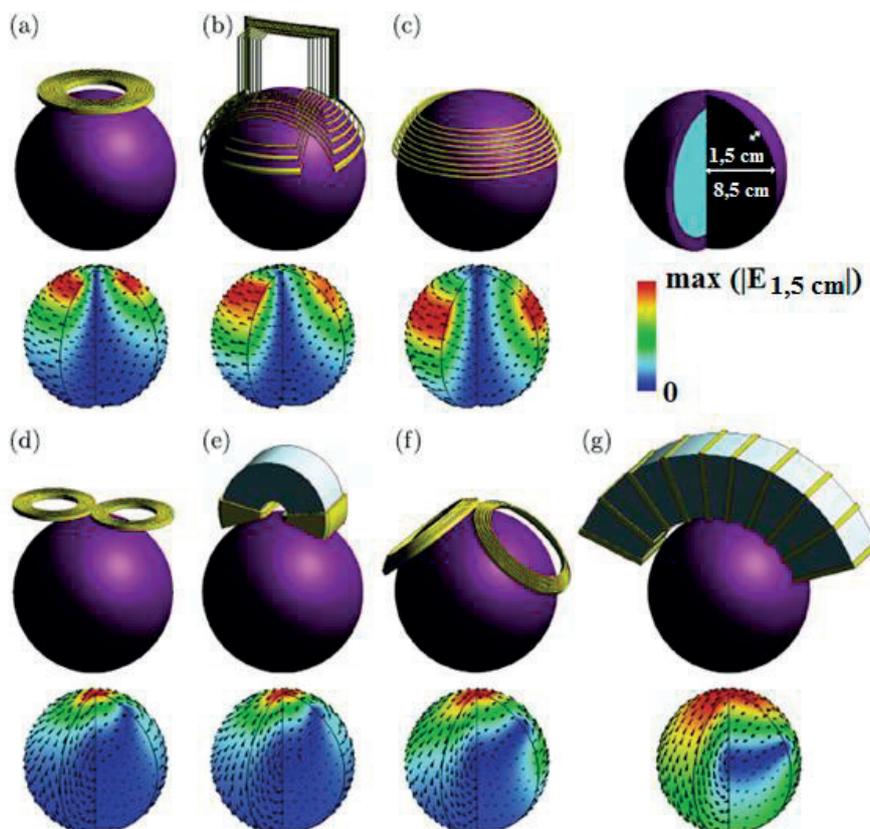


**Figura 2.4** Distribuição da densidade de corrente da superfície do córtex (imagem da esquerda) e densidade de corrente ao longo da linha de avaliação (imagem da direita) resultante da aplicação de TMS com recurso a uma bobina em forma de oito. O valor da densidade de corrente varia com o valor de condutividade dos diferentes tecidos identificados. Adaptada de (Wagner, Valero-Cabre, & Pascual-Leone, 2007).

Neste trabalho foi utilizado o *software* de elementos finitos *Comsol Multiphysics AC/DC* ([www.comsol.com](http://www.comsol.com)). As características do modelo da cabeça humana utilizado bem como os resultados relevantes obtidos em simulação serão apresentados e discutidos no capítulo 4. Quando a bobina é posicionada sobre a cabeça é induzido um campo elétrico tal como já foi descrito. Contudo as correntes induzidas não alcançam

apenas o tecido cerebral (Wagner, Rushmore, Eden, & Valero-Cabre, 2009). As correntes podem alcançar a retina ou o coração, sendo necessário estudar a geometria e a posição da bobina bem como os valores de corrente induzidos de forma a não comprometer a função de qualquer órgão. Essas considerações são apresentadas com detalhe no capítulo 4.

Foi já referido que para além das bobinas comerciais outras foram propostas. Na **Figura 2.5** podemos analisar as diferentes distribuições do campo elétrico induzido através de bobinas comerciais e propostas. Analisando estas distribuições podemos constatar que em todos os casos o centro da esfera tem um valor de campo elétrico mínimo (região azul escuro de acordo com a escala de cores). Mesmo com o uso de bobinas com estimulação não focal, indicadas na **Figura 2.5** (b), (c), (e) e (g), o valor de campo elétrico no centro é mínimo e, por isso não possibilitam a alteração da atividade de estruturas localizadas profundamente no cérebro humano.

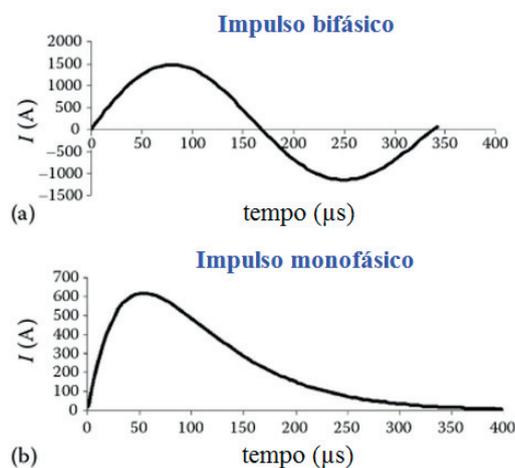


**Figura 2.5** Modelos de estimulação com sete configurações de bobinas para aplicação da técnica de TMS e distribuição de campo elétrico correspondente no cérebro: (a) bobina circular (*Magstim* 90 mm), (b) bobina H1 (*Brainsway*), (c) bobina em forma de coroa (*crown coil*, em inglês), (d) bobina em forma de 8 (*Magstim* 70 mm), (e) bobina em forma de 8 com um núcleo de ferro (*Neuronetics*), (f) bobina em forma de cone (*Magstim*) e (g) bobina com um núcleo em forma de C. O modelo considerado foi uma esfera com 8,5 cm de diâmetro incluindo uma camada envolvente com espessura de 1,5 cm, portanto as três principais camadas que circundam o cérebro não foram distinguidas. Adaptada de (Deng, Lisanby, & Peterchev, 2014).

Os mecanismos biológicos subjacentes à capacidade de ação de TMS não são ainda totalmente compreendidos. Considera-se que a estimulação magnética origina potenciais de ação em neurónios e/ou altera os níveis da sua excitabilidade durante e depois da estimulação. Supõe-se que os efeitos de TMS se manifestam através da modificação do potencial de repouso da membrana, das propriedades dos canais iónicos, da conectividade sináptica, da síntese de componentes a nível celular e do funcionamento das redes neuronais. A origem dos seus efeitos mesmo após estimulação é atribuída à alteração da excitabilidade de longo-tempo dos neurónios (Wagner, Rushmore, Eden, & Valero-Cabre, 2009). Este tema será abordado com mais pormenor na seção 2.3 do presente capítulo.

### *Tipos de impulsos de estimulação em TMS*

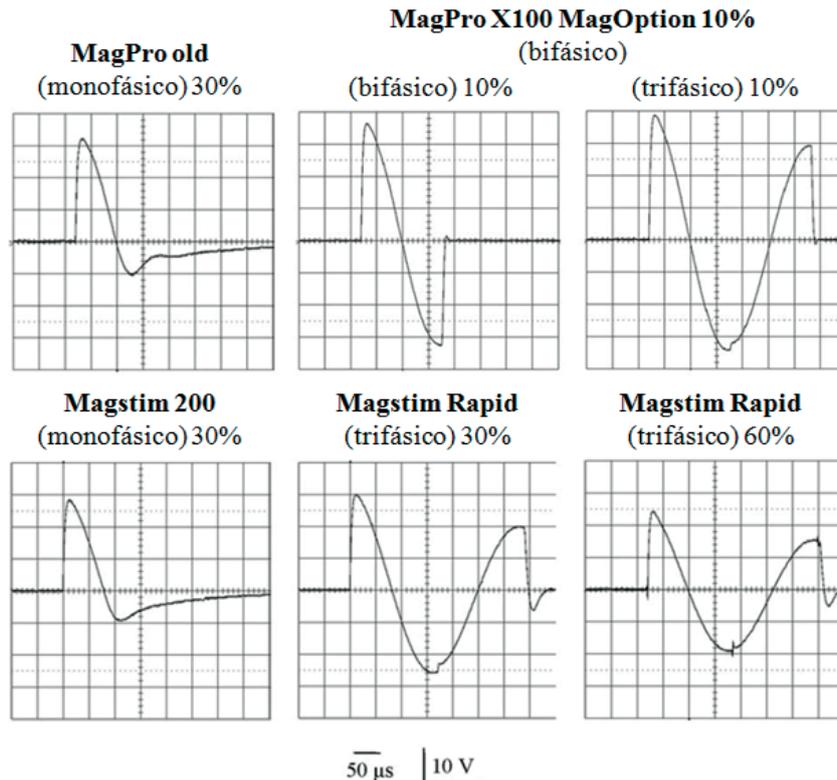
Em TMS, a forma do impulso é um parâmetro que tem de ser considerado, sendo geralmente utilizado um impulso monofásico ou bifásico (**Figura 2.6**). Os primeiros estimuladores produzidos têm associado um impulso monofásico, onde a corrente flui numa única direção. Presentemente a maioria dos estimuladores produzem um impulso bifásico, onde a corrente flui em ambas as direções e o impulso termina depois de um ciclo sinusoidal (Roth & Zangen, 2013).



**Figura 2.6** (a) Impulso de corrente bifásico. A corrente oscila entre duas polaridades. No final da segunda fase, o interruptor é fechado e o impulso termina. (b) Impulso monofásico. A corrente flui numa única direção, depois do pico é dissipada e não retorna à eletrónica do estimulador para recarregar. Adaptada de (Roth & Zangen, 2013).

Cada forma de impulso produz diferentes efeitos estimulantes (incluindo variações dos limiares de estimulação, latências, etc.). A origem dessas diferenças são ainda discutidas, não sendo totalmente compreendidas. Pensa-se que são devidas à distribuição de corrente induzida e à dinâmica de resposta das células. Os tecidos filtram

as correntes induzidas e os neurónios respondem de forma dependente à frequência e à duração dos impulsos de estimulação. A compreensão dos efeitos dependentes da forma dos impulsos poderá contribuir para promover maior eficiência de estimulação (Wagner, Rushmore, Eden, & Valero-Cabre, 2009). A **Figura 2.7** apresenta exemplos de três formas de impulsos, monofásico, bifásico e trifásico, obtidos através de estimuladores de diferentes companhias comerciais e associados a dois tipos de bobinas, a bobina circular e a bobina em forma de oito.



**Figura 2.7** Corrente induzida por uma bobina circular (parte superior) e por uma bobina em forma de oito (parte inferior) associadas a diferentes estimuladores de TMS (armazenamento num osciloscópio). A intensidade do estímulo é indicada em percentagem em relação ao *output* máximo do estimulador. Podem ser identificadas três formas de impulsos, nomeadamente impulso monofásico, bifásico e trifásico. Adaptada de (Sommer et al., 2006).

A duração do impulso é um parâmetro importante em TMS. Para impulsos monofásicos a duração ( $\tau$ ) corresponde ao tempo que decorre entre o início do impulso e o primeiro zero da primeira derivada temporal da corrente na bobina, ou seja, de  $\frac{dI_L(t)}{dt}$ . O valor do limiar de estimulação neuronal é inversamente proporcional à duração do impulso. Impulsos de curta duração têm associados valores de limiar de estimulação maiores. Logo a origem de um potencial de ação com um impulso com curta duração exige uma intensidade mais elevada do que no caso de um impulso de maior duração (Basser & Roth, 1991).

## 2.2 Princípios físicos

### 2.2.1 Campo magnético e a força exercida sobre uma carga em movimento

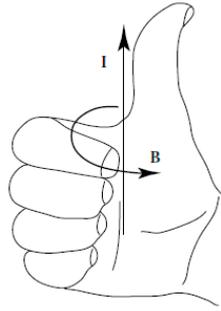
Qualquer magneto cria à sua volta uma zona de influência, ou seja um campo, designado de campo magnético (Deus, Pimenta, Noronha, Peña, & Brogueira, 2000). No espaço envolvente de um condutor percorrido por uma corrente elétrica existe também um campo magnético. O vetor básico,  $\vec{B}$ , de campo magnético é designado de indução magnética e pode ser representado por linhas de força do campo (Halliday & Resnick, 1984). Com um íman e limalha de ferro é possível "observar" as linhas de força do campo (Deus, Pimenta, Noronha, Peña, & Brogueira, 2000). A reta tangente a um dado ponto de uma linha de força do campo magnético fornece a direção do vetor  $\vec{B}$  nesse mesmo ponto. O número de linhas que atravessam, por unidade de área, uma superfície perpendicular às linhas de força do campo magnético é proporcional ao módulo do vetor  $\vec{B}$  na região considerada. À maior densidade de linhas corresponde um maior valor de campo magnético (Halliday & Resnick, 1984).

O campo magnético é definido em relação à força exercida sobre o movimento de cargas. A um movimento de cargas corresponde uma corrente elétrica ( $I$ ). Esta corrente produz um campo magnético ( $B$ ), cujas direções são indicadas na **Figura 2.8**. A regra que descreve as direções da corrente e do campo magnético por esta gerado designa-se por regra da mão direita.

Um campo magnético, por sua vez, exerce uma força sobre uma carga em movimento. Esta força depende não só da intensidade do campo ( $\vec{B}$ ) e do valor da carga ( $Q$ ), mas também da velocidade da partícula ( $\vec{v}$ ) e, portanto, corresponde a  $\vec{F} = Q\vec{v} \times \vec{B}$ . A direção da força é perpendicular a  $\vec{v}$  e  $\vec{B}$ . A unidade SI (sistema internacional) de  $B$  é o tesla ( $T$ )<sup>2</sup> (Furse, Christensen, & Durney, 2009). Se coexistirem campos elétricos e magnéticos numa mesma região do espaço, a partícula fica sujeita tanto a uma força elétrica como a uma força magnética. O valor resultante determina-se pela força de Lorentz cuja expressão corresponde a  $\vec{F} = Q(\vec{E} + \vec{v} \times \vec{B})$  (Deus, Pimenta, Noronha, Peña, & Brogueira, 2000).

---

<sup>2</sup> Tesla é uma unidade equivalente a ampere-henry por metro quadrado. O ampere é a unidade de corrente e henry é a unidade de indutância.



**Figura 2.8** Representação da utilização da regra da mão direita para o conhecimento da direção do campo magnético  $B$  originado pelo movimento de carga que constitui a corrente  $I$ . Adaptada de (Furse, Christensen, & Durney, 2009).

### 2.2.2 Campos magnéticos originados por diferentes distribuições de corrente

Apresenta-se em seguida uma descrição das principais leis físicas que permitem explicar e completar o que foi já referido sobre o que é a técnica de TMS (secção 2.1).

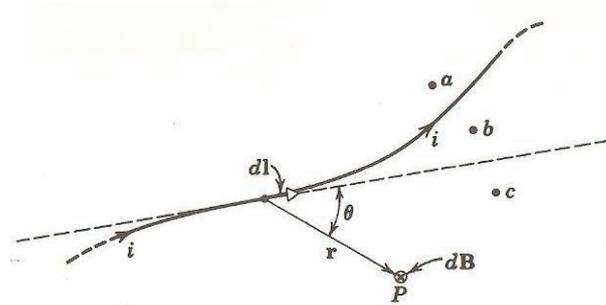
#### *Lei de Biot-Savart*

Biot e Savart determinaram a expressão geral que permite conhecer o campo magnético para qualquer linha de corrente (forma variável). Considerando-se um fio com uma forma arbitrária e um elemento infinitesimal desse fio  $dl$ , percorrido por uma corrente  $I$ , cria-se no ponto  $P$  (localizado a uma distância  $r$ ) um campo magnético infinitesimal  $d\vec{B}$  (Figura 2.9) (Benenson, Harris, Stocker, & Lutz, 2000). O vetor  $d\vec{l}$  tem comprimento  $dl$  e aponta no sentido da corrente. Relativamente à fonte infinitesimal do campo, o vetor unitário  $\hat{r}$  tem o sentido do vetor posicional do ponto  $P$ . Portanto o campo magnético é dado pela expressão (2.1).

$$d\vec{B} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{I d\vec{l} \times \hat{r}}{r^2} \quad (2.1)$$

A grandeza do campo resultante corresponde à soma de todas as parcelas infinitesimais  $d\vec{B}$ . Considerando  $C$  a porção do fio condutor onde passa a corrente  $I$  (domínio de integração), o campo resultante corresponde a (2.2).

$$d\vec{B} = \int_C d\vec{B} = \int_C \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{I d\vec{l} \times \hat{r}}{r^2} \quad (2.2)$$



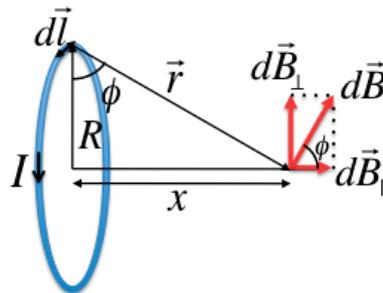
**Figura 2.9** Lei de Biot-Savart. O elemento  $d\vec{l}$  do fio percorrido por uma corrente  $I$ , contribui para  $d\vec{B}$  no ponto  $P$ .

A constante  $\mu_0$ , definida como permeabilidade magnética do vácuo, corresponde a  $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} Tm^2A^{-1}$  (Deus, Pimenta, Noronha, Peña, & Brogueira, 2000). Com o uso dos valores em unidades SI, corrente em amperes e distância em metros, o campo magnético é determinado em Tesla.

Apresenta-se em seguida um exemplo da aplicação da lei de Biot-Savart. Pretende-se mostrar qual o campo magnético criado por uma espira circular, num ponto qualquer do seu eixo (**Figura 2.10**). No capítulo 4 são apresentados resultados da aplicação de TMS com recurso a espiras circulares. Da simetria do problema resulta que o campo total tem a direção do eixo e que cada elemento de corrente contribui com,

$$dB = \left| \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{I d\vec{l} \times \hat{r}}{r^2} \right| \cos \phi, \quad (2.3)$$

sendo  $\phi$  o ângulo entre a direção do campo e do eixo (Dawber, 2011).



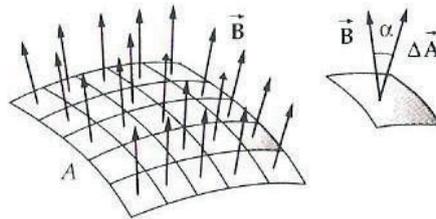
**Figura 2.10** Valor do campo magnético ( $\vec{B}$ ) num ponto incluído no eixo de uma espira circular, onde está presente uma corrente ( $I$ ) cujo sentido está indicado pela seta preta (Dawber, 2011).

O ângulo entre o elemento de corrente e o vetor posicional  $\vec{r}$  é sempre igual a  $90^\circ$ , os limites de integração correspondem ao segmento de arco do anel, e  $\cos \phi = \frac{R}{r}$ , logo o campo total determina-se através da relação (2.4).

$$B = \int_0^{2\pi R} \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{I}{r^2} \cos\alpha \, dl = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{I}{r^2} \cos\alpha \, 2\pi R = \frac{\mu_0 I}{2} \frac{R^2}{r^3} \quad (2.4)$$

### Indução magnética e lei de Faraday

Faraday comprovou que a variação temporal do número de linhas de campo magnético origina uma corrente. O fluxo de linhas de campo magnético através de uma superfície (**Figura 2.11**) é descrito por  $\Phi = B \cdot \Delta A \cdot \cos\alpha = \vec{B} \cdot \vec{\Delta A}$ , onde  $\Delta A$  é a área da superfície,  $B$  é a intensidade do campo e  $\alpha$  é o ângulo entre o vetor normal à superfície e o campo magnético (Benenson, Harris, Stocker, & Lutz, 2000).



**Figura 2.11** Fluxo magnético através de uma superfície. Obtida em (Benenson, Harris, Stocker, & Lutz, 2000).

A determinação do fluxo magnético para uma superfície com forma arbitrária e um campo magnético não uniforme exige a consideração de todos elementos de superfície infinitesimais, o produto escalar ( $\vec{B} \cdot d\vec{A}$ ) bem como a soma de todos esses elementos, que conduz à expressão 2.5. A unidade SI para o fluxo magnético ( $\Phi$ ) é o Weber (Wb).

$$\Phi = \int_A \vec{B} \cdot d\vec{A} \quad (2.5)$$

A lei de Faraday está relacionada com a variação temporal do fluxo magnético, e descreve a relação entre a força eletromotriz  $\varepsilon_i$  num circuito (cuja relação com a corrente é dada por,  $\varepsilon_i = RI$ ) tal como descrito pela expressão (2.6).

$$\varepsilon_i = -\frac{d\Phi}{dt} \quad (2.6)$$

Para uma bobina formada por  $N$  voltas/espiras a força eletromotriz  $\varepsilon_i$  num circuito corresponderá à relação (2.7).

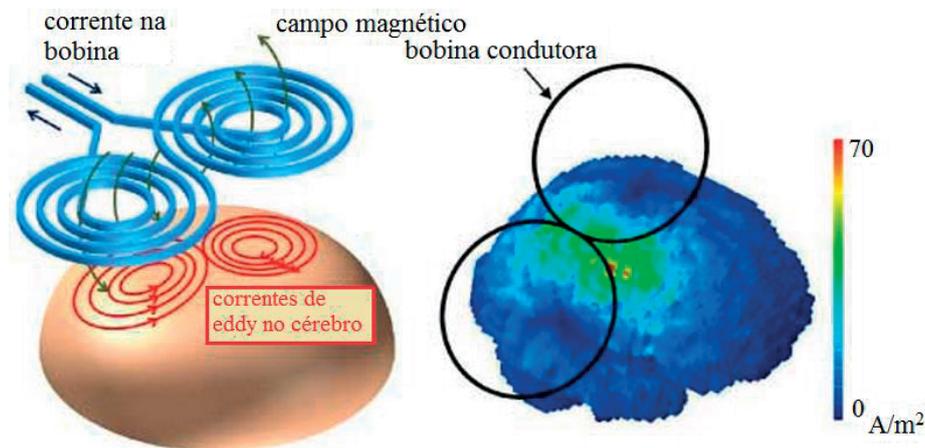
$$\varepsilon_i = -N \frac{d\Phi}{dt} \quad (2.7)$$

O sinal negativo apresentado nas expressões (2.6) e (2.7) é explicado pela lei de Lenz. A força eletromotriz induzida num circuito tem uma polaridade tal que a corrente que ela

produz tem um campo magnético associado que se opõem às variações de fluxo que lhe deram origem (Halliday & Resnick, 1984).

### 2.2.3 Correntes de eddy no tecido estimulado

Em TMS uma corrente variável no tempo numa bobina posicionada sobre a cabeça do doente origina um campo magnético variável no tempo. Este campo magnético induz correntes no cérebro designadas por correntes de eddy (**Figura 2.12**). As correntes de eddy permitem a estimulação dos neurónios e originam potenciais de ação, facilitando ou inibindo a função da região cerebral que alcançam (Tsuyama, Hyodo, Sekino, Hayami, Ueno, & Iramina, 2008). A estimulação dos neurónios conseguida através das correntes induzidas no tecido cerebral será explicada na seção 2.3.

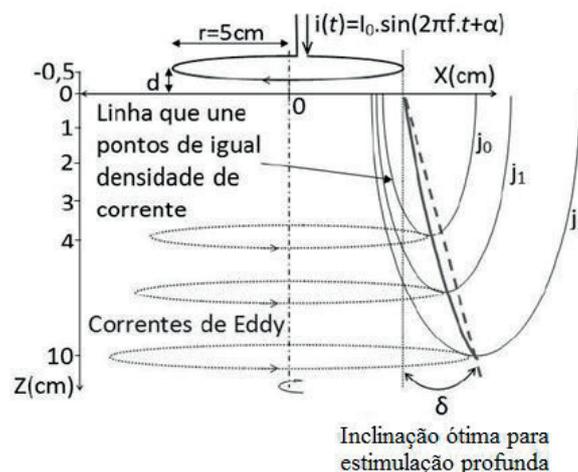


**Figura 2.12** Origem de correntes de eddy no cérebro durante a estimulação com aplicação de TMS, especificamente com uma bobina em forma de 8 (esquerda). Distribuição das correntes de eddy no cérebro obtida por simulação numérica e respetiva escala de densidade de corrente (direita). Adaptada de (Secure-Life Electronics, Global COE program, 2011).

O campo elétrico resultante da aplicação de TMS exerce uma força sobre as partículas carregadas (iões) presentes nos diferentes tecidos cerebrais. A resistência ao fluxo de partículas livres e carregadas (e.g. iões) aumenta devido às colisões com outras partículas e, conseqüentemente, as partículas viajam mais lentamente através do tecido e com uma velocidade constante na direção do campo elétrico. As propriedades dielétricas dos tecidos podem ser descritas em termos de condutividade elétrica ( $\sigma$ ) e também pela permitividade relativa ( $\epsilon_r$ ) associada. O fluxo de carga constitui uma corrente elétrica, cuja descrição em termos de densidade de corrente ( $\vec{j}$ ) é mais favorável. O valor de densidade de corrente consiste na razão entre a carga que flui em

1 segundo através de uma superfície perpendicular ao fluxo de corrente e o valor da área da superfície (Miranda, 2013).

Podem ser consideradas as linhas de densidade de corrente que unem os pontos cujos valores de densidade de corrente são iguais (**Figura 2.13**) (Oliveira & Jesus, 2011). A densidade de corrente é proporcional ao campo elétrico em cada ponto do condutor (lei de Ohm):  $\vec{J} = \sigma \vec{E}$ <sup>3</sup>. A quantidade de carga que alcança um pequeno volume num certo período de tempo é igual à quantidade de carga que deixa esse mesmo volume e no mesmo intervalo de tempo, ou seja a divergência de  $\vec{J}$  é zero ( $\nabla \cdot \vec{J} = 0$ ). Na gama de frequências utilizadas em TMS (DC- 10 kHz) os tecidos biológicos podem ser considerados predominantemente resistivos. Isto significa que a densidade de corrente é determinada principalmente pela condutividade dos tecidos (Miranda, 2013). No capítulo 4 será analisado o efeito da presença de tecidos com diferentes valores de condutividade elétrica sobre a variação do valor de densidade de corrente com o aumento da profundidade. Os valores de densidade de corrente diminuem com o aumento da profundidade de penetração (evidência que será constatada com os resultados de simulação apresentados no capítulo 4). A **Figura 2.13** representa as correntes de eddy bem como as linhas de densidade de corrente em função da distância de profundidade.



**Figura 2.13** Representação do princípio fundamental subjacente à estimulação magnética transcraniana. A corrente sinusoidal que percorre uma espira circular posicionada a uma distância  $d$  localizada em  $Z < 0$  (ar) induz em  $Z > 0$  (tecido biológico) um campo magnético variável no tempo ao qual correspondem as correntes de eddy (fenômenos explicados pelas leis de indução de Faraday e Lenz). As linhas que unem os pontos de igual densidade de corrente têm diferentes valores que correspondem a  $j_1 \dots j_n$ . As derivadas máximas com origem da projeção da espira seguem um ângulo  $\delta$ . Obtida em (Malmivuo & Plonsey, 1995) e (Oliveira & Jesus, 2011).

<sup>3</sup> As unidades SI de densidade de corrente e de condutividade elétrica correspondem a ampere por metro quadrado ( $A/m^2$ ) e a siemens por metro (S/m), respetivamente.

## 2.3 Princípios fisiológicos

O sistema nervoso inclui células da glia e neurónios. Através de sinais químicos (transmissão sináptica) e sinais elétricos (potenciais de ação) ocorre transmissão de informação de um neurónio para outro. A transmissão de informação ocorre devido à alteração transiente do potencial membranar nos neurónios (células excitáveis). Apresenta-se nesta subseção uma breve descrição sobre o potencial de repouso e de ação, que permitem caracterizar a transmissão de informação dentro de um neurónio e de neurónio para neurónio. Explica-se ainda o conceito de reobase que corresponde à corrente elétrica mínima exigida para a estimulação de um tecido. Por fim, finaliza-se este capítulo com algumas considerações sobre a plasticidade neuronal.

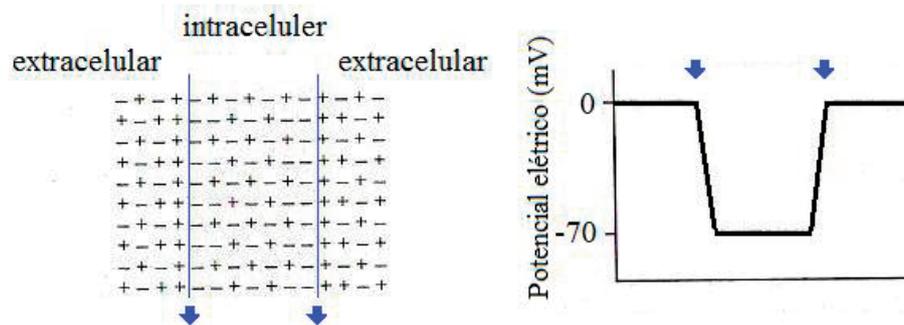
### 2.3.1 Transmissão de informação neuronal

A compreensão sobre as propriedades da membrana dos neurónios permite-nos perceber como a TMS promove a estimulação de neurónios. O efeito de TMS sobre os tecidos formados por células excitáveis deve-se à força que o campo elétrico induzido exerce sobre as cargas presentes nos meios intra- e extracelular.

Embora todas as células vivas apresentem um gradiente elétrico através das suas membranas, só as células do sistema nervoso fazem o mais sofisticado uso dos potenciais de membrana. São identificados os potenciais de repouso e de ação, sendo o potencial de ação um processo de "tudo ou nada" como iremos perceber em seguida.

O potencial de repouso da membrana deve-se principalmente ao efluxo constante de  $K^+$  (potássio) de acordo com o seu gradiente de concentração. A diferença de potencial elétrico através da membrana celular exige a origem de um gradiente químico de iões específicos entre o interior e o exterior da célula. A origem deste gradiente químico deve-se à ação da bomba ATPase dependente de  $Na^+$  (sódio) e de  $K^+$  que bombeia estes iões contra o gradiente de concentração à custa do gasto de energia (consumo de moléculas de ATP). Com a ação da bomba ATPase os iões  $Na^+$  movimentam-se do interior para o exterior, e os iões  $K^+$  são transportados do exterior para o interior da célula numa relação de 3:2. O interior do neurónio apresenta uma concentração elevada de  $K^+$  enquanto o meio extracelular apresenta uma concentração elevada de  $Na^+$ . A razão entre a concentração dos dois iões mencionados entre os meios

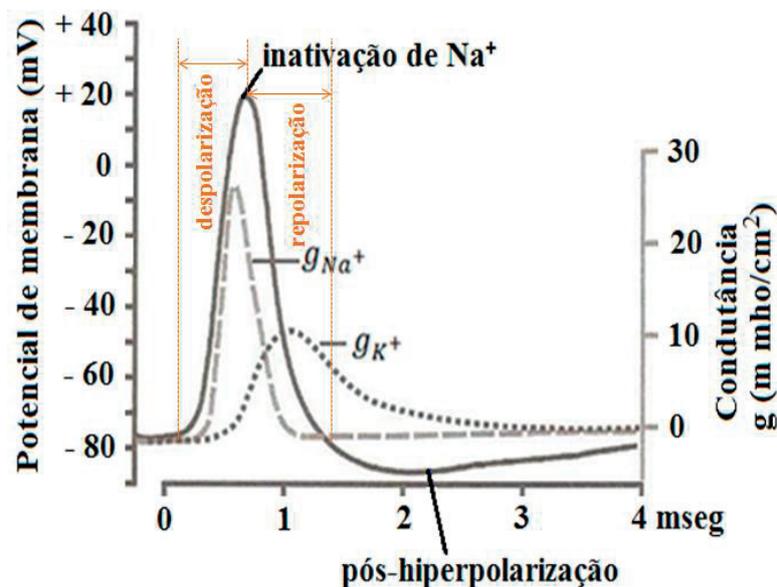
intra- (*i*) e extracelular (*e*) corresponde a  $\frac{K^+_i}{K^+_e} = 35,0$  e a  $\frac{Na^+_i}{Na^+_e} = 0,1$  (Guyton & Hall, 2006). Além disso, proteínas intracelulares grandes não podem difundir através da membrana celular, sendo retidas em elevada concentração no interior do neurónio. Devido à carga negativa presente nestas proteínas, os iões  $Cl^-$  (cloreto) sofrem repulsão para o meio extracelular onde se concentram (Mackway, 2009). Resumindo, os meios intra- e extracelulares apresentam em maior concentração carga positiva e negativa, respetivamente. A membrana está polarizada (**Figura 2.14**) e esta característica reflete o potencial de repouso.



**Figura 2.14** Distribuição de carga nos meios intra- e extracelular na qual se nota o alinhamento de cargas positivas e negativas ao longo da superfície (imagem esquerda). Uma variação brusca do valor de potencial de membrana (indicado pelas setas azuis) está associada à superfície (imagem direita). Adaptada de (Guyton & Hall, 2006).

Na membrana celular dos neurónios existem canais iónicos, formados por proteínas, dependentes e independentes da tensão entre o meio intra- e extracelular. A configuração destes canais é influenciada por campos elétricos e interações entre ligandos e locais específicos destas proteínas. Para a descrição do potencial de ação é necessário considerar os canais de  $Na^+$  e os canais de  $K^+$ . A abertura do canal de  $Na^+$  exige a despolarização da membrana. Para tal é necessário ocorrer o aumento do potencial de repouso do seu valor aproximado de  $-70$  mV para o valor de potencial limiar de  $-55$  a  $-50$  mV. Após a abertura dos canais de  $Na^+$  o valor de potencial da membrana passa rapidamente de  $-50$  mV para um valor próximo de  $50$  mV (**Figura 2.15**). Portanto, com a abertura dos canais de  $Na^+$ , a permeabilidade da membrana para o  $Na^+$  é muito superior ao efluxo base de  $K^+$ . Este evento corresponde ao potencial de ação ou impulso nervoso (Mackway, 2009). Os canais de  $K^+$  dependentes da voltagem são também afetados pela despolarização da membrana e, por isso, ocorre um aumento da permeabilidade da membrana a  $K^+$ . A alteração da permeabilidade para o ião  $K^+$  é menos significativa e ocorre mais lentamente do que a alteração da permeabilidade para o ião  $Na^+$ , tal como se pode constatar pela diferença de condutância para cada um dos

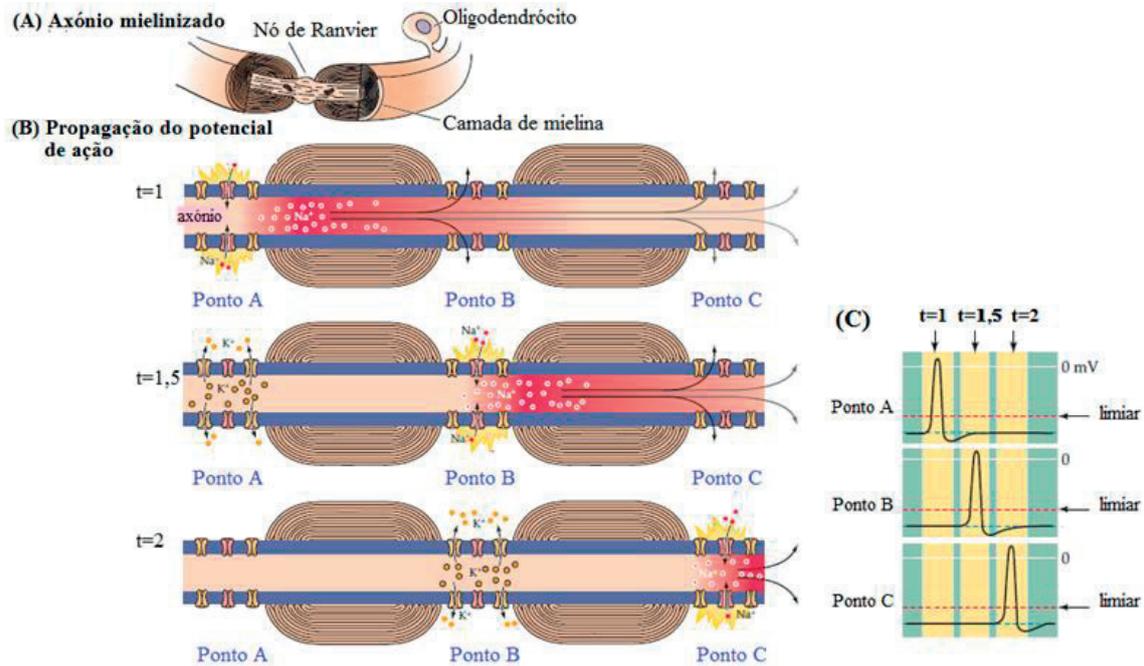
ções mencionados na **Figura 2.15**. Esta diferença existe devido ao menor número de canais de  $K^+$ , à cinética mais lenta da alteração da configuração dos canais de  $K^+$  e à distribuição variável destes canais relativamente aos canais de  $Na^+$  (Mackway, 2009). Com a abertura dos canais de  $K^+$  ocorre a repolarização gradual da membrana. Na fase de pós-hiperpolarização os canais de  $K^+$  e de  $Na^+$  são encerrados e, por fim, a membrana recupera o seu estado de repouso.



**Figura 2.15** Variação do potencial de membrana em função do tempo durante a despolarização da membrana devido à propagação de um potencial de ação. O aumento da condutância de  $Na^+$  contribui para o aumento do potencial de membrana enquanto o aumento da condutância de  $K^+$  contribui para a repolarização da membrana. Durante o período de pós-hiperpolarização os canais são encerrados e a membrana regressa ao estado de repouso. Adaptada de (Mackway, 2009).

Um potencial de ação só é originado se o estímulo que o possa originar apresentar duração e intensidade suficientes para que o limiar de excitação seja ultrapassado. Por este motivo o potencial de ação é considerado um processo de "tudo ou nada" (Ganong, 2005). Nesta subsecção o potencial de ação foi descrito como se ocorresse apenas em um ponto, no entanto, o potencial de ação propaga-se ao longo da membrana do neurónio, especificamente entre o corpo celular e a sinapse, ou seja ao longo do axónio (Guyton & Hall, 2006). A condução de um potencial de ação é um processo de auto propagação ativo e o impulso move-se a velocidade constante. Os axónios de muitos neurónios são mielinizados, ou seja, são envolvidos por mielina (**Figura 2.16- A**). No sistema nervoso central e periférico a mielinização deve-se, respetivamente, aos oligodendrócitos e às células de *Schwann*. A presença de mielina influencia a velocidade de condução de um impulso nervoso aumentando o seu valor (Ganong, 2005). Nos locais onde o axónio não está envolvido por mielina estão presentes canais de  $Na^+$  e  $K^+$ , dependentes da tensão

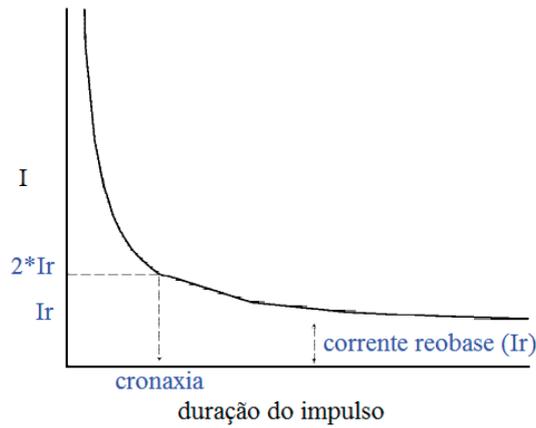
intra- e extracelular (**Figura 2.16- B**), sendo nestes locais onde se originam potenciais de ação porque permitem que o limiar de excitação seja ultrapassado (**Figura 2.16- C**).



**Figura 2.16** Condução de informação ao longo de um axônio mielinizado. (A) Diagrama de um axônio envolvido por mielina. (B) Fluxo de íons local devido à despolarização da membrana. Apenas nas regiões sem mielina existem canais de Na<sup>+</sup> (pontos vermelhos) e de K<sup>+</sup> (pontos amarelos). A mielina tem um efeito isolador e portanto a condução do potencial de ação é mais rápida. (C) Potencial de ação ao longo do tempo para cada um dos pontos assinalado. Adaptada de (Purves et al., 2004).

### 2.3.2 Reobase

O valor do limiar de densidade de corrente depende da frequência de aplicação dos impulsos TMS e também da duração do estímulo aplicado. A curva intensidade-duração (**Figura 2.17**) permite saber qual o valor de densidade de corrente necessário para ocorrer estimulação em função da duração do estímulo (Kowalski, Silny, & Buchner, 2002). Relativamente a esta curva devem ser considerados dois termos importantes, nomeadamente, a reobase e a cronaxia (**Figura 2.17**). O valor de reobase indica o valor de densidade de corrente mínimo que para um tempo indefinidamente longo se promova a excitação do tecido. A cronaxia corresponde à duração do impulso para a qual o valor do limiar é o dobro do valor mínimo (Volkman, Herzog, Kopper, & Deuschl, 2002). Se o valor de intensidade de um dado impulso for inferior relativamente ao valor de reobase, independentemente da duração do estímulo, a estimulação será ineficaz no sentido em que não se originará um potencial de ação.



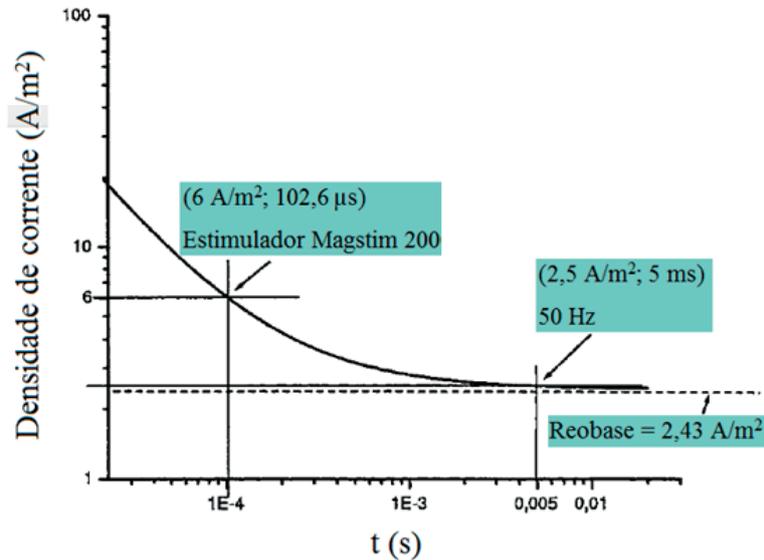
**Figura 2.17** Relação não linear entre duração do impulso e corrente (I) necessária para estimular um elemento neuronal. Corrente reobase (Ir) é a quantidade mínima de corrente necessária para uma estimulação eficaz para um valor de duração do impulso que tenda para infinito. Cronaxia é o tempo que corresponde à corrente cujo valor é dobro da reobase. Adaptada de (Volkman, Herzog, Kopper, & Deuschl, 2002).

Num estudo de Kowalski et al. (2002), determinou-se o limiar de densidade de corrente para a excitação do córtex motor humano e, para isso considerou-se a informação de estudos clínicos e as especificações do estimulador Magstim<sup>®</sup> 200 (Kowalski, Silny, & Buchner, 2002). O estudo realizou-se com recurso a FEM e a um modelo da cabeça obtido através de imagens de ressonância magnética, que foi segmentado em quatro estruturas anatómicas (escalpe, crânio, cérebro e sistema ventricular) com diferentes condutividades. A geometria da bobina e a corrente da bobina foram modeladas de acordo com as especificações técnicas do estimulador Magstim<sup>®</sup> 200. O condensador do modelo do estimulador considerado apresenta 185  $\mu\text{F}$ . Para a bobina com diâmetro médio de 90 mm (14 voltas) cuja indutância é de 23  $\mu\text{H}$ , o tempo de subida corresponde a 102,6  $\mu\text{s}$ . Neste estudo foi determinado que o valor de frequência significativo para ultrapassar o limiar de excitabilidade neural é de 2,44 kHz. Após simulação verificou-se que o valor máximo de densidade de corrente para excitar o córtex motor foi de 6  $\text{A}/\text{m}^2$ . A relação entre a intensidade e a duração de um impulso que ultrapasse o limiar de excitabilidade de um neurónio do córtex está representada na **Figura 2.18**, sendo descrita pela seguinte expressão,

$$J_t = J_0 \left( 1 + \frac{\tau_e}{t} \right), \quad (2.8)$$

onde  $J_t$  é o limiar de densidade de corrente,  $J_0$  corresponde ao valor de reobase e  $\tau_e$  à cronaxia. Assumindo o limiar de densidade de corrente  $J_t = 6 \text{ A}/\text{m}^2$  para a duração do impulso de  $t = 102,6 \mu\text{s}$ , o valor de reobase corresponde a 2,43  $\text{A}/\text{m}^2$ . Portanto, o valor do limiar de densidade de corrente para um sinal com 50 Hz pode ser estimado através da relação (2.8) considerando  $t = \frac{T_{50 \text{ Hz}}}{4} = 5 \text{ ms}$ , e cujo resultado é 2,5  $\text{A}/\text{m}^2$

(Figura 2.18). Determinaram que os valores de densidade de corrente necessários para ocorrer estimulação do córtex motor correspondem a  $6 \text{ A/m}^2$  e a  $2,5 \text{ A/m}^2$  para  $2,44 \text{ kHz}$  e  $50 \text{ Hz}$ , respetivamente.



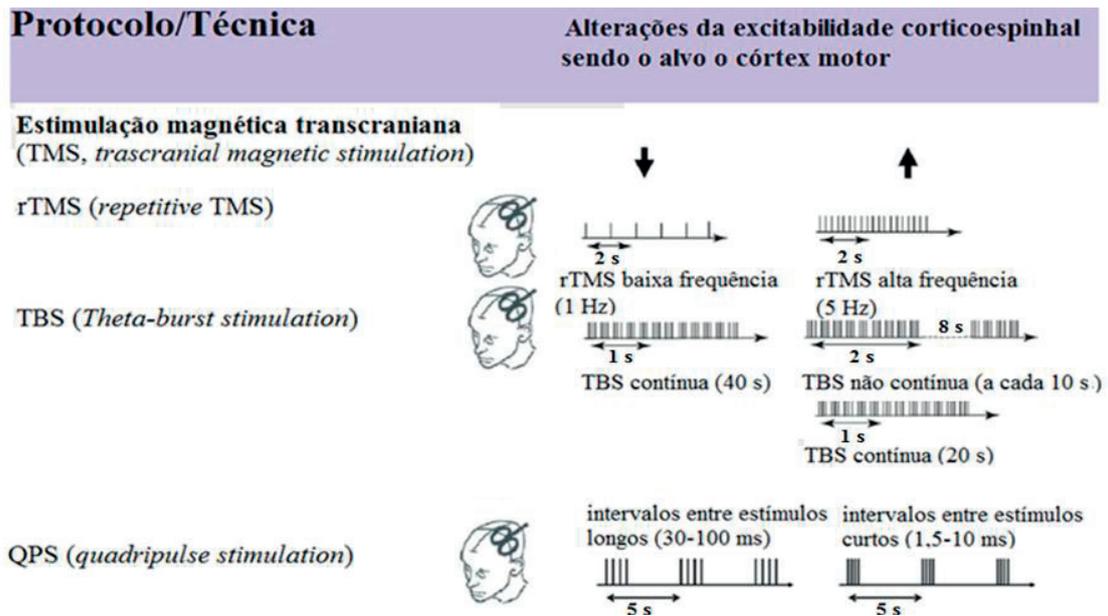
**Figura 2.18** Curva intensidade-duração de um impulso capaz de excitar o córtex motor. Adaptada de (Kowalski, Silny, & Buchner, 2002).

O valor do limiar estimado pode variar entre os tecidos nervosos, pois a cronaxia e a reobase dependem de muitos fatores biológicos e experimentais, por exemplo dependem da presença ou ausência de mielina (Roth & Zangen, 2013). Alterações da excitabilidade dos neurónios no caso da presença de alguma patologia devem ser consideradas para as aplicações de TMS, tanto no estudo de patologias como para efeitos de terapia, pois as alterações ao nível celular podem promover alterações do valor mínimo necessário para uma estimulação eficaz.

### 2.3.3 Plasticidade neuronal

O termo plasticidade neuronal refere-se, geralmente, à capacidade do cérebro alterar a sua resposta à experiência, uso ou mudanças ambientais. Refere-se também a alteração de resposta no caso de lesão na tentativa de manter a sua integridade, por exemplo no caso de trauma, inflamação, isquemia ou devido à presença de doenças neurodegenerativas. O principal mecanismo subjacente à plasticidade é a plasticidade sináptica que oferece a cada neurónio a capacidade de se adaptar de forma dinâmica à intensidade de estímulos específicos. A plasticidade sináptica, de acordo com as modificações que ocorrem sobre as sinapses, inclui duas formas, nomeadamente,

potenciação de longo tempo (em inglês *long-term potentiation*, LTP) ou depressão de longo tempo (em inglês *long-term depression*, LTD) (Classen, 2013). A LTP resulta no aumento persistente da transmissão sináptica enquanto a LTD conduz à redução da eficácia da transmissão sináptica. Acredita-se e defende-se que a LTP e a LTD são fenômenos subjacentes a processos de aprendizagem e memória. Na área de neurociências estas formas de plasticidade são exploradas como possibilidades de tratamento de distúrbios e doenças associados ao sistema nervoso central. Várias condições neurológicas promovem a perda ou a excessiva transmissão sináptica. A manipulação sobre a transmissão sináptica com recurso a várias tecnologias pode permitir normalizar a transmissão sináptica e, conseqüentemente, combater doenças relacionadas com a plasticidade. Além disso, a LTP e a LTD podem ser facilmente induzidas no sistema nervoso humano, e vários mecanismos moleculares são compartilhados com modelos animais de ratos. Portanto os efeitos LTP e LTD podem ser aproveitados para fins terapêuticos (Bliss & Cooke, 2011). Vários protocolos de estimulação não invasivos têm sido utilizados para induzir alterações neuronais do sistema nervoso central, tais como estimulação elétrica e estimulação magnética (alguns exemplos são apresentados na **Figura 2.19**). O efeito do tipo LTP pode ser conseguido, por exemplo, através da aplicação de rTMS (*repetitive TMS*) de alta frequência. Para ser obtido um efeito do tipo LTD e no caso de se aplicar rTMS a frequência de repetição de impulsos tem de ser baixa ( $\leq 1$  Hz). A intensidade e a duração dos efeitos dependem da técnica (por exemplo, do tipo de protocolo, intensidade de estimulação, duração e frequência) e de fatores biológicos (sexo, idade, período do dia, oscilações cerebrais e polimorfismo associado aos genes conhecidos que participam na regulação da plasticidade) (Classen, 2013). A **Tabela 2.1** indica algumas doenças às quais estão associadas alterações de plasticidade, e acrescenta ainda qual a possível ação de rTMS para recuperar a normal transmissão sináptica. A aplicação de TMS relativamente a cada uma das doenças indicadas será descrita em pormenor no capítulo 3 do presente trabalho. O conhecimento sobre as alterações de plasticidade associadas a uma região (ou mais) do cérebro possibilita o desenvolvimento de protocolos de estimulação adequados e dedicados à reposição da normal transmissão sináptica. Contudo pode não existir ainda um consenso geral sobre quais as áreas que apresentam maior ou menor excitabilidade na presença de determinada doença.



**Figura 2.19** Ilustração de alguns dos possíveis protocolos de estimulação utilizados para induzir efeitos sobre a plasticidade, especificamente com recurso à técnica de TMS. Adaptada de (Classen, 2013).

**Tabela 2.1** Potenciais aplicações de plasticidade do tipo LTP/LTD induzida por rTMS no tratamento de doenças neurológicas (Bliss & Cooke, 2011). BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*. LTP: *long-term potentiation*. LTD: *long-term depression*.

Doença	Alterações de plasticidade	Potencial aplicação de TMS
Depressão	Hiperexcitabilidade do córtex pré-frontal conduzindo à supressão da atividade de locais alvo.	rTMS de baixa frequência sobre o córtex pré-frontal (para induzir plasticidade do tipo LTD).
Epilepsia	Excitabilidade excessiva do tecido neuronal que inclui e envolve o foco epilético.	rTMS de baixa frequência para induzir plasticidade do tipo LTD e reduzir a hiperexcitabilidade.
Esquizofrenia	Hiperexcitabilidade do córtex sensorial.	rTMS de baixa frequência sobre o córtex auditivo para suprimir alucinações auditórias com plasticidade do tipo LTD.
Acidente vascular cerebral	Perda de tecido cortical motor.	rTMS para induzir a libertação de BDNF e promover a plasticidade tipo LTP permitindo a sobrevivência do circuito cortical.
Doença de Parkinson	Redução do número de neurónios da via nigroestriatal e conseqüente perda da função dos gânglios basais e córtex motor.	rTMS de alta frequência sobre o córtex motor para induzir plasticidade do tipo LTP.
Dor crónica	Persistência da transmissão de informação (principalmente no córtex anterior cingulado).	rTMS para induzir LTD no córtex anterior cingulado.

# CAPÍTULO 3

---

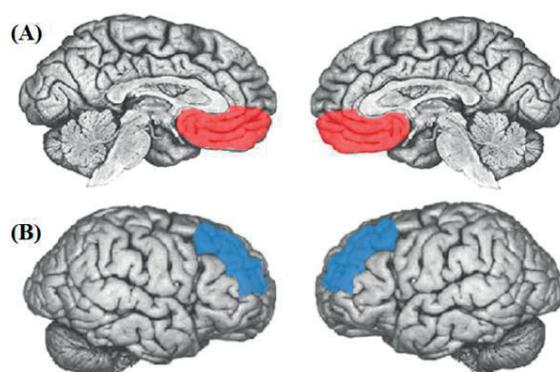
## Potenciais aplicações de TMS



### 3.1 Depressão

A depressão é um transtorno mental comum caracterizado por um conjunto de diferentes estados e sentimentos. Este conjunto inclui tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimentos de culpa, baixa-autoestima, distúrbios do sono ou apetite, sensação de cansaço e falta de concentração. Todos estes estados e sentimentos comprometem a vida funcional e ativa dos doentes, e na sua forma mais grave, a depressão pode conduzir ao suicídio. A cada ano 1 entre 15 pessoas sofrem de depressão, atingindo cerca de 121 milhões de pessoas na União Europeia (UE) (World Health Organization-Mental Health, 2012). Em Portugal a depressão atingiu 8,3%, 5,4% e 4,1% dos inquiridos em 2005/2006 com origem respetivamente no continente e regiões autónomas dos Açores e Madeira (Direção Geral da Saúde, 2008). A depressão têm custos socioeconómicos significativos, sendo o valor estimado na UE em €91 914 milhões relativamente ao ano de 2010. Grande parte destes custos são indiretos (€53 996 milhões) e são devidos à perda de produtividade no trabalho como consequência, por exemplo, de licenças médicas e reforma antecipada (Olesen, Gustavsson, Svensson, Wittchen, & Jonsson, 2012).

Vários estudos na área de neurociências têm como objetivo definir as bases biológicas desta doença e assim contribuir para o desenvolvimento de terapias eficazes. Para este fim é crucial identificar as áreas chave envolvidas na patogénese da doença. A comparação de imagens funcionais da atividade cerebral em repouso (relativas ao fluxo sanguíneo ou metabolismo da glicose) de doentes com depressão e de indivíduos saudáveis permitiu identificar as áreas chave. A anormal atividade das áreas córtex pré-frontal dorsolateral (dlPFC) esquerdo e córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC) (**Figura 3.1**) está associada à depressão (Koenigs & Grafman, 2009).



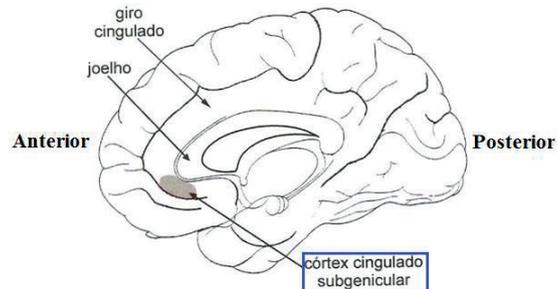
**Figura 3.1** Representação do vmPFC (vermelho) no centro de cada um dos hemisférios e do dlPFC (azul) na vista lateral de cada um dos hemisférios (Koenigs & Grafman, 2009).

Com a análise de imagens funcionais relativas a doentes após recuperação da depressão (resultante da psicoterapia ou da medicação com antidepressivos) foi possível identificar as regiões associadas à recuperação. O aumento da atividade do dlPFC e a diminuição da atividade do vmPFC caracterizam a recuperação dos doentes com depressão. Alguns estudos analisam imagens funcionais para comparar a ativação cerebral entre doentes com depressão e indivíduos saudáveis. A informação recolhida nestes estudos demonstra que pacientes com depressão apresentam maior atividade do dlPFC durante os testes de trabalho de memória e de controlo cognitivo, comparativamente aos indivíduos saudáveis sujeitos aos mesmos testes (Koenigs & Grafman, 2009). Portanto as áreas chave da depressão são dlPFC e vmPFC.

A informação dada pelos estudos com análise de imagens funcionais não é suficiente para determinar se o vmPFC e o dlPFC têm um efeito causal sobre a depressão, sendo necessário avaliar se alterações diretas das áreas mencionadas têm efeito sobre os sintomas da depressão. Portanto colocou-se a questão: *vmPFC e dlPFC desempenham um papel crítico no desenvolvimento de depressão?* Outros estudos analisam os efeitos da lesão da área alvo ou a estimulação de áreas cerebrais específicas (Koenigs & Grafman, 2009). A lesão de uma das áreas mencionadas presumivelmente afetaria o desenvolvimento da depressão. Portanto, lesões do vmPFC ou do dlPFC confeririam respetivamente, resistência e vulnerabilidade ao desenvolvimento de depressão. Para o estudo desta hipótese foi feita a comparação de duas populações de doentes com lesões cerebrais e o nível de depressão foi avaliado por uma escala. Uma população que sofreu acidentes durante o combate na guerra do Vietnam e outra população que sofreu AVC (acidente vascular cerebral), aneurismas ou resseções neurocirúrgicas. Concluíram que doentes com lesões do vmPFC têm significativamente níveis de depressão mais baixos e lesões do dlPFC têm níveis de depressão mais altos e, portanto a hipótese foi confirmada (Koenigs & Grafman, 2009).

A estimulação de áreas cerebrais específicas pode ser feita com recurso às técnicas de estimulação magnética transcraniana (TMS) ou estimulação cerebral profunda elétrica (em inglês *deep-brain stimulation*, DBS). A eficácia da estimulação do dlPFC com rTMS no tratamento de depressão foi comprovada por vários estudos (Marangell, Martinez, Jurdi, & Zboyan, 2007; Downar & Daskalakis, 2013). Enquanto a TMS possibilita a estimulação de estruturas cerebrais próximas da superfície, a DBS permite a estimulação de estruturas interiores, tal como vmPFC. Realizou-se um estudo que envolveu 6 doentes com depressão crónica e que foram sujeitos a cirurgia para a

colocação de elétrodos. Os elétrodos permitiam a inibição do córtex cingulado subgenicular (**Figura 3.2**). Com esta terapia a depressão sofreu uma remissão prolongada em 4 dos 6 doentes (Mayberg et al., 2005). O *locus* da estimulação elétrica, identificado na **Figura 3.2**, está incluído no vmPFC.



**Figura 3.2** Identificação da localização do córtex cingulado subgenicular num corte sagital do cérebro. Adaptada de (Mackay, 2009).

As áreas chave associadas à depressão foram identificadas e compreende-se a sua causalidade relativamente à doença. No entanto, ainda permanece a dúvida sobre quais os mecanismos pelos quais o dlPFC e o vmPFC controlam essa doença, ou seja, como é que a função dessas regiões está relacionada com a depressão (Koenigs & Grafman, 2009). O mecanismo da ação antidepressiva de TMS embora já esteja provado, também ainda não foi totalmente esclarecido, sendo este tópico alvo de vários estudos clínicos. De acordo com os estudos realizados a rTMS (*repetitive TMS*) normaliza a função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, influencia os sistemas de neurotransmissores e pode ter um efeito neuroprotetor. Além disso é verosímil comparar o efeito global de rTMS com o da terapia eletroconvulsiva (em inglês *electroconvulsive therapy*, ECT) (Ustohal, Prikryl, Kucerova, & Ceskova, 2011).

O uso da técnica de TMS para tratamento da depressão foi aprovada pela US FDA (*United State Food and Drug Administration*) em 2008 (Luber, McClintock, & Lisanby, 2013). Porém, em anos anteriores a sua aplicação tinha já sido aprovada no Canadá, Austrália, Nova Zelândia, União Europeia e Israel (Marangell, Martinez, Jurdi, & Zboyan, 2007). A bobina H foi aprovada pela FDA para o seu uso na terapia da depressão (Brainsway, 2013).

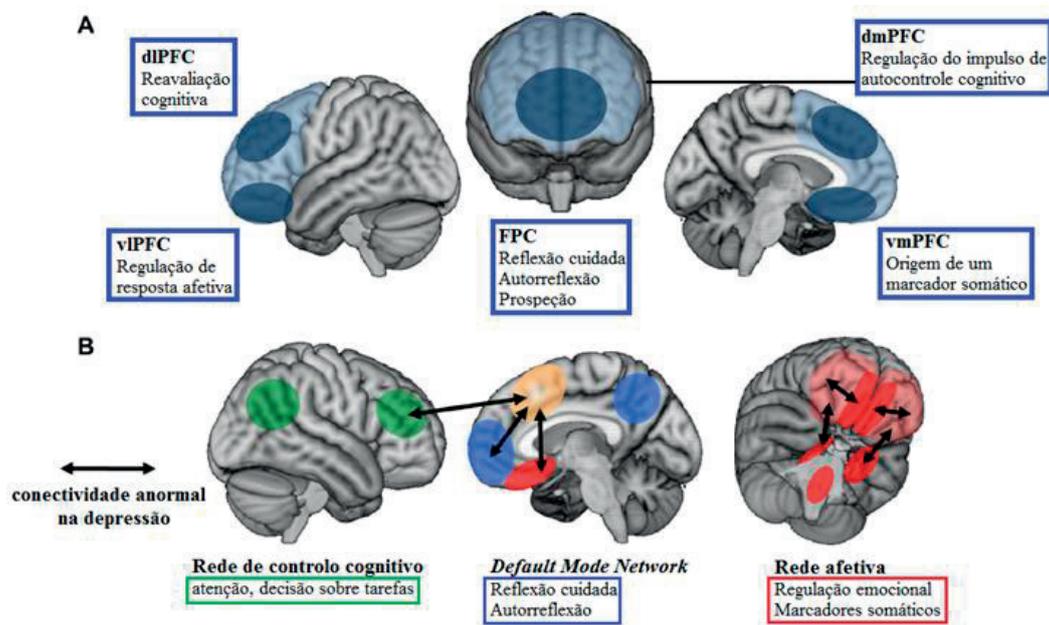
No tratamento da depressão realiza-se a estimulação excitatória (10-20 Hz) ou inibitória ( $\leq 1$  Hz) sobre o dlPFC esquerdo e direito, respetivamente. Permanece numa

dúvida saber qual destas abordagens permite obter maiores benefícios para doentes com depressão. Uma meta-análise para comparar a eficácia antidepressiva de cada uma das abordagens concluiu que ambas têm uma eficácia semelhante. Contudo, a estimulação excitatória do dlPFC esquerdo é mais tolerável pelos doentes, ou seja, os efeitos adversos são menos frequentes ou inexistentes (dores de cabeça, por exemplo) (Chen et al., 2013).

Estudos que comparam a eficácia e aceitabilidade de ECT com rTMS excitatória no tratamento da depressão apresentam resultados conflituosos. Uma revisão sistemática e uma meta-análise de testes clínicos aleatórios envolvendo rTMS e ECT, relativos ao período de 1995-2012, permitem obter conclusões sobre este conflito. A ECT é significativamente mais eficaz do que rTMS excitatória no tratamento de depressão. A utilização de ECT, embora mais eficaz, é bastante limitada pelas exigências e efeitos associados, tais como, anestesia geral, convulsões frequentes, efeitos cognitivos (por exemplo, comprometimento da memória). A realização de novas comparações de estudos clínicos com maior número de indivíduos (amostras), com duração mais longa e com protocolos otimizados podem conduzir a uma diferente conclusão (Berlim, Eynde, & Daskalakis, 2013).

A eficácia de rTMS não ultrapassa os tratamentos de neuromodulação DBS e ECT. A estimulação de novos alvos cerebrais poderia conduzir ao aumento da eficácia da terapia com TMS, e tornar esta técnica a principal forma de tratamento para a depressão (não considerando os fármacos) com a vantagem de ser totalmente não-invasiva. Após uma meta-análise em 2008 de 24 estudos (envolveu um total de 1092 doentes) verificou-se uma taxa de resposta de 25% e uma taxa de remissão de 17%. Esta última é inferior em relação às taxas de remissão associadas à ECT (65-75%) bem como à DBS (>40%). Estudos mais recentes, que identificaram limitações significativas nos primeiros estudos, comprovam agora que as taxas de resposta e de remissão alcançadas por rTMS atingem 40-45% e 30-35%, respetivamente. Portanto as técnicas de neuromodulação supramencionadas não foram ultrapassadas pela rTMS em termos de taxa de remissão. Os alvos de DBS e ECT não incluem o dlPFC, sendo os seus alvos regiões cerebrais mais profundas. Estas regiões não são acessíveis aos equipamentos *standard* de rTMS e, por isso, novos desafios permanecem relativamente aos equipamentos de TMS (Downar & Daskalakis, 2013).

As quatro alternativas de alvos do córtex pré-frontal bem como a anormal atividade entre redes neuronais estão indicados na **Figura 3.3**. Para a compreensão da consideração dos 4 alvos mencionados é feita, em seguida, uma breve análise sobre cada.



**Figura 3.3** Regiões corticais e redes envolvidas na fisiologia da depressão. (A) Quatro alvos alternativos em relação a dIPFC, nomeadamente, vIPFC, FPC, vmPFC e dmPFC. (B) Anormal atividade nas redes associada à depressão. dIPFC: *dorsolateral prefrontal cortex*. vIPFC: *ventrolateral prefrontal cortex*. FPC: *frontopolar cortex*. vmPFC: *ventromedial prefrontal cortex*. dmPFC: *dorsomedial prefrontal cortex*. Adaptada de (Downar & Daskalakis, 2013).

A região dmPFC é a mais promissora entre as prováveis novas regiões alvo referidas para rTMS, e em seguida são apresentadas algumas evidências para apoiar esta afirmação. Estudos de lesões concluem que a lesão desta região pode conduzir a depressão severa com um elevado risco associado (~80%). Estudos de PET (*positron emission tomography*) identificaram uma menor atividade metabólica no dmPFC, em doentes que não-respondem comparativamente a doentes que respondem, a rTMS sobre o dIPFC no caso de depressão. Um estudo de ressonância magnética funcional (em inglês, *functional magnetic resonance imaging*, fMRI) comparou doentes com depressão com indivíduos saudáveis. Constatou-se que o dmPFC é a única região cerebral na qual ocorre um aumento anormal da conectividade funcional de redes associadas ao controlo cognitivo, autorreflexão e de regulação do afeto em doentes (Downar & Daskalakis, 2013).

A ECT produz mudanças em várias regiões cerebrais, inclusive no FPC. À maior redução da atividade do FPC está associado a melhorias superiores dos sintomas de

doentes com depressão que são sujeitos a procedimentos de ECT (Downar & Daskalakis, 2013).

A regulação emocional está associada principalmente ao vmPFC e estudos de estimulação confirmam esta relação (Downar & Daskalakis, 2013). A inibição do vmPFC (e também do córtex cingulado subgenicular identificado na **Figura 3.2**) induzida por DBS alivia os sintomas de depressão em doentes sujeitos a esta terapia (Mayberg et al., 2005).

Na presença de estímulos negativos, a atividade normal do vIPFC atenua as respostas da amígdala e do sistema nervoso simpático. Porém, na depressão este padrão inverte-se e, por isso, a maior atividade do vIPFC correlaciona-se com maior atividade da amígdala e respostas mais fortes do sistema nervoso simpático. Resultados de muitos estudos de neuroimagem sustentam a relação descrita, pois identificaram uma maior atividade metabólica do vIPFC em doentes com depressão (Downar & Daskalakis, 2013). Portanto seria útil realizar estimulação inibitória sobre o vIPFC em doentes com depressão. Outros estudos, também de neuroimagem, conduzem a um pensamento inverso, ou seja, talvez uma estimulação excitatória do vIPFC fosse mais vantajosa. Num estudo procedeu-se à estimulação excitatória com rTMS do dIPFC, mas com a bobina posicionada muito próxima do vIPFC. Neste estudo verificaram-se melhores respostas antidepressivas obtidas com estimulação excitatória relativamente à estimulação inibitória (Downar & Daskalakis, 2013). Devido à controvérsia entre resultados ainda são necessários mais estudos para a determinação de qual o tipo de estimulação mais favorável.

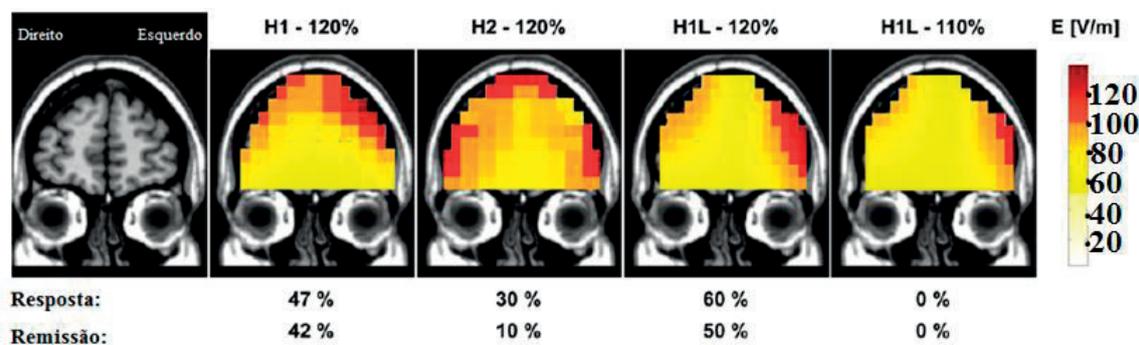
As novas abordagens de estimulação com rTMS são resumidas na **Tabela 3.1**.

**Tabela 3.1** Abordagens alternativas no âmbito do tratamento de depressão com recurso a rTMS (Downar & Daskalakis, 2013). \*os valores são indicados em relação ao ponto mais próximo do couro cabeludo. + o tipo de estimulação mais favorável não é ainda claro.

Alvo	Estimulação com rTMS	Profundidade
dmPFC	Excitatória	*3-5 cm
FPC	Inibitória	*2 cm
vmPFC	Inibitória	*7 cm
vIPFC	Excitatória ou inibitória <sup>+</sup>	Localização profunda (no interior do opérculo frontal, ao longo da superfície orbital do córtex pré-frontal)

Analisando a informação apresentada sobre os possíveis novos alvos de rTMS no tratamento da depressão e a sua localização (**Tabela 3.1**) compreendemos que

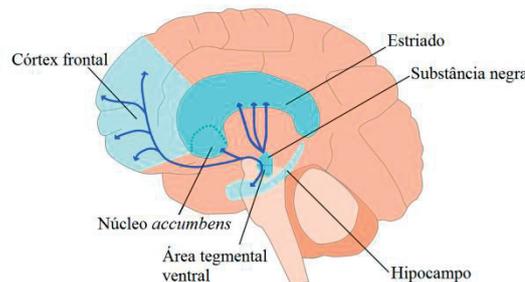
existem obstáculos para o uso dos equipamentos de TMS disponíveis. Bobinas convencionais não conseguem promover a estimulação de regiões profundas como é o caso do vmPFC e do vIPFC. Bobinas com novas geometrias têm sido estudadas e apresentadas com o objetivo de promoverem a estimulação de regiões cerebrais mais profundas. A limitação da eficácia das bobinas convencionais na estimulação de regiões cerebrais profundas será abordada especificamente no capítulo 4. A bobina H é capaz de produzir estimulação de regiões mais profundas. Levkovitz et al. (2009), executaram um estudo que envolveu 65 doentes (resistentes aos fármacos antidepressivos) com o objetivo de avaliar os efeitos antidepressivos e cognitivos<sup>1</sup> resultantes da utilização da bobina H. Um conjunto de 20 indivíduos saudáveis (controlo) também participou no estudo. A bobina foi posicionada sobre o córtex pré-frontal e a estimulação foi excitatória (20 Hz). Constatou-se uma melhoria significativa, de acordo com a pontuação HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*), com uma estimulação de alta frequência. A estimulação de baixa frequência não permitiu resultados satisfatórios. A taxa de remissão atingiu os 50% num dos grupos de doentes (**Figura 3.4**). A estimulação não teve um impacto negativo a nível cognitivo. Contudo o aumento do desempenho cognitivo verificado pode não ter resultado da estimulação (Levkovitz et al., 2009).



**Figura 3.4** Resultados de 4 tratamentos diferentes realizados com a bobina H. As distribuições do campo elétrico produzido por cada uma das 3 formas da bobina H (H1, H2 e H1L) foram obtidas pela realização de medições num fantoma, e são apresentadas num corte coronal. A cor vermelha indica que o campo elétrico têm um valor superior ao limiar de ativação neuronal (100 V/m). São indicadas as taxas de resposta e de remissão para cada um dos 4 grupos. As bobinas diferem em relação à estimulação lateral. As bobinas H1 e H2 estimulam o córtex pré-frontal bilateralmente. A H1 promove uma estimulação preferencial do lado esquerdo enquanto a H2 não têm nenhuma preferência lateral. A H1L desempenha uma estimulação unilateral sobre o dlPFC e o vmPFC. Adaptada de (Levkovitz et al., 2009).

<sup>1</sup> Os efeitos antidepressivos e cognitivos foram analisados com recurso a HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*) e a CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*). A HDRS consiste num questionário com uma pontuação que permite avaliar a severidade da depressão, sendo adequado a doentes em que já foi diagnosticada esta doença. Maior pontuação implica maior severidade. A CANTAB é um conjunto de testes realizados num computador que permitem avaliar rapidamente componentes cognitivos.

O último estudo descrito revela que a estimulação de regiões mais profundas é benéfica no tratamento de depressão. Contrariamente às bobinas convencionais, a bobina H possivelmente consegue estimular diretamente o córtex pré-frontal, que está interconectado ao estriado e à área tegmental ventral (**Figura 3.5**). O córtex pré-frontal não é uma das regiões mais profundas entre os possíveis novos alvos identificados para o tratamento de depressão (**Tabela 3.1**). Portanto desafios relativos à capacidade de estimulação dos equipamentos TMS permanecem por satisfazer.



**Figura 3.5** Identificação de regiões cerebrais incluídas num circuito dopaminérgico. Salienta-se a interligação entre córtex pré-frontal, área tegmental ventral e estriado. Estas regiões estão relacionadas com a sensação de recompensa (prazer, satisfação) (Levkovitz et al., 2009). Adaptada de (Arbuthnott, 2013).

O desenvolvimento de um equipamento capaz de promover uma estimulação direta mais profunda poderia ser uma ferramenta capaz de aumentar os benefícios do tratamento da depressão com recurso à técnica de TMS, pois permitiria a estimulação de regiões cerebrais alvo associadas aos sintomas da doença aqui discutida.

## 3.2 Epilepsia

A epilepsia é uma doença neurológica, sendo geralmente caracterizada por crises recorrentes. Trata-se de uma condição com várias formas que podem ser agrupadas de acordo com os tipos de crises. As crises epiléticas são qualificadas em parciais (focais) e a sua origem está associada a uma área específica do cérebro, ou em gerais quando envolvem regiões dos dois hemisférios cerebrais. Crises, em epilepsia, são definidas como manifestações clínicas transitórias que resultam de um episódio de atividade neuronal epilética. A atividade neuronal epilética corresponde a uma disfunção específica, caracterizada por uma sincronização anormal, excitação excessiva e/ou inibição inadequada de populações de células cerebrais. Os sintomas dependem da

região cerebral envolvida na descarga neuronal epilética bem como da sua intensidade (Shorvon, 2010).

A proporção entre pessoas afetadas por epilepsia na população corresponde a 6 por cada 1000. Cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo têm epilepsia (World Health Organization: media centre, epilepsy, 2012). As taxas de mortalidade são cerca de 2-3 vezes maiores em doentes com epilepsia comparativamente à restante população. Esta preeminência deve-se não só às consequências dos sintomas da doença, mas também a maiores taxas de acidentes e súbitos suicídios. A maior taxa de mortalidade entre doentes com epilepsia ocorre para os doentes com epilepsia crónica (a forma mais grave da doença) (Shorvon, 2010).

A epilepsia aumenta a excitabilidade cortical do cérebro, sendo esta uma característica comum às várias formas. O lobo temporal é o foco mais comum em epilepsia parcial, e está também associado com epilepsia parcial com crises intratáveis (Badawy, Vogrin, Lai, & Cook, 2013). Fármacos anticonvulsivos são amplamente utilizados no controlo da doença. No entanto cerca de 30% da população que sofre de epilepsia são resistentes aos fármacos (Chacón et al., 2013). Em casos de resistência aos fármacos recorre-se à cirurgia. A cirurgia para além de ser um método invasivo é muitas vezes acompanhada de efeitos adversos que podem resultar em danos neuronais (Yadollahpour, Firoozabadi, & Mirnajafizade, 2013). As crises podem persistir mesmo após a remoção cirúrgica do foco epilético (Badawy, Vogrin, Lai, & Cook, 2013). Esta abordagem tem associado um risco de desencadear perturbações psiquiátricas, tais como ansiedade e depressão. Estas perturbações ocorrem em cerca de 20-30% dos doentes submetidos a cirurgia (Shorvon, 2010).

Para além da cirurgia, os fármacos antiepiléticos também têm riscos associados. Reações de hipersensibilidade a estes fármacos podem afetar a medula óssea, fígado, pele ou outros órgãos. Para além dos efeitos secundários associados, a prescrição dos fármacos é complicada em várias condições, devido a possíveis interações com outros tipos de fármacos. Estas interações são graves no caso de algumas infeções (incluindo HIV, *human immunodeficiency virus*), psicoses, condições imunológicas, transplantes e diálise (Shorvon, 2010).

A ablação estereotáxica e a DBS foram abordagens de tratamento aplicadas em alguns doentes com epilepsia desde 1930. Os alvos destas abordagens incluem a

amígdala, vários núcleos do tálamo, os campos de Forel, a comissura anterior, o fórnix e a parte posterior da cápsula interna. Os resultados destas cirurgias não foram satisfatórios no passado. Contudo, têm surgido novo interesse por DBS devido às melhorias ocorridas a nível de instrumentação e de tecnologia de estimulação, bem como pelos casos de sucesso de DBS em doentes com Parkinson (Shorvon, 2010). Estudos pioneiros (especificamente, *double-blind*<sup>2</sup>) que analisaram a eficácia de DBS, e que envolvem um pequeno número de doentes com epilepsia severa foram reportados, sendo os principais resultados resumidos na **Tabela 3.2**. A DBS implica riscos, por exemplo, infeção e hemorragia, e ainda não é uma técnica que faça parte da rotina clínica (Shorvon, 2010).

**Tabela 3.2** Sumário dos principais resultados de estudos (*double-blind*) bem como indicação do número de doentes participantes e alvos de estimulação por DBS. Informação resumida a partir de (Shorvon, 2010).

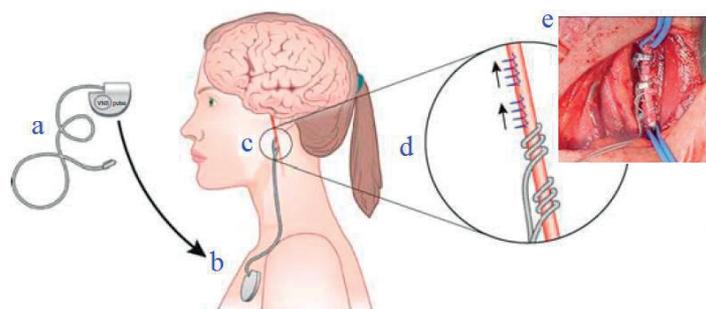
Número de doentes	Alvo da estimulação	Resultados
9	Núcleos subtalâmicos	Redução de >80% do número de crises em 6 dos 9 doentes.
5	Tálamo anterior	Redução de 54% do número de crises em todos os doentes após 15 meses.
110	Tálamo anterior	Redução de $\geq 50\%$ do número de crises (após 1 mês). Depois de 24 meses, verificaram uma redução de crises em 54% dos doentes em pelo menos 50% e 14 pacientes ficaram livres de crises em pelo menos 6 meses.

A informação apresentada na **Tabela 3.2** permite concluir que a estimulação de determinadas regiões cerebrais profundas é benéfica para os doentes com epilepsia. Porém, esta abordagem é invasiva, o que estimula a pesquisa sobre TMS, com o objetivo de se estabelecer uma ferramenta não invasiva de tratamento.

A estimulação do nervo vago (VNS, *vagal nerve stimulation*) é a forma de tratamento não farmacológica, com maior aplicação, para doentes que sofrem de epilepsia com resistência aos fármacos. A VNS foi aprovada em 1997 pela US FDA para o tratamento de casos de doentes sem resposta aos fármacos (Vanegas, 2013). Atualmente, esta técnica corresponde ao procedimento cirúrgico em epilepsia mais comum no Reino Unido. Em Junho de 2008, em todo o mundo, mais de 45 000 doentes foram sujeitos a cirurgia para aplicação de VNS (**Figura 3.6**). As principais

<sup>2</sup> Ensaio clínico realizado em seres humanos em que tanto o examinado como o examinador não sabem o que está a ser utilizado como variável, e não conhecem o que é esperado acontecer. O objetivo deste tipo de teste é evitar qualquer interferência consciente ou não sobre os resultados.

complicações do perioperatório são infecção, paralisia das pregas vocais e dos músculos faciais, dor e acumulação de fluido sobre o dispositivo implantado que exige aspiração (Shorvon, 2010). De acordo com estudos dedicados à avaliação da eficácia de VNS, esta é uma opção segura, viável e bem tolerada com pequenos efeitos colaterais e complicações, capaz de reduzir a frequência das crises (Vanegas, 2013). A VNS, tal como a DBS, têm vantagens no tratamento de epilepsia, porém trata-se também de um método invasivo. Novamente constata-se que a TMS poderá ser uma oportunidade de tratamento não invasivo.



**Figura 3.6** A VNS exige um dispositivo que realiza a estimulação elétrica, e este inclui um gerador de impulsos elétricos, representado em (a). O cirurgião implanta o gerador subcutaneamente sobre o peito (b), e os eletrodos são colocados em volta do nervo vago esquerdo (c). Os sinais desencadeados pelo dispositivo de estimulação partem do nervo vago em direção à medula (d) (George & Aston-Jones, 2010). Em (e) apresenta-se uma imagem obtida numa cirurgia para a colocação dos eletrodos (Vanegas, 2013).

A TMS é uma ferramenta promissora para investigação, diagnóstico e terapia, tal como os resultados de vários estudos têm demonstrado. A TMS poderá ser utilizada como um procedimento de diagnóstico para mapear a função cortical e medir a excitabilidade cortical (Chacón et al., 2013). O potencial da TMS como técnica de diagnóstico tem sido avaliado. Por exemplo, procura-se conhecer a capacidade de ppTMS (*paired-pulse* TMS) como forma de avaliação da inibição ou facilitação intracortical, para a determinação da razão inibição/excitação em doentes com epilepsia. Assim, esta prática poderia ser utilizada para controlar a gravidade da doença ou para medir o efeito terapêutico de certa intervenção antiepilética. A supressão patológica da inibição intracortical detetada por ppTMS é uma característica comum encontrada em doentes com epilepsia, o que poderá refletir a gravidade da doença. (Rotenberg, 2013).

A característica mais favorável da TMS (especificamente de rTMS) como ferramenta terapêutica corresponde à diminuição da frequência de crises. Reduzir a excitabilidade é o objetivo comum de terapias antiepiléticas. A razão que motiva a

utilização da TMS como ferramenta terapêutica deve-se à soma dos efeitos de cada impulso ou de uma sequência de impulsos com aplicações repetidas, conduzindo a efeitos que permanecem após as sessões de estimulação. A duração dos efeitos antiepiléticos é claramente importante para a viabilidade do uso de TMS em terapia. Foi já demonstrado que a estimulação elétrica (com baixa frequência, 1 Hz) é capaz de prevenir descargas epileptiformes interictais e outros eventos característicos de epilepsia. O efeito da estimulação depende da intensidade, da frequência e da distância às fatias de hipocampo e do córtex (estudos em ratos). Os efeitos permanecem depois da estimulação e dependem de recetores NMDA (*N-Methyl-D-aspartic acid*). Esta relação indica que protocolos de LTD (*long-term depression*) têm propriedades antiepiléticas e, conseqüentemente, a aplicação de rTMS (com baixa frequência) em doentes com epilepsia é promissora (Chacón et al., 2013).

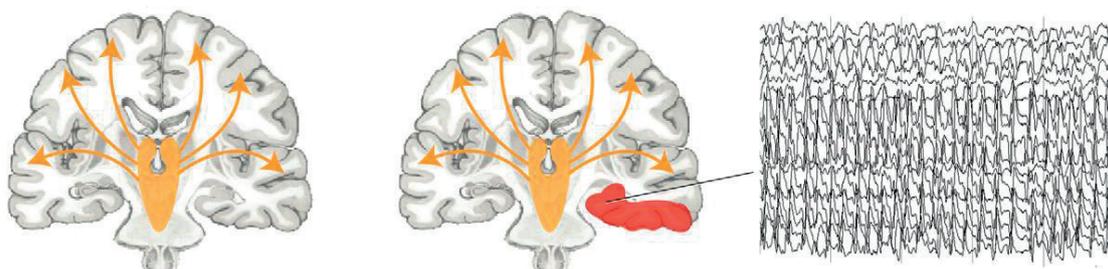
Um outro efeito de rTMS apresentado em alguns estudos ocorre sobre a expressão do neuropeptídeo Y (NPY) e sobre a apoptose de neurónios do hipocampo em ratos (nos quais foi induzido um estado epilético através de uma substância, a pilocarpina). Constatou-se que a TMS (com baixa frequência) atenua a lesão neuronal no hipocampo, e que desempenha um papel importante na resistência à progressão da depressão. Também constataram um aumento do número de células no hipocampo cujo teste para a presença do NPY foi positivo, o que indica uma relação muito próxima entre o NPY e a epilepsia (Chacón et al., 2013).

Os resultados de estudos em animais (ratos) suportam a aplicação de rTMS (de baixa frequência) no tratamento da epilepsia não tratável com fármacos.

Para uma compreensão sobre o efeito da estimulação rTMS sobre a frequência de crises em doentes com epilepsia através do uso de bobinas convencionais, apresenta-se a **Tabela 3.3** com os dados e resultados resumidos dos estudos que estão descritos em seguida.

Kinoshita et al. (2005), realizou um estudo que incluiu doentes com epilepsia intratável, e após as sessões de estimulação, constatou-se que a frequência de crises destes doentes foi reduzida em 19,1% (Kinoshita, Ikeda, Begum, Yamamoto, Hitomi, & Shibasaki, 2005). A origem das crises dos doentes que participaram ocorre em áreas corticais e no lobo temporal mesial (localização indicada na **Figura 3.7**). Em geral, os doentes apresentavam 2 crises por semana (durante um período de 6 meses antes do estudo), e utilizavam a dose máxima de fármacos recomendada. Os doentes não eram

indicados para cirurgia de acordo com aconselhamento clínico, portanto não existindo total eficácia pela ação dos fármacos a qualidade de vida doentes estava comprometida. Após as sessões de estimulação a taxa de redução da frequência de crises para todos os tipos, para crises parciais<sup>3</sup> complexas e simples foi igual a 19,1%, 35,9% e 7,4%, respectivamente. Parece existir tendência para maior eficácia da técnica abordada para crises parciais complexas. A estimulação realizada foi suficientemente eficaz para suprimir a dispersão da crise, mas não foi suficiente para anular a atividade no foco epilético (Kinoshita, Ikeda, Begum, Yamamoto, Hitomi, & Shibasaki, 2005). Este acontecimento pode ser explicado pela ausência de estimulação profunda.



**Figura 3.7** Em condições normais, o tronco cerebral e o diencefalo ativam sistemas que interagem com o córtex cerebral e mantém a consciência normal (A). Crises parciais simples com foco no lobo temporal mesial, direito ou esquerdo(B), se não permanecerem confinadas conduzem à origem de crises parciais complexas responsáveis pela perda de consciência. A EEG intracraniana mostra a rápida atividade no lobo temporal. Adaptada de (Blumenfeld, 2012).

Santiago-Rodríguez et al. (2008), avaliaram o número de crises epiléticas antes, durante e após rTMS, sendo os dados obtidos indicados na **Tabela 3.3** (Santiago-Rodríguez, Cárdenas-Morales, Harmony, Fernánandez-Bouzas, Porrás-Kattz, & Hernández, 2008). Antes do início da estimulação a frequência de crises correspondia a 2,25 por semana (em média). Durante o período de estimulação ocorreu uma redução de 71% sobre a frequência de crises e, após 8 semanas a este período, a redução era equivalente a 50%. Além disso, constataram também a diminuição da duração das crises.

Sun et al. (2012), também avaliaram a variação da frequência de crises antes e após estimulação rTMS (Sun et al., 2012). Os dados sobre os grupos e parâmetros de estimulação são apresentados na **Tabela 3.3**. Em relação à primeira semana após tratamento, a redução da frequência de crises no grupo A foi 80,6% maior do que no grupo B devido à maior intensidade de estimulação. Esta diferença manteve-se estável nas 7 semanas seguintes (final do estudo). A redução da frequência de crises nos grupos

<sup>3</sup> As crises parciais podem ser divididas em simples e complexas (ambas têm um foco epilético associado). As crises parciais complexas são caracterizadas pela perda de consciência, têm origem num foco mas depois a atividade epilética ocorre em outras regiões cerebrais (dispersão) (Shorvon, 2010).

A e B, após 7 semanas do final do tratamento com rTMS, foi de 79,8% e 2,3%, respetivamente (Sun et al, 2012). A intensidade de estimulação é claramente um parâmetro importante no protocolo de estimulação. Analisando a **Tabela 3.3**, constatamos que tanto no grupo A como no grupo B maioritariamente o foco epilético encontra-se nos lobos parietal e frontal. Todos os doentes que participaram no estudo tinham um único foco epilético. Os doentes cujo foco se localizava nos lobos mais superficiais manifestaram uma maior redução sobre a frequência de crises. Neste caso a localização anatómica superficial do foco epilético possibilitou a estimulação direta (Sun et al., 2012).

**Tabela 3.3** Estudos realizados sobre a aplicação de rTMS (baixa frequência) no tratamento de epilepsia não tratável. MT: *Motor Threshold*.

Autores (ano)	Número de doentes   Forma de epilepsia (etiologia subjacente)	Frequência   Intensidade   Descrição da estimulação	Bobina	Frequência de crises	Efeitos adversos
Kinoshita et al. (2005)	7   Focal (frontal=5, parietal=1, hamartoma hipotalâmico)	0,9 Hz   90% MT   2 sequências/dia, 5 dias/semana, 2 semanas	Circular	Diminuiu	Não
Santiago-Rodríguez et al. (2008)	12   Focal (neocórtex)	0,5 Hz   110% MT   900 impulsos /dia, 2 semanas	Em forma de 8	Diminuiu	Dor de cabeça (n= 1, após 1 sessão)
Sun et al. (2012)	31 (Grupo A)   Focal (frontal=11, parietal=15, neocórtex=2, temporal=1, occipital=2)	0,5 Hz   90% MT   500 impulsos/sessão, 3 sessões/dia, intervalo de 600s, 2 semanas	Em forma de 8	Diminuiu	Dor de cabeça (n=2); Zumbido (n=2)
	29 (Grupo B)   Focal (frontal=10, parietal=11, neocórtex=1, temporal=2, occipital=5)	0,5 Hz   20% MT   500 impulsos/sessão, 3 sessões/dia, intervalo de 600s, 2 semanas		Diminuiu Nota: A redução não foi muito significativa	Não

Foram indicadas as regiões cerebrais que quando estimuladas permitem que doentes com epilepsia resistentes a fármacos beneficiem da redução da frequência de crises. A estimulação pode ser elétrica ou magnética, sendo respetivamente uma abordagem invasiva (DBS e VNS) e não-invasiva. Foram também referidos estudos, que limitados à utilização dos equipamentos de TMS disponíveis, avaliaram o potencial desta técnica em diagnóstico e terapia no campo de epilepsia.

As regiões cerebrais indicadas localizam-se a uma profundidade cerebral, que não é alcançada pela estimulação direta através dos equipamentos de TMS utilizados nos estudos clínicos. Possivelmente, estudos clínicos desempenhados com a utilização de equipamentos TMS capazes de promoverem uma estimulação mais profunda,

permitiriam esclarecer muitas dúvidas existentes sobre a aplicabilidade de TMS como ferramenta terapêutica.

Um estudo analisou o efeito de rTMS com baixa frequência sobre a frequência de crises, no qual participaram 24 doentes, e neste concluiu-se que ocorreu uma maior redução sobre os doentes com foco epilético no neocórtex do que no lobo temporal. Estruturas do lobo temporal provavelmente estão muito profundas sob a superfície do couro cabeludo para que a estimulação seja eficaz (Theodore & Fisher, 2004). Portanto, existe urgência sobre o desenvolvimento de um equipamento de TMS com capacidade de estimulação profunda, bem como de testes clínicos para averiguar se a bioindução profunda permite obter melhores resultados no tratamento de epilepsia.

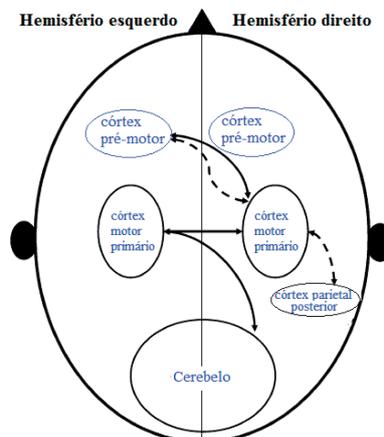
### 3.3 Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença severa e debilitante e, geralmente, têm uma progressão crónica (Cross, 2012). Trata-se de uma síndrome heterogénea caracterizada por sintomas negativos e positivos (por exemplo, alucinações e delírios) (Poulet, Haesebaert, Saoud, Suaud-Chagny, & Brunelin, 2010). As alucinações podem envolver todos os sentidos, embora as mais comuns sejam as auditivas e visuais, e estão presentes em 50-70% dos doentes com esquizofrenia. Os sintomas negativos incluem perda de expressões emocionais, dificuldade em sustentar e compreender uma conversa fluente (alogia), perda da capacidade de sentir prazer (anedonia) e a incapacidade de focar e esforçar-se por um objetivo (Bersani et al., 2013). A doença afeta cerca de 7 em cada 1000 pessoas, principalmente na faixa etária de 15-35 anos (World Health Organization-mental health, 2014).

Os fármacos utilizados no tratamento desta doença seguem a hipótese de dopamina. De acordo com esta hipótese a doença está relacionada com a excessiva atividade do circuito dopaminérgico (representado pela **Figura 3.5**) (Jucaite & Nyberg, 2012). Estes fármacos têm propriedades antipsicóticas bem definidas e compreendidas e, por isso, têm um elevado impacto no tratamento de esquizofrenia. No entanto, os fármacos não têm ação sobre todos os sintomas da doença, e nem todos os pacientes respondem a este tratamento (Cross, 2012). Mesmo com um tratamento farmacológico adequado, cerca de 25% dos doentes sofrem de sintomas positivos e/ou negativos refratários, que resultam em incapacidade funcional e no aumento do número e da

duração de hospitalizações. As alucinações auditivas estão relacionadas com a hiperatividade do córtex temporoparietal esquerdo. Os sintomas negativos estão associados com a hipoatividade do córtex pré-frontal, e a eficácia dos fármacos sobre estes é geralmente parcial (Poulet, Haesebaert, Saoud, Suaud-Chagny, & Brunelin, 2010). São necessárias novas abordagens de tratamento que devem ter em consideração os défices cognitivos, sintomas negativos, sintomas positivos e a baixa resposta à terapia com fármacos (Cross, 2012). Os fármacos apresentam maior eficácia em tratar os sintomas positivos do que os sintomas negativos, mas não têm efeitos benéficos sobre a função cognitiva dos doentes. O desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para melhorar a função cognitiva é urgente. Um dos defeitos cognitivos ocorre sobre a memória de trabalho e a área cerebral envolvida nesta tarefa é o dlPFC (Barr et al., 2013).

A etiologia da esquizofrenia é ainda desconhecida. Vários estudos identificaram a presença de anormalidades na conectividade entre diferentes regiões cerebrais, especificamente nas conexões identificadas na **Figura 3.8**. Existe uma disfunção dos circuitos dopaminérgico, GABAérgico e glutamatérgico (Schmitt, Hasan, Gruber, & Falkai, 2011). Devido à presença destas disfunções ocorre menor efeito LTP conduzindo à redução do número de sinapses e, portanto à redução de plasticidade e, consequentemente, de conectividade.



**Figura 3.8** Representação esquemática das conectividades entre diferentes áreas corticais afetadas em doentes com esquizofrenia. As linhas contínuas indicam conectividade inibitória, e as linhas descontínuas representam conectividade facilitatória. Adaptada de (Schmitt, Hasan, Gruber, & Falkai, 2011).

Existem estudos que demonstraram a diminuição do volume de matéria cinzenta em diferentes regiões cerebrais em doentes com esquizofrenia. Estas regiões incluem o lobo temporal medial (especialmente no hipocampo), córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior, córtex parietal e temporal superior bem como o tálamo. Foi também

demonstrada a redução das membranas de mielina e diminuição do volume de matéria branca no córtex temporal e pré-frontal esquerdo. Ambos os resultados apoiam a hipótese da perda de conectividade estrutural e funcional (Schmitt, Hasan, Gruber, & Falkai, 2011).

Ritmos corticais e as oscilações neuronais podem ser conhecidos através de EEG (eletroencefalograma) e MEG (magnetoencefalografia). Em doentes com esquizofrenia e com recurso a EEG deteta-se o aumento e a diminuição das atividades das diferentes bandas. Constata-se o aumento em  $\delta$  (delta) e/ou  $\theta$  (teta), diminuição em  $\alpha$  (alfa) ou o aumento em  $\beta$  (beta). Um padrão comum das alterações das oscilações cerebrais em doentes com esquizofrenia consiste na redução de amplitude e a alteração de fase de sincronização em todas as bandas de frequência, especialmente nas bandas  $\beta$  e  $\gamma$  (gama), durante o processamento sensorial e atividades cognitivas (Schmitt, Hasan, Gruber, & Falkai, 2011).

No período de 1999 a 2009 alguns estudos avaliaram a eficácia do tratamento de sintomas de esquizofrenia com recurso a rTMS. Aplicaram a rTMS de alta frequência (10-20 Hz) para tratamento dos sintomas negativos e rTMS de baixa frequência (1 Hz) para terapia das alucinações auditivas. Utilizaram diferentes parâmetros de estimulação (número de impulsos, número de sessões, duração do tratamento) mas o mesmo alvo para cada um dos tipos de sintomas padrão referidos. Maioritariamente obtiveram resultados positivos para a utilização de rTMS no tratamento tanto de sintomas negativos como de alucinações auditivas. A investigação foi mais exaustiva sobre o uso de rTMS no tratamento de alucinações auditivas do que no tratamento de sintomas negativos (Poulet, Haesebaert, Saoud, Suaud-Chagny, & Brunelin, 2010). Os estudos, realizados no período supramencionado, concluíram que a rTMS tem claramente potencial clínico no tratamento das alucinações auditivas, mas a duração do efeito não é substancialmente prolongada, especificamente 8,5 semanas em média (Poulet, Haesebaert, Saoud, Suaud-Chagny, & Brunelin, 2010). No entanto existe um caso pontual em o que o efeito foi prolongado e eficaz, uma vez que o tratamento permitiu o desaparecimento das alucinações auditivas (dados complementares indicados na **Tabela 3.4**). O doente era totalmente resistente aos fármacos e as alucinações eram muito frequentes, e a rTMS foi o primeiro tratamento que o ajudou (Poulet, Brunelin, Kallel, D'Amato, & Saoud, 2008).

Os protocolos de tratamento usados nos vários estudos foi diferente. Por exemplo, num desses estudos as sessões de tratamento foram feitas com intervalos variáveis ao invés

de um valor fixo como utilizado na maioria dos estudos. Numa primeira fase realizaram uma sessão semanal durante 6 meses, numa segunda fase, uma sessão a cada duas semanas durante 3 meses e, por fim, numa terceira e última fase, uma sessão por mês durante três meses. Esta estratégia permitiu manter o efeito ao longo de 8 meses após o final do tratamento (Poulet, Haesebaert, Saoud, Suaud-Chagny, & Brunelin, 2010). Portanto são necessários mais estudos para otimizar estratégias de tratamento com aplicação de rTMS.

Embora os resultados sejam menos sólidos relativamente à utilização de rTMS no tratamento de sintomas negativos, os estudos demonstram um efeito benéfico. A frequência de estimulação que permitiu melhores resultados corresponde a 10 Hz. O ritmo  $\alpha$  está inversamente correlacionado com a severidade da sintomatologia negativa. Alguns estudos sugerem que para maior eficácia do tratamento com rTMS é necessário ajustar a frequência de estimulação a cada doente de acordo com o seu ritmo  $\alpha$ . Um outro estudo avaliou o efeito de iTBS (*intermittent theta burst stimulation*) ao invés de rTMS, e essa estimulação permitiu benefícios sobre os sintomas negativos da doença durante 6 meses (Poulet, Haesebaert, Saoud, Suaud-Chagny, & Brunelin, 2010). Para além dos parâmetros de estimulação, também é necessário avaliar qual a variável da técnica de TMS mais eficaz no tratamento dos sintomas de esquizofrenia.

Barr et al. (2013), realizaram um estudo (*double-blind* e com um grupo control) com o objetivo de avaliar o efeito de rTMS sobre a função cognitiva, especificamente, a memória de trabalho (Barr et al., 2013). Concluíram que a estimulação rTMS bilateral do dlPFC melhorou significativamente o desempenho da memória de trabalho dos doentes que receberam tratamento real em comparação com o grupo cujo tratamento foi apenas simulado. A aplicação de rTMS melhorou o desempenho da memória de trabalho, possivelmente através da modulação das oscilações  $\gamma$  evocadas no dlPFC. Esta melhoria pode também ter sido devida à estimulação repetida dos neurónios do dlPFC, resultando no reforço da plasticidade da via neural afetada (efeito LTP). São ainda necessários estudos que avaliem como a rTMS alcança os efeitos terapêuticos. A potencialidade de a rTMS repor e melhorar o desempenho da memória de trabalho é extremamente importante. A memória de trabalho está associada a várias tarefas cognitivas, incluindo a compreensão da linguagem, a aprendizagem e o raciocínio, e esta está comprometida nos doentes com esquizofrenia (Barr et al., 2013).

A estimulação do córtex pré-frontal conduz a resultados moderados, possivelmente devido à limitada estimulação profunda (Levkovitz, Rabany, Harel, &

Zangen, 2011). Através de técnicas de neuroimagem funcional foram definidas as áreas cerebrais onde ocorre alterações de atividade durante alucinações auditivas em doentes com esquizofrenia. As alucinações auditivas são caracterizadas por uma hiperatividade de áreas cerebrais incluídas nos lobos temporal, frontal e parietal, e não apenas no córtex temporoparietal esquerdo. Os estudos que relacionaram a anatomia e as alucinações auditivas constataram a presença de um estado de hiperatividade, especificamente, das seguintes áreas: córtex anterior cingulado, área de Broca, amígdala, giro temporal superior (ambos hemisférios), giro frontal (central esquerdo) e o córtex parietal inferior. Torna-se então admissível, que os processos patofisiológicos nestas áreas poderiam ser bloqueados através da estimulação TMS profunda (Bersani et al., 2013).

**Tabela 3.4** Principais dados descritivos e resultados dos estudos executados com o objetivo de avaliar a eficácia da aplicação da técnica de TMS no tratamento dos sintomas de esquizofrenia. AHRS: *Auditory Hallucination Rating Scale*. SAPS: *Scale for the Assessment of Positive Symptoms*.

Autores (ano)	Número de doentes   Tipo de estudo	Frequência   Intensidade   Descrição da estimulação	Alvo(s)	Sintoma(s) alvo	Principais resultados
Poulet et al. (2008)	1 ( <i>case-report</i> )	1 Hz   100% MT   1000 impulsos, 2 sessões/dia, 5 dias ( <b>Fase 1</b> ) + 2 (sessões/dia)/mês, 6 meses ( <b>Fase 2</b> ) Nota: 6 meses após a fase 1 o doente sofreu recaída e foi necessário a fase 2	Córtex temporoparietal	Alucinações auditivas	<b>Fase 1:</b> Redução de 35% sobre AHRS e de 30% sobre SAPS <b>Fase 2:</b> Redução de 80% sobre AHRS e de 58% sobre SAPS Depois de um ano do tratamento os sintomas desapareceram.
Barr et al. (2013)	27 ( <i>double-blind</i> )	20 Hz   90% MT   30 impulsos/sequência, 25 sequências (30 segundos de intervalo), 1 sessão/dia, intervalo de 2 dias, duração de 4 semanas	Córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo	Défices cognitivos	Melhorias significativas no grupo com tratamento real relativamente ao grupo cujo tratamento foi simulado.

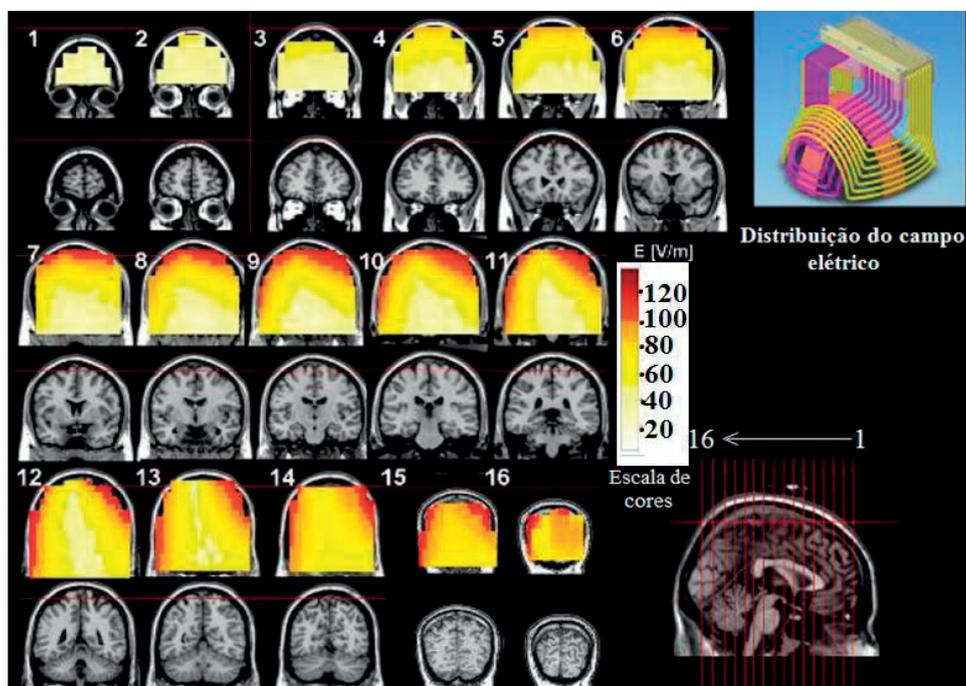
Foram apresentados os resultados de estudos que utilizaram equipamentos TMS *standard* para avaliar a eficácia desta técnica no tratamento de sintomas de esquizofrenia (resumidos na **Tabela 3.4**). Em seguida são apresentados os resultados de estudos que utilizaram um equipamento capaz de produzir uma estimulação mais profunda relativamente ao equipamento *standard* (**Tabela 3.5**). A bobina H (*Brainsway*) foi aprovada para ser comercializada na União Europeia para o tratamento de esquizofrenia (Brainsway, 2010).

Levkovitz et al. (2011), conduziram um estudo para avaliar a eficiência da estimulação TMS profunda no tratamento de sintomas negativos e de défices cognitivos (Levkovitz, Rabany, Harel, & Zangen, 2011). Foram também realizados dois estudos para avaliar a eficácia da estimulação TMS profunda no tratamento de alucinações auditivas (Rosenberg, Roth, Kotler, Zangen, & Dannon, 2011) (Rosenberg, Gersner, Klein, Kotler, Zangen, & Dannon, 2012). Nos três estudos foi utilizada a bobina H. Levkovitz et al. (2011), concluíram que a estimulação de regiões pré-frontais com a bobina H pode conseguir um efeito terapêutico positivo tanto sobre os sintomas negativos como sobre os défices cognitivos quando utilizada em conjunto com fármacos antipsicóticos. Rosenberg et al. (2011), exploraram o potencial efeito de rTMS profunda de baixa frequência utilizando a bobina H sobre o córtex temporoparietal esquerdo tal como indicado na **Figura 3.9**. Constataram uma melhoria significativa nos doentes, especialmente num dos participantes para o qual as alucinações cessaram completamente. A base fisiológica do efeito benéfico de rTMS sobre as alucinações auditivas não é ainda bem compreendida. No entanto este efeito pode ser devido à redução da excitabilidade de neurónios ou a alterações de plasticidade semelhantes às que ocorrem no fenómeno LTD. Rosenberg et al. (2012) avaliaram novamente os efeitos de rTMS profunda de baixa frequência utilizando a bobina H sobre o mesmo alvo, mas neste estudo incluíram um grupo *double-blind*. Verificaram que a estimulação não permitiu um efeito estatisticamente significativo entre os grupos. No entanto estudos anteriores mostraram que rTMS é uma ferramenta eficaz como tratamento complementar de alucinações auditivas. Com a utilização da bobina H esperavam obter um efeito benéfico sobre as alucinações auditivas de maior amplitude, uma vez que, o dispositivo utilizado consegue uma estimulação mais profunda no cérebro e porque estruturas subcorticais (por exemplo, o tálamo) podem estar envolvidas na origem destes sintomas. A bobina H utilizada induz um campo efetivo a 3 cm de profundidade. Para explicar o efeito estatisticamente não significativo consideraram as seguintes hipóteses: (1) a estimulação de baixa frequência de estruturas subcorticais neutraliza o efeito de estimulação de zonas corticais, (2) o córtex temporoparietal esquerdo pode não ser a origem das alucinações auditivas nos doentes de esquizofrenia, ou (3) os parâmetros de tratamento foram inadequados/insuficientes (incluindo frequência, duração da sessão, número de sessões, total de impulsos, ou padrão de estimulação). Portanto, a necessidade de explorar outras possíveis regiões alvo para estimulação e a avaliação da capacidade de diferentes protocolos de estimulação, para se obter uma

conclusão final sobre a eficácia de rTMS sobre as alucinações auditivas ainda permanece.

**Tabela 3.5** Sumário dos dados relevantes e dos principais resultados dos estudos que analisaram a eficácia de uma estimulação profunda sobre o tratamento dos sintomas de esquizofrenia. A estimulação profunda foi executada com recurso a uma bobina H. AHRs: *Auditory Hallucinations Rating Scale*. MT: *Motor Threshold*. SAPS: *Scale for the Assessment of Positive Symptoms*.

Autores (ano)	Número de doentes	Frequência   Intensidade   Descrição da estimulação	Alvo(s)	Sintoma(s) alvo	Resultados
Levkovitz et al. (2011)	15 (10 completaram o estudo)	20 Hz   120% MT   1 sessão/dia, durante 4 semanas, total de 20 sessões	Córtex pré-frontal (estimulação bilateral)	Sintomas negativos e défices cognitivos	Efeito terapêutico positivo em ambos os sintomas.
Rosenberg et al. (2011)	8	1 Hz   110% MT   600 impulsos/sessão, 1 sessão/dia, durante 10 (5 doentes) ou 20 dias (3 doentes) úteis	Córtex tempoparietal esquerdo	Alucinações auditivas	Melhoria significativa sobre a pontuação de AHRs (redução média de 31,7%) e sobre SAPS (redução média de 16,5%).
Rosenberg et al. (2012)	18 N <sub>Real</sub> =9 (5 terminaram) N <sub>simulada</sub> =9 (5 terminaram)	1 Hz   110% MT   1 sessão/dia, durante 10 dias	Córtex tempoparietal esquerdo	Alucinações auditivas Nota: frequência de alucinações ≥ 5/dia (antes do estudo).	Diferença entre os grupos com estimulação real e simulada não foi estatisticamente significativa.



**Figura 3.9** Distribuição do campo elétrico durante a estimulação sobre o córtex tempoparietal com o uso de uma bobina H. A intensidade de estimulação corresponde a 110% do limiar motor do músculo abductor curto do polegar. As imagens foram baseadas na medida do campo elétrico com um fantoma (modelo da cabeça) preenchido com uma solução salina (com concentração fisiológica). Adaptada de (Rosenberg, Roth, Kotler, Zangen, & Dannon, 2011).

### 3.4 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa e progressiva, sendo o tipo de demência mais comum (60% a 80% dos casos) e manifesta-se pela perda de várias funções cognitivas, tais como, memória, linguagem, atenção, orientação e execução de tarefas (Boggio et al., 2011). Resulta da disfunção e morte de populações de neurónios específicas, particularmente envolvidas na memória, cognição e autorreflexão. A neuropatologia da DA é caracterizada pela formação de agregados proteicos intra- e extracelulares. Formam-se placas neuríticas devido à deposição extracelular da proteína  $\beta$ -amilóide fibrilar, e também tranças neurofibrilares como consequência da deposição intracelular da proteína tau. A doença inclui formas esporádicas e familiares. Cerca de 95% dos casos tratam-se de formas esporádicas e para estas o detalhe da patogénese é ainda pouco conhecido. Sabe-se que a presença de certos alelos do gene ApoE (*apolipoprotein E*) indica um maior risco de desenvolvimento da forma esporádica da DA. Evidências genéticas indicam que a herança de mutações em vários genes resultam nas formas familiares, e estas ocorrem nos genes de APP (*amyloid precursor protein*) e nos genes de PS1 e PS2 (*preselins 1 e 2*). Na DA múltiplos circuitos de neurotransmissores e redes neuronais são afetadas. Os circuitos lesados incluem o prosencéfalo basal (incluído no sistema colinérgico), neurónios monoamina no tronco cerebral, hipocampo, córtex entorrinal (localizado no lobo temporal medial), córtex límbico e neocórtex (Wong, Savonenko, Tong, & Price, 2012). Estudos sobre a patogénese e os sintomas da DA apoiam que ocorre disfunção das sinapses devido à presença de oligómeros de  $\beta$ -amilóide bem como uma plasticidade neuronal anormal. Estes agregados proteicos diminuem a neurotransmissão glutamatérgica e, por isso, contribuem para a diminuição da plasticidade sináptica impedindo a LTP e aumentando a LTD. A plasticidade neuronal está comprometida na DA desde estágios iniciais da doença. A neurotransmissão colinérgica é também diminuída desde estágios iniciais do desenvolvimento da doença, sendo devido a esta evidência o uso de inibidores da enzima acetilcolinesterase bem como de outros fármacos semelhantes cujo objetivo é aumentar os níveis de acetilcolina no cérebro (Trebastoni et al., 2012). Atualmente a maioria das terapias farmacológicas tem como objetivo aumentar os níveis do neurotransmissor acetilcolina, no entanto os fármacos disponíveis têm um efeito pouco significativo, e além disso têm associados efeitos

adversos e não são capazes de induzir alterações na plasticidade cerebral (Boggio et al., 2011).

No ano de 2010 foi estimado o valor de 35,5 milhões de doentes com demência em todo o mundo e com uma previsão de que este valor irá aumentar para 65,7 milhões e 115,4 milhões em 2030 e 2050, respetivamente (Boggio et al., 2011).

Nos últimos 15 anos, aproximadamente, a TMS constitui uma ferramenta de estudo da patofisiologia da DA. Alguns dos estudos que recorreram a esta técnica têm demonstrado claramente a existência de hiperexcitabilidade cortical e a ocorrência da reorganização cortical, principalmente, em estágios iniciais da DA. Sugere-se que a hiperexcitabilidade cortical surge como um mecanismo compensatório para a execução de movimentos voluntários mesmo com a deterioração das áreas corticais. A técnica de rTMS foi já reconhecida como uma solução para a reabilitação cognitiva. Alguns estudos demonstram a capacidade de rTMS de melhorar o desempenho dos doentes na tarefa de nomeação, na linguagem e na memória em diferentes estágios da doença (Guerra et al., 2011). Em seguida são descritos e analisados alguns exemplos desses estudos, que utilizaram equipamento de TMS *standard*.

Um estudo de Cotelli et al. (2008), avaliou o efeito da aplicação de rTMS de alta frequência sobre o dlPFC (**Figura 3.1**) em relação ao desempenho da tarefa de nomeação (Cotelli, Manenti, Cappa, Zanetti, & Miniussi, 2008). O grupo de estudo incluiu 24 doentes com diferentes graus de declínio cognitivo e a estimulação foi realizada com o uso da bobina em forma de 8. O tratamento foi realizado durante a tarefa de nomeação de objetos e de ações representadas por figuras que tinham de ser interpretadas pelos doentes. Os resultados indicam que a rTMS permitiu que o desempenho de nomeação melhorasse não só em doentes em estágios iniciais da doença bem como em estágios avançados. A nomeação de objetos teve maior sucesso do que a nomeação de ações. O desempenho da nomeação para o grupo controlo (com estimulação *sham*) foi muito limitado. O aumento do desempenho na tarefa de nomeação pode ser devido à ativação de áreas corticais que recrutam outras regiões para compensar o declínio funcional, sendo também ativadas. Portanto, os efeitos locais de rTMS podem influenciar a atividade de regiões cerebrais distantes do local de estimulação (Cotelli, Manenti, Cappa, Zanetti, & Miniussi, 2008).

Bentwich et al. (2011), estudaram o efeito da combinação de rTMS de alta frequência e treino cognitivo, em 8 doentes que receberam 5 sessões semanais durante 6

semanas consecutivas, seguidas de 2 sessões semanais durante 3 meses (Bentwich et al., 2011). Antes do início do tratamento foram identificadas as regiões cerebrais afectadas em cada um dos doentes através de imagens obtidas com ressonância magnética. Todas as regiões identificadas correspondem às áreas de Broca e Wernicke (funções associadas à linguagem), ao dIPFC esquerdo e direito (julgamento, execução de tarefas e memória) e ao córtex somatossensorial parietal esquerdo e direito (orientação espacial). A estimulação foi realizada com a bobina em forma de 8. O tratamento com treino cognitivo tem menores efeitos do que o tratamento com fármacos. No entanto a combinação dos dois tratamentos mostrou ser uma modalidade de tratamento da DA efetiva e segura, possivelmente tão benéfica como o tratamento com inibidores da enzima colinesterase (Bentwich et al., 2011).

No estudo de Mohamed et al. (2012), foram explorados os efeitos da estimulação bilateral do dIPFC com baixa e alta frequências sobre a função cognitiva na DA (Mohamed, Darwish, Khedr, El Serogy, & Ali, 2012). Participaram 45 doentes que foram divididos em três grupos de acordo com a estimulação realizada. O grupo sujeito a rTMS de alta frequência melhorou significativamente mais do que o grupo sujeito a rTMS de baixa frequência, e melhorou ainda em maior medida do que o grupo *sham*. Os doentes foram acompanhados durante três meses após o tratamento e verificou-se que os resultados permaneceram durante este período. As melhorias foram substanciais para doentes com DA moderada, mas os doentes com demência severa não responderam ao tratamento. Para além das melhorias a nível cognitivo ocorreram também efeitos benéficos sobre a depressão, que possivelmente estão relacionadas com o aumento da libertação de dopamina. A depressão é comum na DA afectando cerca de 40% dos doentes. Circuitos envolvendo conexões entre o córtex pré-frontal e os gânglios basais são importantes em várias funções cognitivas e, por isso, as variações da concentração da dopamina podem ser relevantes para os efeitos observados na DA (Mohamed, Darwish, Khedr, El Serogy, & Ali, 2012). Os resultados dos estudos descritos encontram-se resumidos na **Tabela 3.6**.

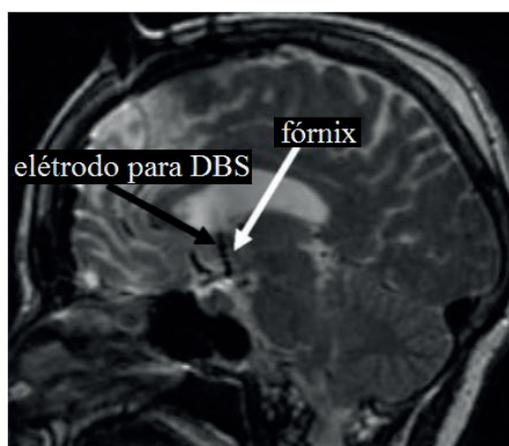
A acumulação de agregados proteicos da proteína  $\beta$ -amilóide é uma das características da patogénese da DA. Uma injeção sobre o hipocampo em ratos da proteína  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub> origina a formação de placas e, portanto permite criar modelos animais para a doença. A presença das placas origina défices de memória. Os níveis de neurotrofinas, especificamente de BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) e NGF

(*nerve growth factor*), estão diminuídos tanto em ratos que constituem modelos animais da DA como em doentes com a DA. A injeção com neurotrofinas exógenas no hipocampo em modelos animais descritos reverte significativamente os défices de memória. Contudo, a aplicação clínica desta possibilidade de terapia é limitada, pois as neurotrofinas exógenas não conseguem atravessar a barreira hematoencefálica. Existindo evidências de que a rTMS contribui para a regulação dos níveis de neurotrofinas endógenas em ratos, Tan et al. (2013), exploraram o efeito de rTMS de baixa frequência em modelos animais da DA (Tan, Liu, Chen, Zheng, Tong, & Tian, 2013). Para este estudo utilizaram uma bobina circular (9 cm de diâmetro). Os resultados deste estudo indicam que rTMS de baixa frequência aumenta os níveis de neurotrofinas. Estas regulam a expressão de recetores NMDA para manter LTP e impedem a deterioração da memória devida à toxicidade de  $\beta$ -amilóide<sub>1-42</sub>. O estudo indica que a rTMS de baixa frequência tem potencial para constituir um novo modelo terapêutico para impedir a perda de memória na DA. A estimulação foi realizada com recurso a uma bobina convencional, que possivelmente foi capaz de estimular não só o córtex mas também regiões subcorticais (incluindo o hipocampo) devido ao pequeno tamanho/volume do cérebro dos ratos. As bobinas convencionais não conseguem em humanos estimular o hipocampo. Portanto, seria importante o uso de rTMS capaz de estimular regiões profundas, tal como o hipocampo, para existir eficácia no tratamento de doentes com a DA (Tan, Liu, Chen, Zheng, Tong, & Tian, 2013).

**Tabela 3.6** Resumo dos estudos desempenhados com o uso da bobina em forma de 8 para aplicação de rTMS com o objetivo de melhorar as funções cognitivas em doentes afetados pela doença de Alzheimer. MT: *motor threshold*. dlPFC: *dorsolateral prefrontal cortex*. pSAC: *parietal somatosensory association cortex*. ADAS-COG: *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive*. CGIC: *Clinical Global Impression of Change*. MMSE: *Mini-Mental State Examination*. IDLA: *Instrumental Daily Living Activity*. GDS: *Geriatric Depression Scale*.

Autores (ano)	Número de doentes	Frequência, intensidade	Alvo(s)	Função cognitiva
Cotelli et al. (2008)	24	20 Hz, 90% MT, (+ sham)	dlPFC (esquerdo e direito)	Melhoria na capacidade de nomeação de ações e de objetos.
Bentwich et al. (2011)	8	10 Hz, 90-100% MT	Áreas de Broca e Wernicke, dlPFC (esquerdo e direito), pSAC (esquerdo e direito)	Melhores valores das escalas ADAS-COG e CGIC.
Mohamed et al. (2012)	15 (baixa frequência)	1 Hz, 100% MT 20 Hz, 90% MT (+ sham)	dlPFC (esquerdo e direito)	Valores mais favoráveis nas escalas MMSE, IDLA, GDS.
	15 (alta frequência)			
	15 (sham)			

A perda de memória bem como a diminuição de outras funções cognitivas ocorrem de forma progressiva na DA. Técnicas de imagiologia permitiram identificar a topografia das áreas cerebrais disfuncionais, que sofrem tanto alterações morfológicas como volumétricas. As áreas identificadas cuja disfunção resulta na perda de memória são o córtex entorrinal e o hipocampo. O fórnix é uma estrutura importante na função de memória e está associado ao hipocampo e ao lobo temporal medial (Laxton et al., 2010). Vários estudos analisaram os efeitos da aplicação de DBS como hipótese terapêutica na DA. Nestes estudos consideraram-se os seguintes alvos em humanos: fórnix, córtex entorrinal, núcleo basal Meynert (NBM) e o hipocampo (Hescham, Lim, Jahanshahi, Blokland, & Temel, 2013). Laxton et al. (2010), realizaram um estudo clínico com a participação de 6 doentes com a DA em fase moderada, e avaliaram o efeito do tratamento de DBS (Laxton et al., 2010). Foram colocados elétrodos no fórnix/hipocampo (**Figura 3.10**) para a sua estimulação através de DBS durante 12 meses. Constataram possíveis melhorias e/ou redução da taxa de declínio cognitivo aos 6 e 12 meses de estimulação em alguns doentes. Verificaram também a reversão precoce e substancial da utilização de glicose que está geralmente diminuída nos doentes com a DA nos lobos temporal e parietal, que foi mantida após 12 meses de estimulação contínua.



**Figura 3.10** Indicação da localização dos elétrodos para aplicação de DBS numa imagem que corresponde ao corte sagital obtida por ressonância magnética. A seta preta indica a posição de um elétrodo e a seta branca indica o fórnix. Adaptada de (Laxton et al., 2010).

Estudos clínicos e experimentais com animais têm mostrado que a aplicação de DBS em diferentes alvos pode melhorar funções de memória por diferentes mecanismos de ação. A libertação de NGF, a neurogénese no giro dentado do hipocampo e o aumento da libertação de acetilcolina são exemplos dos possíveis mecanismos envolvidos nos

efeitos da DBS. No entanto ainda é prematuro concluir que a DBS pode ser utilizada no tratamento da DA (Hescham, Lim, Jahanshahi, Blokland, & Temel, 2013).

Várias regiões cerebrais são afetadas quando a DA está presente. Algumas destas regiões estão localizadas profundamente no cérebro. Foram apresentados alguns estudos que exploraram a aplicação de rTMS como estratégia terapêutica na DA (**Tabela 3.6**), mas nestes foram utilizados equipamentos de TMS convencionais que não permitem uma estimulação direta das regiões profundas. Tan et al. (2013), consideram que a estimulação de regiões profundas em humanos poderia constituir uma hipótese de tratamento eficaz na DA devido à potencial ação sobre a regulação da libertação de neurotrofinas endógenas (Tan, Liu, Chen, Zheng, Tong, & Tian, 2013).

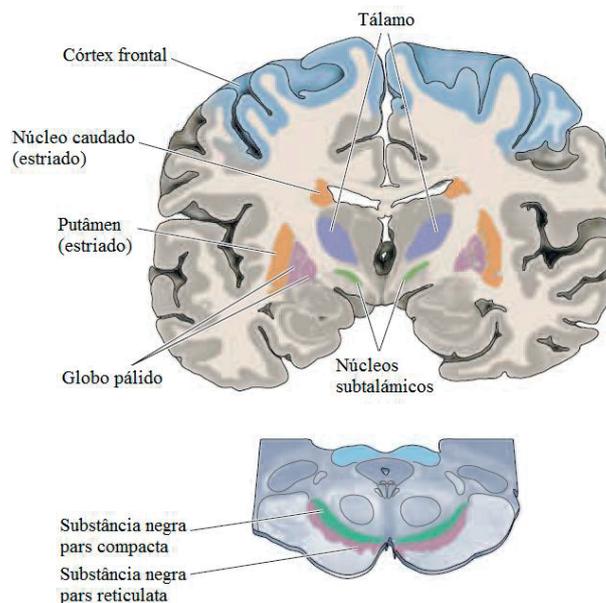
No período de 2013 a 2016 decorre um estudo cujo objetivo é estimular regiões profundas com recurso à técnica de rTMS e averiguar detalhadamente os efeitos sobre a DA. Este estudo ocorre sob a supervisão do Dr. Abraham Zangen, sendo o primeiro estudo a realizar a avaliação clínica da técnica como uma forma eficaz para o tratamento dos sintomas a nível cognitivo na DA (BrightFocus Foundation, 2014). A bobina H recebeu aprovação CE (*Conformité Européene*) para a sua aplicação no tratamento da DA permitindo a sua comercialização e distribuição na União Europeia (Brainsway, 2013).

### 3.5 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa e está associada aos gânglios basais (**Figura 3.11**), sendo caracterizada patologicamente pela presença de corpos e neurites de Lewy em neurónios dopaminérgicos na substância negra *pars compacta* (SNc) (**Figura 3.11**). Contudo, resultados de autópsias revelaram que os corpos e neurites de *Lewy* estão também presentes noutras regiões, tais como o bulbo olfativo e estruturas do tronco cerebral (Wichman & DeLong, 2012). A doença manifesta-se através de movimentos anormais incluindo movimentos lentos (bradicinesia), dificuldade em iniciar um movimento (acinesia), tremor (mesmo em repouso), rigidez muscular e postura incorreta. Este conjunto de defeitos associados ao movimento são designados por "parkinsonismo" (Wichman & DeLong, 2012). Em 90% dos casos da DP ocorre também disfunção da capacidade motora associada à fala

(Murdoch, Ng, & Barwood, 2012). Verificam-se também dificuldades acentuadas na capacidade de escrita manual (Randhawa, Farley, & Boyd, 2013). As disfunções motoras surgem como consequência da perda de neurónios que libertam dopamina na SNc que apresenta projeções para o estriado (García, Armony, Soto, Trejo, Alegría, & Colín, 2011).

Estudos animais e de neuroimagem em humanos sugerem que a perda de neurónios na SNc conduz à diminuição da concentração de dopamina no estriado, sendo o "parkinsonismo" clinicamente detetável quando ocorre uma diminuição da dopamina no estriado superior a 70% (que corresponde à perda de 50% dos neurónios na SNc) (Wichman & DeLong, 2012). Os problemas associados às funções motoras devem-se à hiperatividade nos núcleos subtalâmicos bem como no globo pálido (**Figura 3.11**) que consequentemente afeta a atividade de outras estruturas dos gânglios basais (García, Armony, Soto, Trejo, Alegría, & Colín, 2011).



**Figura 3.11** Representação do corte coronal do cérebro humano e identificação das principais estruturas dos gânglios da base (núcleo caudado, putâmen, globo pálido, núcleos subtalâmicos e substância negra) bem como do tálamo e do córtex frontal. Adaptada de (Purves et al., 2004).

Para além dos sintomas já mencionados, surgem também sintomas e sinais não motores, tais como, depressão, apatia, disfunções ao nível do sistema nervoso autónomo, declínio cognitivo e distúrbios do sono (Wichman & DeLong, 2012).

Os tratamentos aplicados na DP são sintomáticos e tem ação apenas sobre os sintomas a nível motor. Estes não alteram a progressão da doença e não representam uma cura (Wichman & DeLong, 2012). Os principais fármacos utilizados são a levedopa e agonistas de recetores dopaminérgicos, que embora inicialmente consigam ter ação sobre os sintomas a nível motor apresentam uma eficácia que diminui com a progressão da doença. Da diminuição da sua eficácia resulta a necessidade de aumentar as doses, que podem dar origem a efeitos adversos (García, Armony, Soto, Trejo, Alegría, & Colín, 2011).

Devido às capacidades limitadas dos tratamentos farmacológicos disponíveis ocorreu o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, tal como a DBS (García, Armony, Soto, Trejo, Alegría, & Colín, 2011). Para além da DBS, a palidotomia (remoção de uma pequena parte do globo pálido) constitui uma alternativa, embora pouco utilizada. A estimulação elétrica de alta frequência dos núcleos subtalâmicos ou globo pálido permite reverter o "parkinsonismo" de forma semelhante à palidotomia (Wichman & DeLong, 2012). Acresce ainda que o tálamo é também considerado como alvo para a DBS. A estimulação de qualquer um dos três alvos referidos não permite controlar todos os sintomas da doença (Limousin & Martinez-Torres, 2008). Por exemplo, marcha e os distúrbios a nível de postura não são controlados pela aplicação de DBS. Além disso, a acinesia e a rigidez têm sido associada com os padrões e sincronização da atividade do córtex motor (García, Armony, Soto, Trejo, Alegría, & Colín, 2011). Os principais riscos da cirurgia para a colocação dos elétrodos (e para qualquer um dos alvos) são hemorragia intracraniana, infeção, crises bem como alguns problemas relacionados com o *hardware* (Limousin & Martinez-Torres, 2008).

Para um maior esclarecimento das potencialidades de rTMS como tratamento dos sintomas da DA em seguida são apresentados e descritos alguns exemplos de estudos que abordaram este tópico. As principais características destes estudos encontram-se sintetizadas na **Tabela 3.7**.

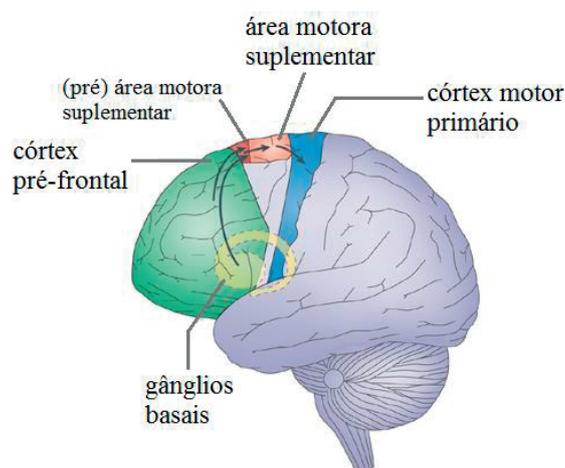
Num estudo *double-blind*, García et al. (2011), investigaram os efeitos de rTMS sobre os sintomas motores que caracterizam a DP (García, Armony, Soto, Trejo, Alegría, & Colín, 2011). Dois grupos de doentes com a DP receberam 15 sessões de tratamento com rTMS de alta frequência com recurso a uma bobina em forma de 8 sobre o córtex motor e sobre o lobo occipital. Realizaram a aquisição de imagens de fMRI antes e depois do tratamento, e para complementar o estudo participaram também

10 indivíduos saudáveis. A terapia descrita permitiu obter melhorias significativas sobre a bradicinesia e as imagens adquiridas revelaram diferentes padrões no córtex pré-frontal quando os doentes desempenhavam uma tarefa motora. Concluíram que a melhoria sobre a bradicinesia estava associada ao núcleo caudado, pois a hipoatividade desta região estava associada aos defeitos motores característicos. A técnica de rTMS provoca indiretamente alterações na atividade do núcleo caudado, através da sua ação sobre outras regiões cerebrais tal como a área motora suplementar (**Figura 3.12**). Verificaram também o aumento da conectividade entre o córtex pré-frontal e a área motora suplementar enquanto os doentes realizaram uma tarefa motora determinada. Em doentes com a DP a área motora suplementar apresenta hiperatividade, mas após o tratamento rTMS (e tal como ocorre com o uso de DBS sobre os núcleos subtalâmicos) a sua atividade diminuiu. Portanto, rTMS aumentou a eficiência da área motora suplementar durante a execução de tarefas motoras complexas através da redução da sua atividade e aumentando a sua conectividade com outras regiões (García, Armony, Soto, Trejo, Alegría, & Colín, 2011).

Murdoch et al. (2012), e Randhawa et al. (2013), também avaliaram os efeitos conseguidos com rTMS em sintomas manifestados por doentes com a DP, mas em relação às capacidades da fala e da escrita manual, respetivamente (Murdoch, Ng, & Barwood, 2012; Randhawa, Farley, & Boyd, 2013). Murdoch et al. (2012), concluíram que o uso de rTMS de alta frequência constitui uma ferramenta útil para o tratamento de disfunções articulatórias. O grupo *sham*, ao contrário do grupo sujeito a estimulação real, não apresentou alterações significativas até ao final dos 12 meses de estudo. Para o grupo com estimulação real ocorreu melhoria ao nível da percentagem de palavras inteligíveis, índice de eficiência de comunicação e velocidade e distância do movimento da língua (Murdoch, Ng, & Barwood, 2012). Randhawa et al. (2013), constataram que a rTMS contribui de forma benéfica para melhorar a capacidade de escrita manual. Os resultados deste estudo sugerem que os efeitos conseguidos com a rTMS devem-se à estimulação da área motora suplementar. Consequentemente ocorre a alteração da excitabilidade entre gânglios basais, área motora suplementar e córtex motor primário, sendo esta interação representada na **Figura 3.12** (Randhawa, Farley, & Boyd, 2013).

**Tabela 3.7** Resumo das principais características de estudos que exploraram os efeitos de rTMS em diferentes sintomas com recurso a um bobina em forma de 8. MT: *Motor Threshold*.

Autores (ano)	Número de doentes	Características de estimulação	Alvo(s)	Principais resultados
García et al. (2011)	10 (grupo A)	rTMS (25 Hz), 100 impulsos/sessão, 80% MT, 15 sessões no total	Córtex motor	Melhoria sobre a bradicinesia. Melhoria significativa dos sintomas motores para o grupo A, mas não para o grupo B.
	7 (grupo B)	rTMS (10 Hz), 1000 impulsos/sessão, 50% MT, 15 sessões no total	Lobo occipital	
Murdoch et al. (2011)	20 (10 em cada grupo, estimulação real e sham)	rTMS (5 Hz), 3000 impulsos/sessão, 10 sessões no total	Córtex motor esquerdo	Melhor produção de discurso e melhor função articulatória.
Randhawa et al. (2013)	10	rTMS (5 Hz), impulsos/sessão, sessões no total	Área motora suplementar	Capacidade de escrita aumentada.

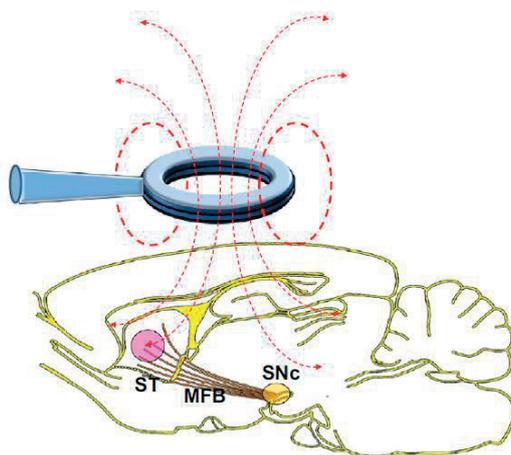


**Figura 3.12** Representação de diferentes áreas cerebrais e respetiva interação associada ao movimento voluntário. Adaptada de (Haggard, 2008).

O potencial de uma estimulação direta profunda e não invasiva no tratamento dos sintomas da DP foi já identificado. Spagnolo et al. (2013), exploraram a hipótese da aplicação de rTMS com a bobina H como tratamento dos sintomas motores na DP, sendo os alvos o córtex motor primário e o córtex pré-frontal (Spagnolo et al., 2013). Neste estudo participaram 27 doentes que receberam 12 sessões de tratamento com rTMS (10 Hz) durante 4 semanas. Durante o estudo os doentes não apresentaram efeitos adversos e o valor associado à UPDRS III (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale III*) melhorou significativamente após o tratamento, sendo que ocorreu uma redução de 10,8 pontos em média. Todos os doentes, exceto 5, alcançaram o limiar de 5 pontos sendo esta alteração considerada clinicamente relevante na UPDRS III. Pela primeira vez foi obtido um efeito discinético com a aplicação de rTMS excitatória na ausência de fármacos. A explicação é especulativa, mas pensa-se que pode ser devida à maior largura e profundidade do campo de ação da bobina H, possivelmente tendo um efeito

potenciador maior sobre a libertação de dopamina do que as bobinas convencionais (Spagnolo et al., 2013). A bobina H desenvolvida pela *Brainsway* foi aprovada para o tratamento da DP, sendo possível então a sua comercialização e distribuição na União Europeia pela marcação CE (Brainsway, 2011).

A rTMS tem sido descrita como uma técnica com potencial no tratamento dos sintomas que caracterizam a DP. No entanto, os mecanismos clínicos subjacentes aos seus efeitos ainda permanecem por esclarecer. Lee et al. (2013), procuraram perceber quais são esses mecanismos relativamente à DP e, para isso, utilizaram um modelo animal para a doença em análise (Lee et al., 2013). Utilizou-se ratos *Sprague-Dawley* com a DP. A estimulação foi realizada com recurso a uma bobina circular (**Figura 3.13**). As sessões de estimulação excitatória (20 Hz) foram diárias e tinham uma duração de 4 semanas.



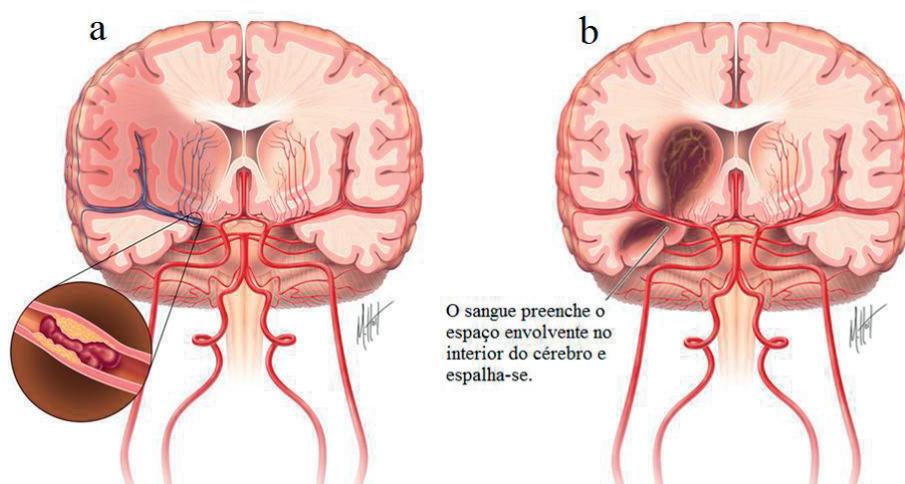
**Figura 3.13** Esquema do tratamento rTMS aplicado sobre o cérebro do rato (tratado para constituir um modelo animal da DP). ST: estriado. MFB: feixe medial do prosencéfalo. SNc: substância negra *pars compacta*. Adaptada de (Lee et al., 2013).

Para clarificar qual o efeito de proteção da rTMS sobre os neurónios na SNc bem como o mecanismo terapêutico em todo o cérebro após o tratamento, analisaram a função motora, o número de neurónios dopaminérgicos, as fibras nervosas localizadas entre a SNc e o estriado, e ainda a expressão de fatores neurotróficos/crescimento. O tratamento com rTMS permitiu o aumento da capacidade motora bem como preservou a sobrevivência de neurónios que libertam dopamina através da ação de fatores neurotróficos/crescimento. A análise histológica mostrou que o grupo tratado com rTMS apresentou não só maior número de fibras entre a SNc e o estriado, como também um maior número de neurónios dopaminérgicos na SNc, relativamente ao grupo não tratado. Portanto, com estes resultados concluiu-se que, a rTMS teve um efeito de

proteção sobre a sobrevivência de neurónios dopaminérgicos e terminais nervosos de dopamina. O estudo confirmou também que ocorre um aumento de fatores neurotróficos/crescimento no cérebro do grupo tratado com rTMS após as 4 semanas de tratamento. Assim, concluiu-se que a rTMS promove alterações das vias de sinalização, e ainda sobre a biossíntese de novas moléculas, que permanecem no tecido mesmo após o período de estimulação terminar (Lee et al., 2013).

### 3.6 Acidente vascular cerebral

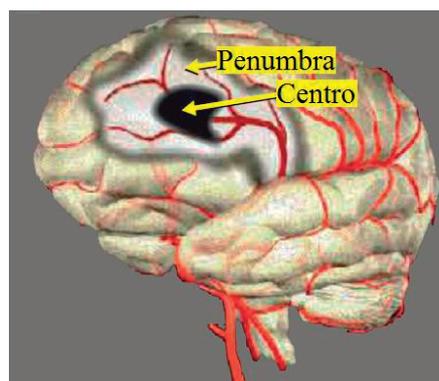
De acordo com a organização mundial de saúde 15 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem um AVC em cada ano. O AVC constitui a segunda causa de morte para pessoas com idade igual ou superior a 60 anos (Belayev, Lu, & Bazan, 2012). Um AVC caracteriza-se por uma interrupção do fornecimento de sangue aos tecidos cerebrais. O bloqueio de artérias e a rutura de um vaso sanguíneo resultam em AVC (**Figura 3.14**), sendo designado AVC isquémico e AVC hemorrágico, respetivamente (The Internet Stroke Center, 2014).



**Figura 3.14** Representação de dois casos distintos de AVC. (a) AVC isquémico devido ao bloqueio de uma artéria. Consequentemente, ocorre privação de oxigênio e nutrientes resultando em morte celular. (b) AVC hemorrágico como consequência da rutura de um vaso sanguíneo resulta na entrada de sangue no cérebro e compressão do cérebro devido ao aumento de fluido. Adaptada de (**The Internet Stroke Center, 2014**).

Para a maioria dos casos ocorre AVC isquémico que pode resultar de diferentes processos (por exemplo, embolia, trombo, agregado de plaquetas). A região irrigada pela artéria antes do bloqueio designa-se de centro isquémico e a região envolvente de penumbra (**Figura 3.15**). Os danos provocados pelo AVC são irreversíveis no centro

isquémico onde ocorre necrose, mas na região de penumbra os danos podem ser reversíveis. Portanto, a isquêmica provoca disfunções na penumbra, mas não suficientemente severas para resultar num dano irreversível. O primeiro objetivo do tratamento de um AVC isquémico é evitar a perda das células da penumbra o mais breve possível. Para esta ação utiliza-se um fármaco trombolítico, TPA (*tissue plasminogen activator*), que dissolve o bloqueio. Contudo, apenas 8% dos doentes que sofreram AVC isquémico podem receber este tratamento, e atualmente é o único tratamento eficaz aprovado (Belayev, Lu, & Bazan, 2012).



**Figura 3.15** Desenho esquemático do cérebro humano após AVC isquémico devido ao bloqueio da artéria cerebral média. Adaptada de (Belayev, Lu, & Bazan, 2012).

Várias funções são perdidas ou diminuídas após um AVC. A capacidade motora controlada pelo hemisfério onde ocorreu a lesão é diminuída após AVC (Takeuchi & Izumi, 2012). A recuperação da função motora é sempre incompleta. Após seis meses do AVC, cerca de dois terços dos sobreviventes são incapazes de realizar as suas tarefas diárias normalmente, e apenas alguns doentes são capazes de retomar os seus empregos (Sandrini & Cohen, 2013). A capacidade de caminhar é perdida em cerca de 80% dos doentes após AVC (Chieffo et al., 2014). A recuperação motora após AVC está relacionada com a plasticidade neuronal, que consiste na capacidade do tecido cerebral desenvolver novas interconexões entre os neurónios, adquirir novas funções e compensar a perda. A indução de reorganização através da plasticidade neuronal inclui a modulação da ativação dos neurónios que constituem as redes neuronais associadas à função motora (Takeuchi & Izumi, 2012). Técnicas de estimulação cerebral não invasivas tem sido reconhecidas como intervenções promissoras para o tratamento de défices motores após AVC (Chieffo et al., 2014). Estas têm sido estudadas como ferramentas capazes de modular a excitabilidade cortical dos hemisférios afetado e não afetado, predominantemente com o objetivo de corrigir o desequilíbrio das interações inter-hemisféricas (Sandrini & Cohen, 2013).

A afasia é uma consequência frequente de um AVC sobre o hemisfério com função dominante sobre a linguagem, ao qual está associada alta mortalidade e reduzida recuperação funcional global. De acordo com a hipótese clássica o hemisfério direito desempenha um papel importante sobre a recuperação na afasia, sendo esta teoria apoiada por estudos de imagem que mostram que a linguagem é recuperada quando regiões do hemisfério direito são recrutadas (compensam a perda). Contudo existem estudos que contrapõem esta hipótese. Enquanto existe um consenso geral de que o recrutamento de regiões do hemisfério esquerdo lesionado pode melhorar a capacidade de linguagem, o papel do hemisfério direito permanece controverso. De acordo com estudos de imagem o aumento da atividade do hemisfério direito nem sempre está associado com a recuperação da linguagem. Além disso, estudos recentes têm sugerido que o recrutamento de regiões do hemisfério direito pode representar mudanças de plasticidade ineficazes e associadas a uma má adaptação (Chieffo et al., 2013). Desde 2005 estudos revelam que a rTMS permite melhorar a capacidade de linguagem em doentes após AVC (Naeser et al., 2012).

Em seguida são apresentados alguns exemplos de estudos que analisaram a potencialidade de rTMS no tratamento das disfunções motoras e da afasia em doentes após AVC. Para a estimulação utilizaram a bobina circular, a bobina em forma de 8 (equipamentos de estimulação convencional), bem como a bobina H cuja estimulação alcança regiões mais profundas e maior área. As características destes estudos são resumidas na **Tabela 3.8**.

Málly et al. (2008), estudaram os efeitos do tratamento com rTMS em doentes com lesão hemisférica grave resultante de um AVC à 10 anos, e cuja paresia associada não tinha sofrido alterações nos últimos 5 anos (Málly & Dinya, 2008). Os melhores resultados, em termos de aumento da capacidade de movimento do membro parético e de diminuição da espasticidade, foram obtidos com a estimulação do hemisfério ipsilateral. Mesmo após 10 anos foi possível induzir o movimento das extremidades paréticas (Málly & Dinya, 2008).

Naeser et al. (2012), avaliaram os efeitos da aplicação de rTMS sobre o hemisfério direito (sem lesão) em doentes que sofreram AVC, conduzindo a lesão do hemisfério esquerdo e provocando afasia (Naeser et al., 2012). Verificaram que 10 sessões de rTMS sobre o hemisfério direito (especificamente sobre a região mais

favorável para cada doente) permitiu aumentar a capacidade de nomeação de figuras. Estes avanços permaneceram entre 2 meses e 2 anos. Quando o tratamento com rTMS é combinado com terapia da fala ocorre uma melhoria adicional (Naeser et al., 2012).

**Tabela 3.8** Resumo dos estudos analisados. Indicação do número de doentes que participaram, do equipamento utilizado, características da estimulação, alvos cerebrais bem como os principais resultados. MT: *Motor Threshold*. ↓: diminuição. S: significativo. ↑: aumento. NS: não significativo.

Autores (ano)	Número de doentes	Equipamento	Características de estimulação	Hemisfério/área estimulado(a)	Principais resultados
Málly & Dinya (2008)	64 (Grupos A, B, C, D)	Bobina circular	1 Hz, 30% de 2,3 T, 100 estímulos/sessão, 2 sessões/dia durante 1 semana	(A) Ambos	↓ espasticidade Movimento não alterado.
				(B) Ipsilateral (caminho motor intacto)	↓ espasticidade (S) ↑ Movimento (S)
				(C) Contra lateral à paresia	↓ espasticidade ↑ Movimento (S)
				(D) Lado ipsilateral de paresia	↓ espasticidade (NS) Movimento não alterado.
Naeser et al. (2012)	2	Bobina em forma de 8	1 Hz, 90% MT, 1200 impulsos/sessão, 1 sessão/dia durante 2 semanas (5 dias de cada)	Direito (sem lesão) com a região específica determinada para cada doente.	↑ capacidade de nomeação (maior com terapia da fala em simultâneo)
Chieffo et al. (2013)	5	Bobina H	10 Hz (excitatória) e 800 impulsos/sessão ou 1 Hz (inibitória) e 800 impulsos/sessão, 100% MT, 3 sessões	Área de Broca homóloga (hemisfério direito).	↑ capacidade de nomeação
Chieffo et al. (2014)	10	Bobina H	20 Hz, 90% MT, 1500 impulsos/sessão, 11 sessões para cada um de dois ciclos de estimulação (real e sham) separados de 4 semanas	Área motora de ambos os hemisférios cerebrais.	Melhor função motora dos membros inferiores (mesmo após 1 mês de tratamento).

Chieffo et al. (2013), estudaram a potencialidade de rTMS, através de uma bobina H, no tratamento de afasia em doentes após AVC (Chieffo et al., 2013). Compararam o efeito excitatório, inibitório e sham com a aplicação de rTMS sobre o giro frontal inferior direito (inclui a área homóloga de Broca) em doentes com afasia crónica. Apenas a estimulação excitatória obteve uma melhoria significativa sobre a capacidade de nomeação. O uso da bobina H permitiu uma estimulação ampla e não seletiva das áreas homólogas associadas à linguagem e, portanto, teve ação sobre um maior número de redes neuronais envolvidas na tarefa de nomeação. De acordo com os autores é possível que a bobina H permita induzir facilitação de redes neuronais intra- e

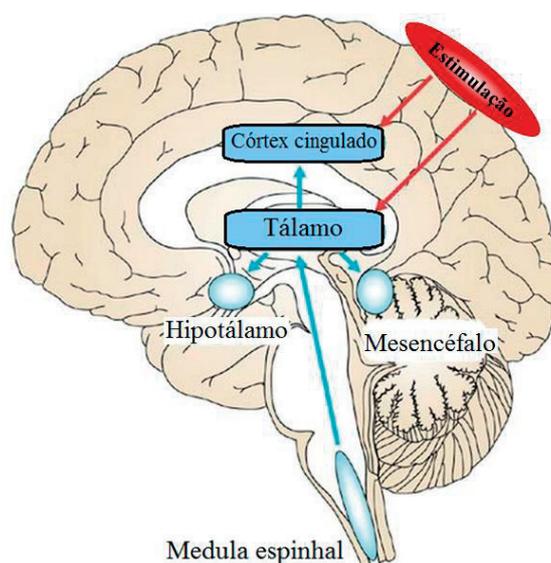
inter-hemisféricas associadas à linguagem através da ativação de axónios do córtex bem como de tratos de substância branca subcorticais (Chieffo et al., 2013). Um outro estudo executado por Chieffo et al. (2014), avaliou a potencialidade de rTMS em relação a disfunções motoras manifestadas por doentes após AVC (Chieffo et al., 2014). Neste estudo participaram 10 doentes sem capacidade total de caminhar, que sofreram AVC, e cujo local de lesão é subcortical. A estimulação sobre a área motora cortical de ambos os hemisférios cerebrais foi realizada com a utilização da bobina H. A hiperexcitabilidade e o aumento da inibição inter-hemisférica após AVC e lesão em um só hemisfério tem sido demonstrada por vários estudos. Contudo, na fase crónica após AVC a competição inter-hemisférica é menos pronunciada do que na fase aguda, e é ainda observado que a assimetria de ativação também diminui com o tempo após o AVC. De acordo com os resultados obtidos concluiu-se que a estimulação profunda (3 a 5 cm utilizando a bobina H) de alta frequência tem uma ação efetiva em melhorar a função motora do membro inferior parético (Chieffo et al., 2014).

### **3.7 Dor**

A dor pode ser nociceptiva, inflamatória ou de natureza neuropática. Lesões do sistema nervoso não resultam apenas na perda sensorial, mas também em dor crónica. A lesão ou doença envolvendo o sistema nervoso somatosensorial conduz ao desenvolvimento de dor crónica, designada de dor neuropática (Inquimbert & Scholz, 2012). A dor crónica é um problema comum. Cerca de 19% da população adulta da Europa sofre com dor crónica com uma intensidade de moderada a grave. Trata-se de uma patologia heterogénea devido às várias possibilidades de origem (O'Connell, Wand, Marston, Spencer, & DeSouza, 2010). A sua origem pode resultar da lesão de um nervo periférico, de distúrbios metabólicos tal como diabetes mellitus, da exposição a químicos neurotóxicos ou drogas, de infeções tal como HIV, de tumores bem como de síndromes tal como fibromialgia (Inquimbert & Scholz, 2012; O'Connell, Wand, Marston, Spencer, & DeSouza, 2010). Lesões neuronais iniciam mudanças moleculares e celulares complexas que conduzem ao aumento da atividade de neurónios sensoriais primários, e aumenta a transmissão de sinais sensoriais na medula espinhal (Inquimbert & Scholz, 2012).

A aplicação da estimulação cerebral em condições patológicas de dor tem sido analisada, maioritariamente sobre fibromialgia, dor crónica após AVC e síndrome

complexa de dor regional (O’Connell, Wand, Marston, Spencer, & DeSouza, 2010). O tratamento de distúrbios associados com a dor através de estimulação cortical foi feito pela primeira vez por uma abordagem invasiva, nomeadamente, com a implantação de eletrodos. Foi comprovado que este tratamento conseguiu aliviar a dor mesmo em doentes cujos tratamentos com fármacos não tiveram sucesso. A DBS também já mostrou ser capaz de aliviar a dor, mas a necessidade de cirurgia para implantar os eletrodos limitou o seu uso para este fim. A técnica de rTMS é uma alternativa de tratamento não invasiva e vários estudos têm confirmado o seu valor no tratamento da dor (Treister, Lang, Klein, & Oaklander, 2013) (Lefaucheur, 2013). A aplicação de rTMS e os possíveis alvos estimulados encontram-se esquematizados na **Figura 3.16**.



**Figura 3.16** Representação das estruturas cerebrais associadas com a dor crônica. A modulação do córtex motor primário através da aplicação de rTMS com alta frequência aumenta a excitabilidade e, conseqüentemente, poderá modular a rede neuronal associada à dor, portanto aliviando a dor crônica. Adaptada de (Fregni & Pascual-Leone, 2007).

A dor neuropática é uma das doenças mais prevalentes e debilitantes, mas a farmacoterapia é pouco específica e a resposta aos fármacos disponíveis é imprevisível. A neuromodulação apresenta-se como uma alternativa promissora ou pelo menos um adjuvante, pois é mais específica para induzir analgesia e sem os riscos associados à farmacoterapia (Plow, Pascual-Leone, & Machado, 2012). A fibromialgia é caracterizada por dor generalizada em todo o corpo e sensibilidade muscular, geralmente acompanhada por distúrbios de sono, fadiga e depressão. Esta patologia é uma das síndromes de dor crônica mais difícil de tratar. A sua etiologia é muito pouco compreendida, contudo vários estudos têm apoiado que ocorrem alterações funcionais, estruturais, eletrofisiológicas e neuro químicas do sistema nervoso central. Destaca-se

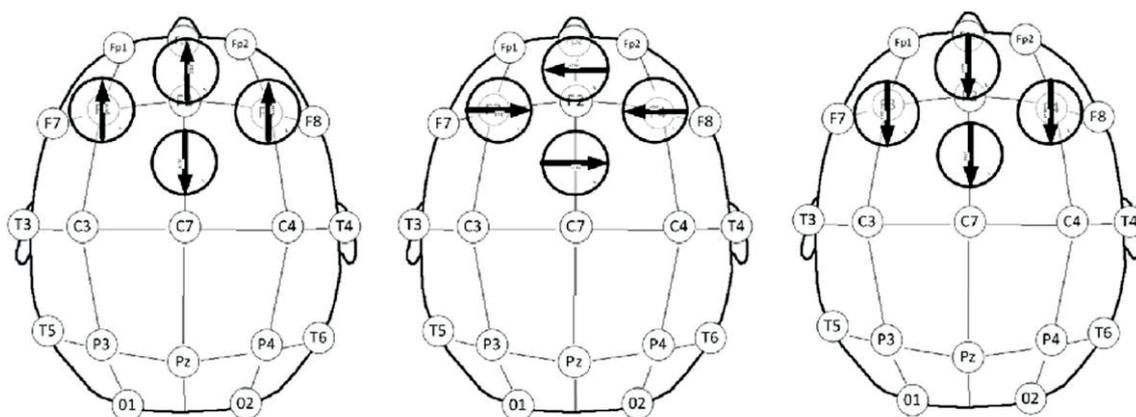
portanto a disfunção do sistema nervoso central na fibromialgia (Mhalla et al., 2011). A neuropatia diabética pode manifestar-se como uma polineuropatia difusa, neuropatia focal ou neuropatia multifocal. Os tipos de células que podem ser afetadas na neuropatia diabética incluem células endoteliais, células de Schwann e neurónios incluindo os seus axónios (Soliveu & Papko, 2012).

A rTMS é descrita como uma técnica promissora para o tratamento da dor aguda e crónica através da alteração da atividade de áreas corticais envolvidas na sensação de dor. A convencional bobina circular apenas permite induzir efeitos sobre estruturas corticais à superfície (Tzabazis, Aparici, Rowbotham, Schneider, Etkin, & Yeomans, 2013; Onesti et al., 2013). Efeitos sobre regiões cerebrais profundas poderiam proporcionar maior eficácia (Tzabazis, Aparici, Rowbotham, Schneider, Etkin, & Yeomans, 2013). As estruturas cerebrais associadas à dor estão localizadas em regiões profundas, tal como, podemos constatar através da **Figura 3.16**. As bobinas em forma de 8 e a H induzem um campo efetivo a uma profundidade de cerca de 1 e 3 cm abaixo do crânio (Onesti et al., 2013). A bobina H desenvolvida pela companhia *Brainsway* recebeu aprovação CE para a sua aplicação no tratamento na dor neuropática crónica (Brainsway, 2012).

Como referido, vários estudos investigaram a aplicação de rTMS sobre o tratamento de dor. Os parâmetros da aplicação de rTMS variam significativamente entre estudos incluindo o local de estimulação, os parâmetros de estimulação e o número de sessões. Maioritariamente os estudos que avaliam rTMS sobre o tratamento da dor têm como alvo de estimulação o córtex motor primário (**Figura 3.12**). No entanto, alguns desses estudos investigaram também a estimulação da área motora suplementar, a área pré-motora, córtex pré-frontal (**Figura 3.12**) e do córtex somatosensorial primário. A estimulação foi realizada sobre ambos os hemisférios esquerdo e direito, mas em alguns casos analisou-se também a estimulação do córtex oposto ao lado de dor dominante (O'Connell, Wand, Marston, Spencer, & DeSouza, 2010). Em seguida são analisados alguns estudos que analisaram o potencial de rTMS no tratamento da dor crónica e serão identificados os alvos de estimulação, os parâmetros de estimulação bem como os seus principais resultados.

Num estudo de Tzabazis et al. (2013), foi avaliada a eficácia da aplicação de rTMS através de uma configuração formada por 4 bobinas (**Figura 3.17**) em 16 doentes

com fibromialgia (Tzabazis, Aparici, Rowbotham, Schneider, Etkin, & Yeomans, 2013). A configuração proposta tinha como alvo específico o córtex cingulado anterior dorsal, porque a sua função é importante na percepção da dor. Além disso esta região cerebral tem também sido associado à dor aguda e crónica. Estudos de imagem mostram que esta área encontra-se diminuída em doentes com fibromialgia. Os doentes foram sujeitos a 20 sessões de tratamento durante 4 semanas e os efeitos foram avaliados através de escalas padrão de dor. O MT (*motor threshold*) foi determinado para cada doente através da estimulação do córtex motor com recurso a TMS. O nível de potência mínimo que resultou no movimento do polegar oposto ao hemisfério estimulado determinou o valor de MT, e a potência máxima seleccionada foi de 110% MT. Constatou-se, que o tratamento resultou na inibição significativa da dor, sendo exigida a estimulação excitatória com uma frequência de 10 Hz. O efeito de diminuição da dor foi mantido durante 4 semanas após a última sessão (Tzabazis, Aparici, Rowbotham, Schneider, Etkin, & Yeomans, 2013).

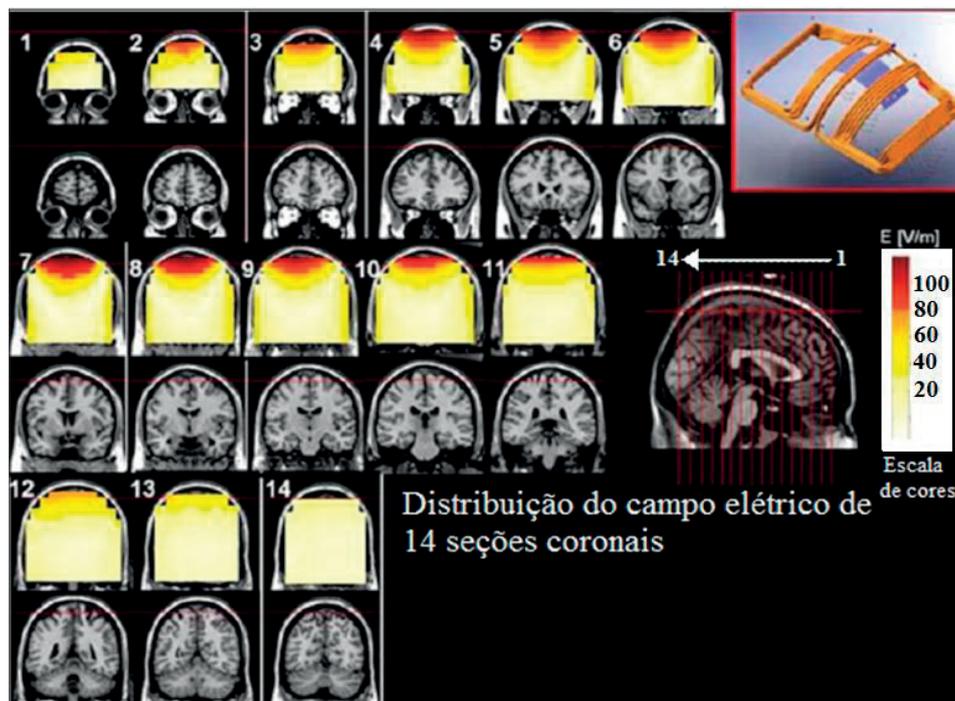


**Figura 3.17** As três configurações analisadas no estudo realizado por Tzabazis et al. (2013), com o objetivo de avaliar a sua eficácia na diminuição da dor crónica em doentes com fibromialgia (Tzabazis, Aparici, Rowbotham, Schneider, Etkin, & Yeomans, 2013).

Onesti et al. (2013), avaliaram a eficácia da bobina H no tratamento de doentes com neuropatia diabética resistentes aos tratamentos convencionais com fármacos, e com uma pontuação na escala de VAS<sup>4</sup> (*Visual Analogue Scale*) superior a 40 (Onesti et al., 2013). A estimulação foi aplicada sobre o córtex motor associado ao controlo do movimento dos membros inferiores (uma área com localização profunda). Os 23 doentes que completaram o estudo receberam 10 sessões de estimulação real ou de

<sup>4</sup> VAS (*Visual Analogue Scale*) trata-se de uma escala que mede a intensidade da dor, sendo muito utilizada na investigação clínica. A pontuação vai de 0 a 100 e corresponde a "ausência de dor" e a "pior dor possível", respetivamente.

estimulação *sham* de acordo com o grupo a que pertenciam. As sessões de estimulação real utilizaram uma frequência excitatória (20 Hz) e 100% MT. Após o tratamento com estimulação real os valores de VAS diminuíram significativamente. Contudo com a estimulação *sham* não foram obtidas variações relevantes. As alterações referidas desapareceram após 3 semanas do final do tratamento. A distribuição do campo elétrico obtido com a bobina H para 14 seções coronais são apresentadas na **Figura 3.18**. O potencial interesse da bobina H sobre as bobinas convencionais não é devido apenas à possibilidade de estimulação de estruturas cerebrais profundas. Este interesse deve-se também à estimulação de uma maior área cerebral bem como de outros circuitos neuronais para além dos que são recrutados através da estimulação com a bobina em forma de 8 (Onesti et al., 2013).



**Figura 3.18** Distribuição do campo elétrico para 14 seções coronais (indicadas pelas linhas vermelhas marcadas de 1 a 14). O limiar da ativação neuronal selecionado corresponde a 100 V/m. Os pixels a vermelho indicam que o campo elétrico está acima do limiar de ativação neuronal. No canto superior direito está representada a bobina H. Adaptada de (Onesti et al., 2013).

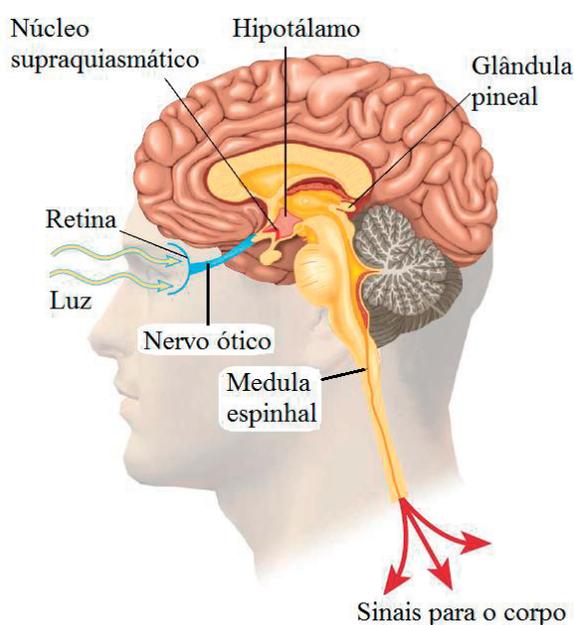
Mhalla et al. (2011), também analisaram o potencial terapêutico de rTMS através da diminuição da dor em doentes com fibromialgia (Mhalla et al., 2011). Pela primeira vez a manutenção de longo prazo da analgesia induzida por rTMS em doentes com fibromialgia foi analisada. Neste estudo participaram 40 doentes que foram divididos em dois grupos que receberam estimulação real ou *sham* sobre o córtex motor primário esquerdo. O protocolo de estimulação consistiu em duas fases, especificamente numa fase de iniciação e numa fase de manutenção. A fase de iniciação consistiu em 1 sessão

diária durante um total de 5 dias consecutivos. A fase de manutenção baseou-se em 3 sessões semanais, 3 sessões por quinzena e, por fim a 3 sessões mensais. A frequência de estimulação foi de 10 Hz, cada sessão consistiu em 1500 impulsos e a intensidade de estimulação correspondeu a 80% MT. A duração total do estudo foi de 25 semanas. Do total de doentes, 30 terminaram o estudo, sendo que 14 e 16 doentes fizeram parte do grupo *sham* e do grupo de estimulação real, respetivamente. A redução da intensidade de dor verificou-se a partir do dia 5 até à semana 25. Os efeitos analgésicos foram associados com a melhoria de longo prazo sobre características relacionadas com a qualidade de vida (incluindo fadiga, cansaço pela manhã, andar e sono), e foram diretamente correlacionados com a inibição intracortical. O estudo realizado sugere que a TMS pode ser uma opção terapêutica valiosa e segura para doentes com fibromialgia. Contudo, ainda é necessário a otimização de parâmetros de estimulação de forma a aumentar o período de manutenção dos efeitos, e também avaliar a estimulação de outros alvos que poderiam resultar em maior alívio da dor. Vários estudos de neuroimagem têm mostrado que as mudanças hemodinâmicas induzidas no cérebro por rTMS não são confinadas ao sistema motor, mas ao invés disso envolvem outras áreas (córtex cingulado, insula, córtex orbitofrontal e pré-frontal, tálamo e corpo estriado) envolvidas no processamento e modelação da dor. Porém os mecanismos específicos subentendidos à analgesia induzida conseguida ainda não são compreendidos (Mhalla et al., 2011).

### 3.8 Distúrbios do sono

Com base em três medidas fisiológicas através de EEG, EOG (eletro-oculografia) e EMG (eletromiografia), considera-se o sono dividido em dois estados, especificamente, sono NREM (*non rapid eye movement*) e sono REM (*rapid eye movement*). Os dois estados do sono são caracterizados pelo movimento dos olhos rápido, pela atonia muscular e dessincronização EEG. O ritmo circadiano dos estados acordado e sono é controlado pelo "relógio" localizado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo (Chokroverty, 2010). O núcleo supraquiasmático liberta hormonas que controlam o sono, responde a sinais de luz que são recebidos através da retina e que ajustam o "relógio" biológico e envia sinais à glândula pineal. Quando a glândula pineal recebe sinais do núcleo supraquiasmático liberta a hormona melatonina que faz o corpo sentir-se cansado (Marcus, 2009). As estruturas cerebrais mencionadas e as interações

referidas encontram-se representadas na **Figura 3.19**. As regiões cerebrais responsáveis pelo sono NREM estão localizadas principalmente no núcleo pré-ótico ventrolateral do hipotálamo, e as estruturas responsáveis pelo sono REM estão localizadas na ponte. Do tempo total de sono em adultos, 75 a 80% corresponde a sono NREM, e o restante ao sono REM (Chokroverty, 2010). O sono REM é o período do sono mais ativo devido à maior atividade cerebral associada. Durante este período do sono a respiração é mais rápida e irregular e os olhos (usualmente fechados) movem-se rapidamente em várias direções e a taxa cardíaca bem como a pressão sanguínea aumentam. De acordo com alguns estudos o sono REM tem um papel importante na manutenção de um corpo saudável (Marcus, 2009).



**Figura 3.19** Principais estruturas cerebrais envolvidas na regulação do ciclo cardiano. De acordo com os sinais de luz ou escuridão recebidos pelo núcleo supraquiasmático através da retina são enviados sinais que regulam a libertação da melatonina pela glândula pineal cujo efeito conduz à sensação de corpo cansado. Adaptada de (Marcus, 2009).

A técnica de TMS foi avaliada como uma potencial ferramenta de diagnóstico ou de diferenciação de distúrbios associados ao sono. Além disso a rTMS oferece algumas perspectivas terapêuticas para doenças que afetam o sono. O conjunto de doenças analisado inclui a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), mioclonia proprioespinhal, síndrome das pernas inquietas (SPI), narcolepsia e insónia crónica. O interesse sobre os potenciais efeitos terapêuticos de rTMS sobre o sono resultou da analogia de TMS com a terapia eletroconvulsiva em doentes com depressão. Doentes

com depressão apresentam redução da latência REM<sup>5</sup>. Os efeitos de rTMS com alta frequência em indivíduos saudáveis foram testados, e verificou-se um aumento significativo da latência REM quando comparado com o grupo *sham*, principalmente, com a estimulação do córtex pré-frontal esquerdo. Em outro estudo, dois doentes com insónia crónica primária foram tratados com rTMS cujo alvo foi o dlPFC, e verificou-se melhoria do sono. Ocorreu redução da latência do sono e um aumento do tempo de sono total. O uso de rTMS como potencial ferramenta terapêutica para reverter ou aliviar defeitos sobre a função cortical dá origem a novas perspetivas na área terapêutica de distúrbios do sono (Civardi, Collini, Monaco, & Cantello, 2009).

A SAOS é caracterizada por repetitivas obstruções à passagem de ar que ocorrem durante o sono e usualmente estão associadas com a redução da concentração de oxigénio no sangue. Tanto o sono fragmentado ou a hipoxemia contribuem para a excessiva sonolência durante o dia, sendo esta uma característica comum da doença e que resulta em défices cognitivos durante o estado acordado (Nardone, Holler, Brigo, Tezzon, Golaszewski, & Trink, 2013). Como consequências da presença de SAOS pode ocorrer hipertensão, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, arritmia cardíaca, AVC bem como disfunções cognitivas, depressão e insónia (Chokroverty, 2010). A SPI é um distúrbio neurológico sensorial e motor que caracteriza-se pela sensação desconfortável das pernas e, por vezes, também dos braços. As manifestações sensoriais incluem sentimentos desagradáveis intensos que são descritos como formigueiro, ardor, dor, câibra e comichão. Estas ocorrem principalmente entre os joelhos e as ancas e resultam na vontade incontrolável de mover as pernas na tentativa de aliviar as várias sensações desagradáveis (Chokroverty, 2010). A mioclonia proprioespinal consiste também num distúrbio motor e geralmente está associado com a SPI (Nardone, Holler, Brigo, Tezzon, Golaszewski, & Trink, 2013). A narcolepsia é caracterizada por elevada sonolência durante o dia, cataplexia (atonia muscular súbita) e manifestações anormais durante o sono REM. Esta doença crónica tem sido associada à desregulação do sistema de neurotransmissores hipocretina e orexina produzidos por neurónios do hipotálamo (Nardone, Holler, Brigo, Tezzon, Golaszewski, & Trink, 2013). O ataque de sono clássico consiste num desejo incontrolável de adormecer mas em circunstâncias e locais inapropriados, por exemplo, durante a condução, trabalho ou mesmo enquanto se anda ou se faz desporto. Durante os ataques de sono ocorre a perda repentina do tónus em todos os músculos voluntários exceto dos músculos respiratórios

---

<sup>5</sup> Latência REM corresponde ao tempo decorrido entre o início do sono e o início do primeiro estágio REM.

e oculares (Chokroverty, 2010). A insónia crónica é uma doença grave e comum que afeta severamente a qualidade de vida. O tratamento da insónia crónica pode ser ou não farmacológico. Devido aos efeitos secundários resultantes do tratamento com uso de fármacos o tratamento não farmacológico é valorizado (Jiang, Zhang, Yue, Yi, & Gao, 2013). Doentes que sofrem de insónia crónica primária apresentam maior taxa metabólica de todo o corpo bem como do cérebro, maior frequência cardíaca, maior ativação do sistema nervoso e diminuição da ativação do sistema nervoso parassimpático e anormal secreção de hormonas (aumento da concentração de cortisol e de noradrenalina e diminuição dos níveis de melatonina) (Bonnet & Arand, 2008).

Alguns estudos analisaram a patofisiologia dos distúrbios do sono com recurso a TMS, que permitiu conhecer algumas alterações da atividade cerebral. Verificou-se um desequilíbrio da atividade do circuito motor intracortical na SAOS. Concluíram que ocorre uma disfunção generalizada do sistema corticoespinal, sendo mais evidente durante a apneia. A análise da excitabilidade cortical em 18 doentes com SPI idiopática concluiu que esta doença caracteriza-se pela perda da inibição dos centros subcorticais que envia sinais para todo o córtex, sem um envolvimento cortical direto. A avaliação da excitabilidade do córtex motor em doentes com narcolepsia permitiu concluir que ocorrem alterações relativamente a indivíduos saudáveis, nomeadamente, a sua diminuição. Considerou-se a hipótese de esta diminuição ser devida à perda de neurónios que produzem hipocretina e orexina, resultando na diminuição da ativação do sistema histaminérgico, que por sua vez, conduz à redução da inibição tónica de neurónios gabaérgicos (Nardone, Holler, Brigo, Tezzon, Golaszewski, & Trinka, 2013).

Grande parte dos estudos que envolvem o uso de TMS em relação a distúrbios associados ao sono, aplicam esta técnica para análise da patofisiologia das doenças, e também avaliam o seu potencial no diagnóstico e diferenciação dos vários distúrbios. Contudo o seu potencial como hipótese terapêutica na área de doenças associadas ao sono foi já reconhecido.

Jiang et al. (2013), avaliaram a eficácia de rTMS no tratamento de 120 doentes com insónia crónica primária (Jiang, Zhang, Yue, Yi, & Gao, 2013). Compararam a eficácia de três formas de tratamento, especificamente de rTMS, com fármacos e psicoterapia e, por isso os doentes voluntários foram divididos em 3 grupos. O alvo de estimulação foi o dIPFC. Os doentes receberam uma sessão de rTMS de baixa

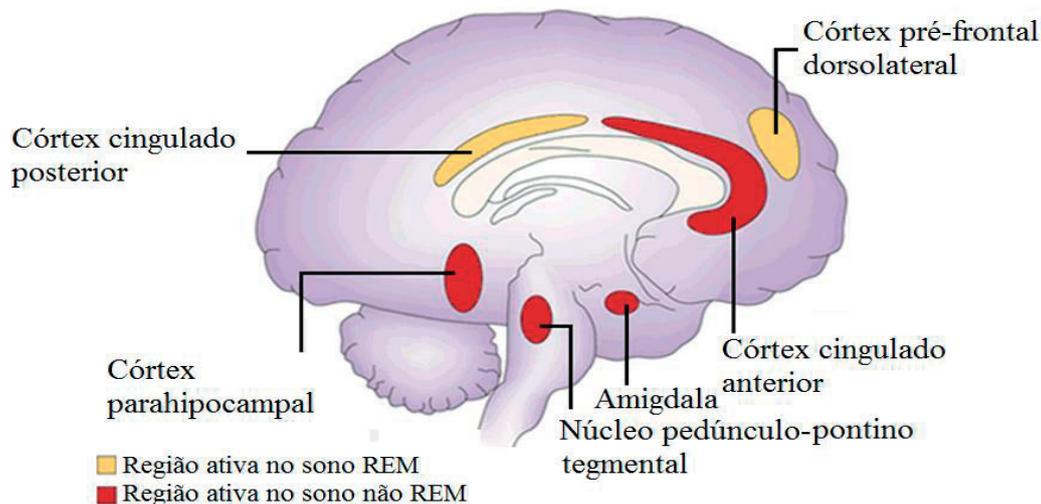
frequência (1 Hz) por dia durante 2 semanas, sendo a intensidade de estimulação igual a 80% MT e com um total de 1800 impulsos. O grupo cujo tratamento foi farmacológico utilizou 2 mg de estazolam todas as noites durante duas semanas. O grupo que recebeu psicoterapia recebeu um tratamento comportamental e cognitivo durante duas semanas que incluiu, educação para a saúde do sono, treino de relaxamento, terapia para o controlo de estímulos, terapia para a restrição do sono e terapia cognitiva. Depois de 2 semanas de tratamento a eficácia de cada tratamento foi avaliada com base nos parâmetros de polissonografia, índice de qualidade do sono de *Pittsburg*<sup>6</sup> e quantidades de hormonas associadas ao hipotálamo, hipófise, tiróide e glândulas suprarrenais (cortisol, hormonas adrenocorticotróficas, tirotrofina, T3 e T4 livres). Foi também feita uma reavaliação após 3 meses de cada grupo. O tratamento com rTMS melhorou significativamente o estágio II do sono e o ciclo de sono REM enquanto a melhoria não foi significativa nos restantes grupos. No grupo tratado com rTMS os níveis das hormonas mencionadas acima diminuíram o que reflete que o estado de vigília excessivo diminuiu. Além disso, o relapso e as taxas de recorrência foram menores para o grupo tratado com rTMS. Deste estudo concluiu-se que o tratamento com rTMS é mais vantajoso do que os tratamentos com medicação ou psicoterapia ao melhorar o sono. Acresce também que a rTMS proporcionou um tratamento com efeitos mais prolongados. A técnica de rTMS pode substituir sedativos e hipnóticos, reduzindo assim a ocorrência do abuso ou dependência de fármacos. A eficácia de rTMS de baixa frequência sobre a insónia crónica baseia-se nas seguintes evidências: aumento da secreção de melatonina e das concentrações de serotonina e noradrenalina permitindo a manutenção do ciclo sono-vigília normal, promove a neurogênese do hipocampo e portanto atenua a perda dos seus neurónios e redução da exagerada ativação do hipotálamo, da hipófise, tiróide e das glândulas suprarrenais que promovem um estado de excessiva vigília através das hormonas que libertam (Jiang, Zhang, Yue, Yi, & Gao, 2013).

As áreas cerebrais envolvidas nos ciclos circadianos estão localizadas profundamente e, portanto, os equipamentos de estimulação convencionais disponíveis não conseguem promover a sua estimulação direta. Essas áreas correspondem ao núcleo supraquiasmático e ao núcleo pré-ótico localizados no hipotálamo, à glândula pineal e à

---

<sup>6</sup> O índice de qualidade do sono de *Pittsburg* considera sete fatores, nomeadamente, a qualidade do sono, o tempo de indução de sono, duração de sono, distúrbio do sono, eficiência do sono, medicação, função/estado durante o dia.

medula espinhal. Ainda não foi realizado o estudo dos potenciais efeitos do uso de TMS para estimulação das áreas mencionadas sobre distúrbios associados ao sono. No entanto, foram já analisados os efeitos de DBS sobre distúrbios de sono que surgem em doentes com outras patologias, tal como a DP. Na DP em estágios avançados um dos alvos cerebrais para DBS é o núcleo pedúnculo-pontino tegmental (PPTg) identificado na **Figura 3.20**. O núcleo PPTg está envolvido no controlo do ciclo sono-vigília. Peppe et al. (2012), avaliaram os efeitos de DBS sobre o núcleo PPTg em 5 doentes com a DP (Peppe, Pierantozzi, Baiamonte, Moschella, Caltagirone, & Stanzione, 2012). A análise sobre o sono foi realizada antes da cirurgia, e 3 e 12 meses após a cirurgia. Verificou-se que ocorreu melhoria da qualidade de sono tanto pelo aumento da duração do sono como pela diminuição da sonolência durante o dia. Após um ano constataram que ocorreu melhoria acentuada do sono e, portanto a estimulação do núcleo PPTg favoreceu a recuperação da atividade fisiológica das vias neuronais envolvidas na homeostasia do sono. A reorganização da atividade neural originou uma melhoria duradoura dos distúrbios do sono na DP (Peppe, Pierantozzi, Baiamonte, Moschella, Caltagirone, & Stanzione, 2012).

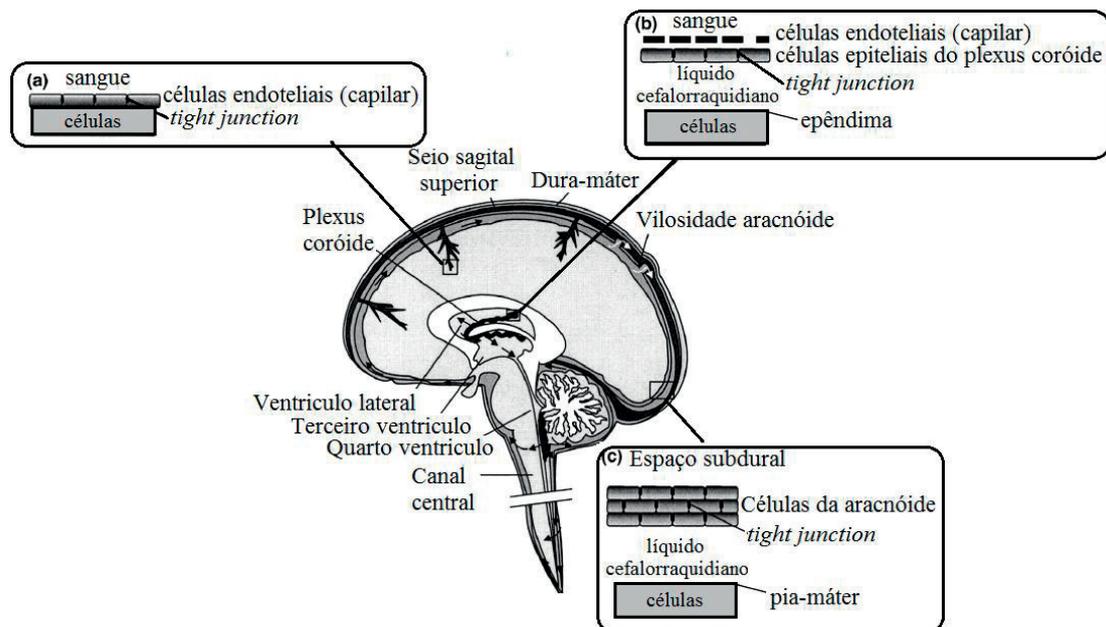


**Figura 3.20** Seção sagital do cérebro humano com a indicação das áreas que são ativas e desativas no sono REM e no sono não REM. Adaptada de (Hobson & Pace-Schott, 2002).

### 3.9 Disrupção da barreira hematoencefálica

A sinalização neuronal no interior do sistema nervoso central (SNC) requer um microambiente extremamente controlado. Entre a circulação sanguínea e o SNC existem três barreiras chave, nomeadamente a barreira hematoencefálica, o líquido

cefalorraquidiano e a meninge aracnóide, representadas na **Figura 3.21** (Abbott, Patabendige, Dolman, Yusof, & Begley, 2010). A barreira hematoencefálica é uma barreira fisiológica na qual estão presentes mecanismos de transporte ativos (exigem gasto de energia) e passivos que limitam a passagem de moléculas tóxicas do sangue para o tecido cerebral (Becaria et al., 2013).

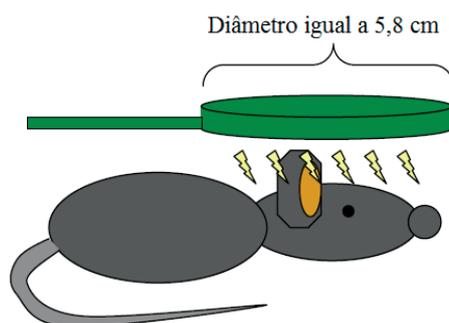


**Figura 3.21** Existem três barreiras principais entre a circulação sanguínea e o cérebro. (a) A barreira hematoencefálica é formada por células endoteliais com uma ligação específica entre elas, especificamente do tipo *tight junction*. (b) O líquido cefalorraquidiano é produzido pelo plexus coróide e depois de libertado flui entre espaços interconectados, nomeadamente, ventrículos laterais e terceiro e quarto ventrículos. (c) A aracnóide é a meninge intermédia localizada entre a dura-máter e a pia-máter. Adaptada de (Abbott, Patabendige, Dolman, Yusof, & Begley, 2010).

Embora com uma ação protetora, a barreira hematoencefálica constituiu um obstáculo para o tratamento farmacológico de doenças associadas ao SNC, tal como, a doença de Alzheimer. Para a DA não existe cura e ainda não foi desenvolvido um fármaco com alta eficácia. Uma das muitas dificuldades que os investigadores enfrentam no desenvolvimento de fármacos eficazes deve-se à barreira hematoencefálica que constitui um obstáculo à sua passagem (Loureiro, Gomes, Coelho, Pereira, & Rocha, 2013). Agentes terapêuticos permeáveis à barreira hematoencefálica poderiam ser efetivos no tratamento de doenças neurodegenerativas, tais como, a DA e a DP (Marquet, Tung, Teichert, Ferrera, & Konofagou, 2011). A difusão intracerebral de fármacos seria também útil para o tratamento de tumores cerebrais após a sua remoção cirúrgica, uma vez que, é necessário impedir a recorrência do tumor devida à infiltração de células cancerígenas nos tecidos circundantes ao tumor. Os tratamentos convencionais baseiam-

se na quimioterapia e radioterapia, no entanto mesmo com estes tratamentos agressivos o prognóstico de doentes com gliomas permanece não favorável (Becaria et al., 2013).

Existem algumas técnicas para contornar o efeito do bloqueio realizado pela barreira hematoencefálica. Por exemplo, injeções intracranianas, mistura ou associação de agentes químicos para modificar a barreira hematoencefálica ou a alteração química de agentes para que a sua entrega seja feita por ação dos sistemas de transporte endógenos. Contudo essas técnicas são invasivas ou não são específicas à região de interesse (Marquet, Tung, Teichert, Ferrera, & Konofagou, 2011). O uso de TMS para promover a disrupção da barreira hematoencefálica foi analisado no passado, mas não se verificou o efeito desejado. No entanto a técnica continuou a ser estudada e novos equipamentos foram propostos, tal como a bobina H, que foi desenvolvida pela companhia *Brainsway*. Este sistema de TMS é capaz de provocar a disrupção da barreira hematoencefálica, no entanto o mecanismo específico subentendido ao modo de ação é ainda desconhecido (Cordell, 2012). A técnica de TMS foi utilizada por Cordell para a disrupção da barreira hematoencefálica antes da indução de isquemia. O objetivo era determinar se a disrupção da barreira teria qualquer efeito sobre o volume final da lesão. Utilizou-se uma bobina circular (*Brainsway*, Israel), um estimulador magnético (*Magstim*, Inglaterra) e um modelo animal. A bobina foi posicionada tal como representado na **Figura 3.22** e deslocada tangencialmente, e o animal recebeu 6 conjuntos de 30 impulsos.



**Figura 3.22** Representação do modelo animal e do posicionamento da bobina circular para a estimulação com recurso à técnica de TMS. Adaptada de (Cordell, 2012).

Antes da sessão de estimulação a intensidade exigida para ocorrer a disrupção da barreira hematoencefálica foi investigada através da extravasão de EB<sup>7</sup> (*Evans Blue*).

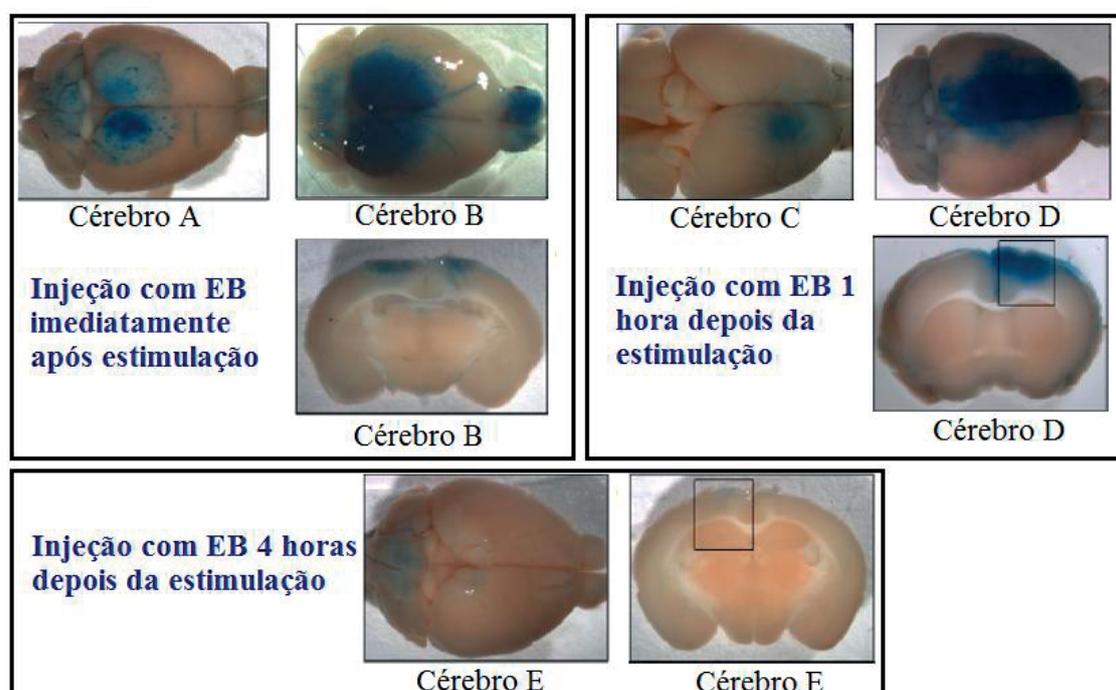
<sup>7</sup> *Evans Blue* é um marcador da albumina utilizado para medir a permeabilidade vascular. Depois de ser injetado na corrente sanguínea, este marcador liga-se à albumina e, por isso, não consegue penetrar a barreira hematoencefálica intacta.

Para este efeito utilizaram-se 4 grupos com 3 animais cada, e realizou-se a estimulação com os seguintes valores de intensidade para cada grupo, 60%, 70%, 80% e 100%. Imediatamente após a estimulação administrou-se EB através uma injeção na veia da cauda e aguardou-se 1 hora antes de prosseguir com o trabalho. Depois removeu-se o cérebro de cada animal bem como a análise da extravasão de forma a permitir a adequada circulação do composto. Concluiu-se que a intensidade ideal para promover a disrupção da barreira hematoencefálica corresponde a 100% (1800 V), pois só neste caso ocorre extravasão de EB.

Em seguida analisou-se a duração da disrupção da barreira hematoencefálica. Utilizaram-se 4 grupos de animais, 1 grupo com 1 animal que constituiu o controlo e 3 grupos com 2 animais cada. O grupo controlo não recebeu estimulação, mas recebeu a injeção com EB. Os 3 grupos do estudo receberam estimulação e a injeção com EB. Contudo o momento da administração de EB foi diferente entre os 3 grupos. O primeiro grupo recebeu a injeção imediatamente após a estimulação. O segundo e terceiro grupos foram injetados com EB 1 hora e 4 horas após a estimulação, respetivamente. A tarefa final foi o sacrificio dos animais e a remoção do cérebro para posterior análise (Cordell, 2012). Com a análise do conjunto de imagens agrupadas na **Figura 3.23** podemos concluir que o efeito da disrupção da barreira hematoencefálica é gradualmente perdido, ou seja, ocorre a recuperação do estado normal. Este efeito é facilmente notado com a análise das seções coronais dos cérebros B, D e E apresentadas na **Figura 3.23**. A disrupção da barreira hematoencefálica é reversível, sendo a recuperação da sua capacidade de bloqueio natural gradual. Trata-se de duas características úteis para a aplicação de fármacos, uma vez que, permitem uma administração gradual e como a barreira recupera a sua ação de bloqueio a função cerebral não é comprometida.

A companhia *Brainsway* anunciou os resultados de um ensaio clínico realizado em Itália por ATID (*Advanced Technologies Innovation Distribution*) que explorou a eficácia da estimulação profunda com recurso a TMS sobre a disrupção da barreira hematoencefálica em doentes com um tumor cerebral. Neste estudo participaram 19 doentes com glioblastoma multiforme que há mais de um ano, antes de participarem no estudo, foram sujeitos a cirurgia. Os resultados finais indicaram que a estimulação profunda com alta intensidade com a aplicação de TMS produziu um efeito temporário e significativo sobre a disrupção da barreira hematoencefálica na região do tumor em 10 do total de 12 doentes que completaram o estudo. Verificou-se que ocorreu a disrupção

da barreira hematoencefálica através da análise e quantificação da permeabilidade com recurso a ressonância magnética e a protocolos especiais para análise da permeabilidade desenvolvidos pelo *Zlotowski Center for Neuroscience* da universidade de *Ben Gurion*. A disrupção da barreira hematoencefálica foi temporária e, portanto, se a entrega do fármaco coincidir com o tempo em que ocorre disrupção, é possível promover a entrega do fármaco. Este método pode ser eficaz para a entrega de fármacos de quimioterapia para tumores cerebrais, e mesmo para o tratamento de outras doenças associadas ao SNC. Além disso, a disrupção da barreira hematoencefálica proporciona a hipótese da utilização de fármacos que não podem ser aplicados devido à sua incapacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (Brainsway, 2012). A companhia anunciou os resultados do ensaio clínico, no entanto não divulgou os parâmetros de estimulação utilizados.



**Figura 3.23** Disrupção da barreira hematoencefálica após estimulação com TMS. O EB (*Evans Blue*) foi administrado imediatamente (I), 1 hora (II) e 4 horas (III) após a estimulação (intensidade de 100%, 1800 V). Adaptada de (Cordell, 2012).

Foi apresentada informação sobre o potencial da técnica de TMS para promover a disrupção da barreira hematoencefálica. Existe ainda a necessidade de avaliar a aplicação de fármacos após a disrupção da barreira hematoencefálica após estimulação através de TMS, otimizar os parâmetros de estimulação, averiguar a duração máxima da disrupção sem resultar em efeitos adversos, avaliar os efeitos a nível de toxicidade de repetidas ações de disrupção bem como dos potenciais distúrbios metabólicos.



# CAPÍTULO 4

---

Simulação com o *Comsol Multiphysics*  
*AC/DC*: estimulação cerebral



## 4.1 Introdução

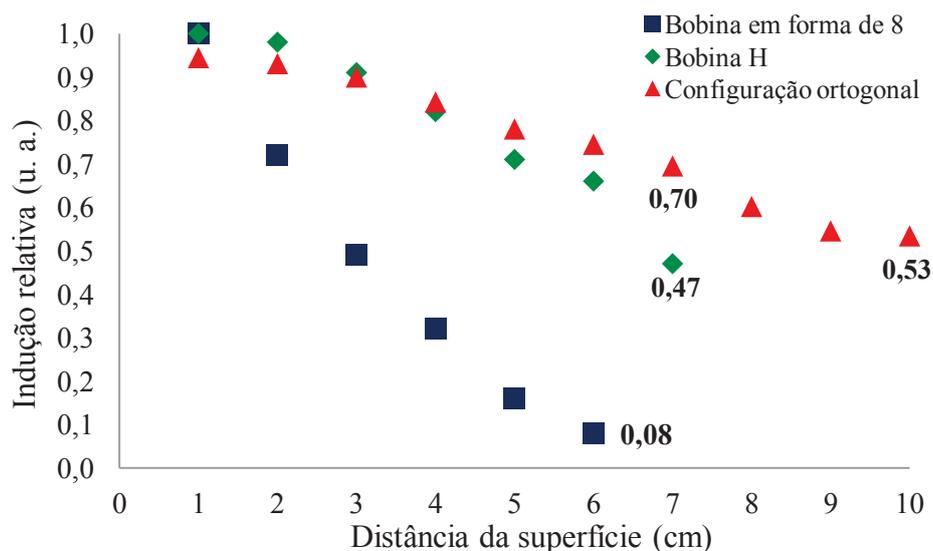
O capítulo 4 dedica-se à apresentação de todos os resultados relevantes obtidos por simulação. Porém expõe-se primeiramente as características de bioindução das bobinas/configurações do estado da arte. Em seguida é feita uma descrição detalhada sobre os modelos de cabeça e corpo humanos considerados para a realização das simulações. Para completar são também indicadas as limitações e as soluções sugeridas no âmbito da estimulação cerebral profunda não-invasiva.

As simulações foram realizadas com recurso ao *software Comsol Multiphysics AC/DC*. A descrição do *hardware* utilizado encontra-se no **Anexo I**. Os valores de duração e frequência do impulso de estimulação considerados foram mantidos para todos os testes de simulação, sendo iguais a 200  $\mu$ s e 5 kHz, respetivamente.

### 4.1.1 Capacidade de estimulação das principais configurações do estado da arte

No capítulo 2 do presente trabalho foram indicadas as principais configurações comerciais ou propostas para a aplicação de TMS. A capacidade de bioindução em profundidade de cada uma das bobinas/configurações varia. As correntes induzidas pelas bobinas/configurações do estado da arte alcançam regiões do cérebro localizadas a diferentes valores de profundidade e, por sua vez promovem a estimulação ou inibição de atividade dos neurónios de regiões mais ou menos profundas. A divergência da capacidade de estimulação profunda entre as bobinas/configurações é claramente perceptível pela análise da **Figura 4.1**. A indução relativa decai com o aumento da distância à superfície para cada uma das bobinas/configurações indicadas na **Figura 4.1**. A razão deste acontecimento será explicada em detalhe na subsecção 4.1.3. Entre as bobinas/configurações apresentadas a bobina em forma de 8 apresenta sempre o menor valor de indução relativa. Esta bobina permite a estimulação de regiões localizadas até ao máximo de 6 cm de profundidade, mas com um valor de percentagem de indução relativa muito baixo, igual a 10% a cerca de 6 cm de profundidade. A bobina H de acordo com o nosso conhecimento representa o estado da arte da estimulação profunda não invasiva. À custa da perda de focalidade, a bobina H, permite a bioindução de regiões localizadas até 7 cm de profundidade, cuja percentagem de indução relativa é igual a 47%. A configuração ortogonal mencionada na **Figura 4.1** resultou de projetos

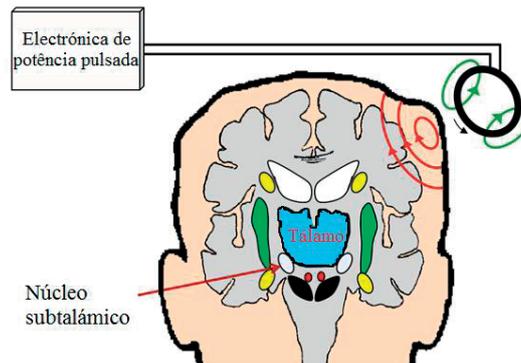
de tese anteriores e a sua constituição será explicada na secção 4.3. Esta configuração permite não só aumentar a distância à superfície que ainda é estimulada, bem como aumentar o valor de percentagem de indução relativa comparativamente às restantes bobinas. Para 7 e 10 cm de profundidade a configuração ortogonal permite um valor de indução relativa de 70% e 53%, respetivamente. Portanto para um valor de distância à superfície igual a 7 cm a configuração ortogonal permite ultrapassar a capacidade de bioindução da bobina H.



**Figura 4.1** Relação entre indução relativa (unidade adimensional) e distância à superfície (centímetros) relativa à bobina em forma de 8, à bobina H1 (*Hesed*) e à configuração ortogonal (dimensionada em projetos anteriores). Os resultados referentes à configuração ortogonal foram obtidos por simulação através do *software Comsol Multiphysics AC/DC*. A informação apresentada foi obtida a partir de (Roth & Zangen, 2006) e de (Dias Silva et al., 2012).

A bobina H pode permitir a estimulação de regiões com até 7 cm de distância à superfície. Porém existem regiões cerebrais alvo localizadas ainda mais profundamente cuja estimulação representa uma possibilidade de melhoria de sintomas ou de terapia para algumas patologias (descritas no capítulo 3). Por exemplo, regiões alvo promissoras no tratamento de depressão são as regiões profundas vmPFC e vlPFC (Downar & Daskalakis, 2013). A estimulação elétrica invasiva (DBS) sobre os núcleos subtalâmicos (Figura 4.2) ou sobre o tálamo permitiu a redução significativa da frequência de crises epiléticas (Shorvon, 2010), portanto a possibilidade de obter os mesmos efeitos de forma não invasiva seria um elevado avanço. A aplicação de DBS com alta frequência sobre os núcleos subtalâmicos (Figura 4.2) ou sobre o globo pálido permitiu reverter o "parkinsonismo" de forma significativa nalguns pacientes (Wichman & DeLong, 2012). A DBS sobre o núcleo PPTg (pedúnculo-pontino tegmental), estrutura envolvida no controlo do ciclo sono-vigília, também permitiu a melhoria da

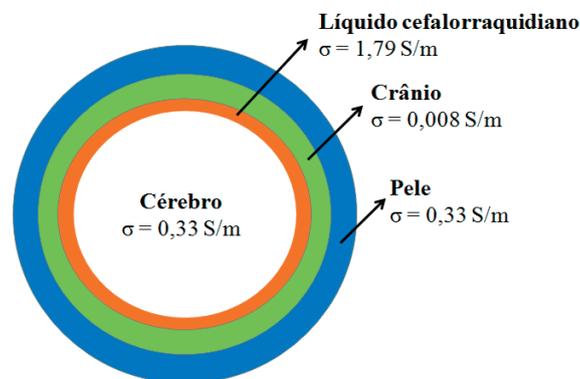
qualidade de sono tanto pelo aumento da duração do sono como pela diminuição da sonolência durante o dia (Peppe, Pierantozzi, Baiamonte, Moschella, Caltagirone, & Stanzione, 2012). Com base nestes resultados podemos concluir novamente que existe necessidade de realizar estimulação de regiões cerebrais profundas, sendo extremamente útil que o procedimento seja não-invasivo. A técnica de TMS pode colmatar esta necessidade caso as bobinas/configurações permitam uma estimulação cerebral profunda.



**Figura 4.2** Ilustração da estimulação magnética transcraniana através de uma bobina circular simples. Os círculos verdes representam o campo magnético transitente responsável pela indução de correntes no cérebro (indicadas a vermelho). A estimulação de estruturas cerebrais profundas, tais como os núcleos subtalâmicos, permanece um desafio físico/técnico. A estimulação elétrica das regiões profundas mencionadas, através de eléctrodos colocados de forma invasiva, tem mostrado melhorar a condição da doença de Parkinson (**Benabid, Chabardes, Mitrofanis, & Pollak, 2009**). A estimulação cerebral profunda por TMS poderá ser uma hipótese alternativa à técnica invasiva.

#### 4.1.2 Modelos de cabeça e corpo considerados para simulação

Para os testes de simulação foram considerados modelos simples para a cabeça e torso humanos. Uma esfera com três camadas, cujo corte transversal é representado na **Figura 4.3**, constituiu o modelo da cabeça.



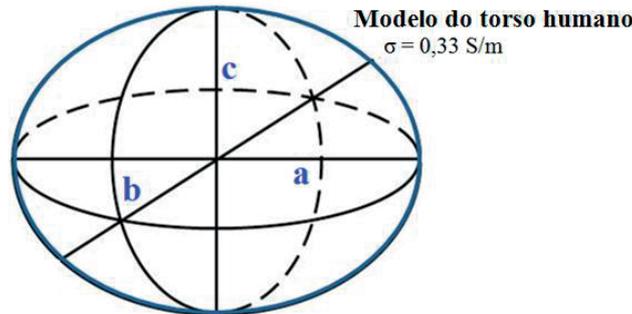
**Figura 4.3** Ilustração do modelo esférico considerado nos testes de simulação para a cabeça humana. Os valores de espessura das camadas que representam a pele, o crânio e o líquido cefalorraquidiano são iguais a 6, 5 e 2 mm, respetivamente. O cérebro é representado por uma esfera com 8,7 cm de raio. Os valores de condutividade elétrica ( $\sigma$ ), em siemens por metro (S/m), para cada uma das partes do modelo encontram-se indicados em cada uma das suas camadas.

O modelo da cabeça exigiu a consideração de valores de condutividade elétrica característicos de cada tipo de tecido ou fluido presentes. A condutividade elétrica do cérebro depende do tipo de tecido, pois a matéria branca (axônios mielinizados) e a matéria cinzenta (axônios não mielinizados) apresentam diferentes valores. Além disso a matéria cinzenta é homogênea e isotrópica enquanto a matéria branca é avaliada como anisotrópica. A condutividade longitudinal da matéria branca é maior do que para a matéria cinzenta, mas a condutividade transversal para a matéria branca é menor. No entanto para modelos de cabeça simples, que incluem três camadas específicas a envolver o cérebro (mencionadas na **Figura 4.3**), é razoável considerar um único valor de condutividade para o cérebro, nomeadamente igual a 0,33 S/m (Miranda, 2013). Davey et al. (2003), concluíram que modelos do cérebro que delimitam regiões de matéria branca e cinzenta adicionam um nível de complexidade desnecessário aos estudos e análise de estimuladores magnéticos (Daveya, Epsteinb, Georgec, & Bohning, 2003). O valor do campo elétrico induzido vai aumentar na substância branca e diminuir na substância cinzenta, mas a variação é pequena (Daveya, Epsteinb, Georgec, & Bohning, 2003). Esta informação apoia o modelo esférico do cérebro envolvido por três camadas utilizado para a realização das simulações apresentadas no presente capítulo.

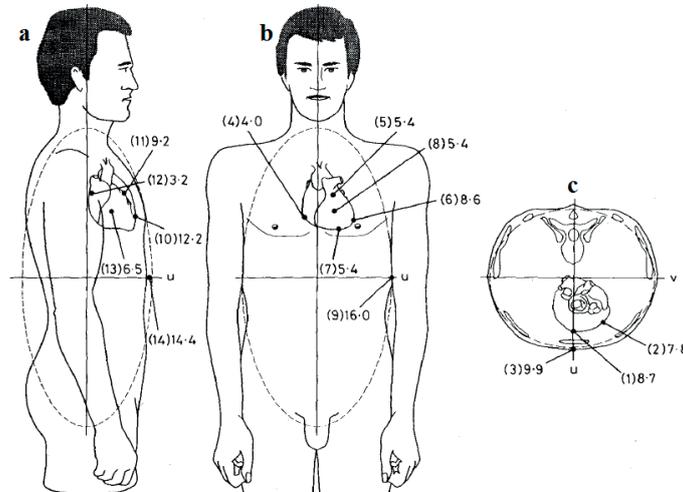
O valor de condutividade elétrica considerado para a pele foi de 0,33 S/m. Porém, a camada mais externa da pele (formada por células mortas), designada de camada córnea, apresenta baixo valor de condutividade elétrica ( $2 \times 10^{-5}$  S/m) (Miranda, 2013). Será então necessário avaliar o efeito desta característica em estudos futuros. O crânio é formado por 3 camadas (2 camadas corticais que envolvem uma camada central de osso esponjoso) e apresenta uma condutividade anisotrópica pois a condutividade das camadas corticais é menor do que a condutividade da camada esponjosa. Além disso o crânio apresenta diferentes valores de espessura e aberturas naturais que disponibilizam caminhos de resistência baixa às correntes. Alguns estudos concluíram que a relação de condutividades elétricas entre o cérebro e o crânio é de 40:1 (Miranda, 2013). Tendo em conta esta informação considerou-se um valor aproximado de condutividade elétrica de 0,008 S/m. Por fim, o líquido cefalorraquidiano (LCR) caracteriza-se por uma valor de condutividade elétrica de 1,79 S/m para uma temperatura de 37 °C, sendo constante no intervalo de frequências de 10 Hz a 10 kHz (Baumann, Wozny, Kelly, & Meno, 1997).

Para além da consideração de um modelo da cabeça humana foi também necessário considerar um modelo do torso humano. O objetivo de estudar um modelo

do torso humano deve-se à necessidade de análise dos valores de densidade de corrente no coração. Existem limiares de densidade de corrente (descritos na subsecção seguinte) que não podem ser ultrapassados. O modelo do torso humano estudado baseou-se num elipsoide, tal como representado na **Figura 4.4**. Existem alguns estudos que analisaram os valores de densidade de corrente no coração devida à presença de um campo magnético variável no tempo e consideraram como modelo do torso um elipsoide (**Figura 4.5**).



**Figura 4.4** Representação do modelo considerado para o torso humano nos testes de simulação. Os valores de a, b e c são 30, 35 e 10 cm, respetivamente. O valor de condutividade elétrica ( $\sigma$ ), em siemens por metro (S/m), relativo à pele e a todo o interior do elipsoide corresponde a 0,33 S/m.



**Figura 4.5** Representação do coração no interior do torso humano nas secções sagital (a), coronal (b) e axial (c). Aproximação a um elipsoide como modelo (linhas tracejadas). Obtido em (Reilly, 1991).

Foi já referido na secção 2.2.3 que as propriedades dielétricas dos tecidos podem ser descritas em termos dos seus valores de condutividade elétrica e permitividade relativa. A densidade de corrente é determinada principalmente pela condutividade do tecido, sendo a influência da permitividade pouco significativa (Miranda, 2013). Contudo, para os tecidos e fluido supramencionados, para além do valor de condutividade elétrica, foram também considerados os valores de permitividade relativa, cuja informação se encontra resumida na **Tabela 4.1**.

**Tabela 4.1** Valores de condutividade elétrica (siemens por metro, S/m) e de permissividade relativa para cada tecido/fluido incluído nos modelos da cabeça e do corpo humano considerados nos testes de simulação.

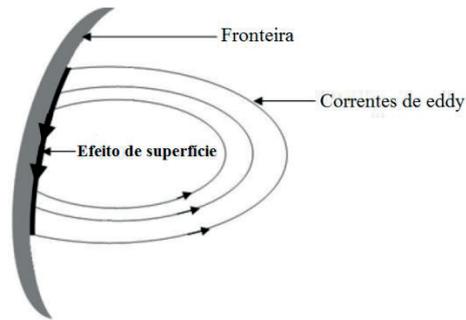
Tecido/fluido	Condutividade elétrica (S/m)	Permissividade relativa
Líquido cefalorraquidiano	1,79	109
Pele	0,33	1135
Crânio	0,008	2989
Cérebro	0,33	42317

#### 4.1.3 Limitações e soluções face à estimulação cerebral profunda não invasiva

A necessidade de estimulação cerebral profunda foi já identificada e compreendida, tendo sido explicada ao longo dos capítulos 2 e 3. A estimulação, que resulta das correntes induzidas no tecido cerebral, deve-se à presença de um campo magnético variável no tempo (leis de Faraday e Lenz). A origem de um campo magnético exige pelo menos um dipolo. Assim, as linhas de campo magnético constituem linhas circulares fechadas e, conseqüentemente a força do campo magnético diminui com o aumento da distância à fonte que o originou (Oliveira et al., 2012). Esta evidência constitui uma forte limitação para a estimulação cerebral profunda. Para além desta limitação existe também o efeito de superfície que será explicado em detalhe em seguida. Acresce ainda a necessidade de considerar os limiares de densidade de corrente para a origem de magnetofosfenos e de fibrilação do coração, que serão também discutidos na presente secção.

##### *Descrição do efeito de superfície bem como a sua atenuação*

O efeito de superfície ocorre ao nível das fronteiras cérebro/LCR, LCR/crânio, crânio/pele e pele/ar (identificadas na **Figura 4.3**). Este efeito físico resulta da acumulação de carga nas fronteiras, sendo essa acumulação devida às correntes de eddy (descritas na subsecção 2.2.3) que alcançam uma descontinuidade numa direcção não tangencial. Muitas trajetórias circulares alcançam a mesma porção da descontinuidade do meio conduzindo à acumulação de carga electrostática e, conseqüente descarga ao longo do campo eléctrico se este se formar junto a essa superfície (**Figura 4.6**). Este efeito tende a aumentar de forma significativa a densidade de corrente na superfície e, por isso contribui para a diminuição do valor de densidade de corrente para regiões mais profundas (Oliveira et al., 2012).

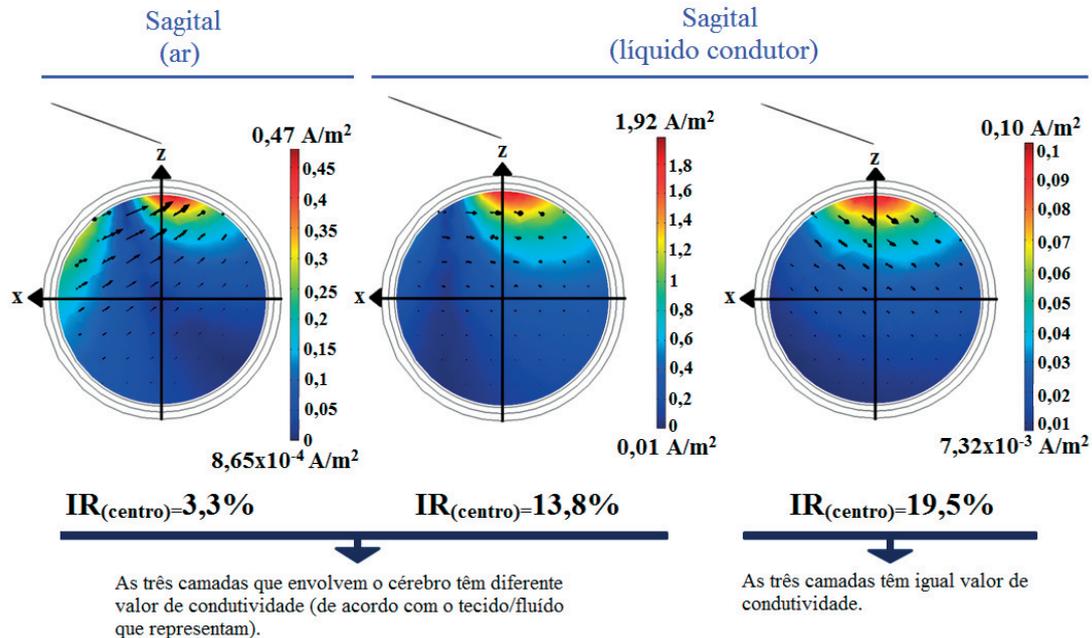


**Figura 4.6** Ilustração do efeito resultante da presença de uma descontinuidade no meio onde existem correntes de eddy. As setas pretas a negrito representam a descarga ao longo da superfície da descontinuidade devido à acumulação de carga eletrostática. Obtida em (Oliveira et al., 2012).

Uma solução para atenuar muito significativamente o efeito de superfície é a utilização de um líquido condutor a envolver tanto a bobina (ou sistema de bobinas) como o modelo que mimetiza a cabeça. O líquido condutor deverá ter um valor de condutividade elétrica elevado comparativamente ao valor de condutividade do volume que envolve. As correntes induzidas no líquido condutor também induzem correntes de eddy no tecido cerebral, com sentido oposto ao sentido das correntes que seriam induzidas no tecido na ausência da solução condutora. Portanto, as correntes induzidas no tecido cerebral serão devidas não só à corrente que passa na bobina ou sistema de bobinas, mas também devidas à presença de correntes de eddy no líquido condutor (Simões et al., 2013). Simões et al. (2013), avaliaram experimentalmente o efeito da presença do líquido condutor num modelo cilíndrico. Utilizaram uma solução salina com condutividade elétrica 55 vezes superior à condutividade da solução contida no contentor cilíndrico, que mimetizou um volume com condutividade semelhante à do cérebro. Constataram que a redução da intensidade do sinal entre a superfície e o centro do contentor foi apenas de 27,3% quando este se encontrava envolto em líquido condutor, ao invés de 81,3% caso o líquido condutor não estivesse presente.

Para comprovar que o efeito de superfície é devido à presença de descontinuidades bem como o benefício da utilização do líquido condutor realizaram-se 3 simulações. Para estas simulações considerou-se o modelo da cabeça envolvido por ar e líquido condutor (com condutividade cerca de 120 vezes superior à condutividade do cérebro). Considerou-se também o caso (não real) de o cérebro não ser envolvido pelas três principais camadas (pele, LCR e crânio) com valores de condutividade diferentes. A distribuição de densidade de corrente bem como os seus valores mínimo e máximo para cada acaso analisado estão apresentados na **Figura 4.7**. Tal como esperado os resultados

obtidos permitiram verificar que o efeito de superfície é devido à presença de descontinuidades de condutividade elétrica.



**Figura 4.7** O cérebro é envolvido por 3 camadas principais (líquido cefalorraquidiano, crânio e pele) com diferentes valores de condutividade elétrica. Quando o modelo da cabeça é rodeado por ar (imagem esquerda) ou por líquido condutor (imagens central e direita) o mínimo de densidade de corrente desloca-se do centro para a região anterior, respetivamente. O valor de indução relativa (IR) no centro no caso do sistema estar envolvido por líquido condutor (13,3%) é 4 vezes superior ao valor obtido no caso de estar rodeado por ar (3,3%). Se as camadas apresentassem igual condutividade (imagem direita), o mínimo de densidade de corrente não passaria pelo cérebro. Este facto prova que o efeito de superfície é devido às descontinuidades de condutividade elétrica.

Para as mesmas condições (cabeça e bobina envolvidas por líquido condutor e bobina inclinada  $20^\circ$ ) e alterando apenas os valores de condutividade elétrica das camadas que envolvem o cérebro foram obtidos resultados diferentes. Na presença das 3 camadas diferenciadas a envolver o cérebro o mínimo de densidade de corrente passa pelo cérebro (**Figura 4.7- centro**). Porém se essa diferenciação não estiver presente, situação equivalente à ausência de descontinuidades de condutividade elétrica, o mínimo de densidade de corrente não passa pelo cérebro (**Figura 4.7- direita**) comprovando que o efeito de superfície deve-se às mencionadas descontinuidades. Para além desta conclusão podemos analisar também o efeito da presença do líquido condutor. Se o modelo e bobina estiverem envolvidos por ar (**Figura 4.7- esquerda**) e líquido condutor (**Figura 4.7- centro**) os valores de indução relativa no centro são iguais a 3,3% e 13,3%, respetivamente. A presença de líquido condutor permitiu um valor de indução relativa no centro 4 vezes superior. Vários exemplos do efeito da presença do líquido condutor serão mostrados nas secções seguintes do presente capítulo. Estes exemplos

comprovam claramente que o líquido condutor constitui uma solução face à limitação imposta pelo efeito de superfície na estimulação cerebral profunda.

### *Limiares de estimulação fundamentais*

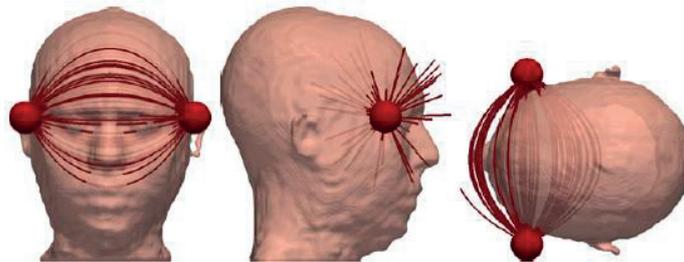
O corpo humano tem tecidos excitáveis, tal como o coração e o cérebro. Devido à presença destes tecidos existem correntes endógenas que fluem no corpo, com valores de densidade de corrente que variam entre 0,1-10 mA/m<sup>2</sup> (Tenforde, 1991). Para garantir a segurança dos humanos quando expostos a campos magnéticos variáveis no tempo são estabelecidos limiares. Portanto para o estudo e aplicação segura da técnica de TMS é indispensável conhecer os limiares de densidade de corrente associados aos órgãos que possam ser sujeitos à corrente induzida.

Existem restrições que limitam a exposição de humanos a campos magnéticos de baixa frequência (valores inferiores a 100 Hz). Estas restrições determinam, por exemplo, o limiar de indução de magnetofosfenos (Laakso & Hirata, 2012). Os magnetofosfenos são sensações visuais de flashes de luz na ausência de estímulo visual.

Louvsund et al. (1980), estudaram a origem de magnetofosfenos utilizando campos magnéticos variáveis no tempo de baixa frequência (10-50 Hz) e com densidades de fluxo moderadas (0-40 mT) (Lousund, Oberg, Nilson, & Reuter, 1980). Avaliaram os limiares de indução de magnetofosfenos em função da frequência num grupo de 11 voluntários. Através deste estudo verificaram que a sensibilidade máxima ocorreu para frequências de 20-30 Hz, sendo os limiares em densidade de fluxo associados iguais a 10-12 mT. De acordo com os resultados do estudo mencionado, flutuações do campo magnético influenciam os neurónios da retina, pela indução de correntes que polarizam terminais sinápticos (Lousund, Oberg, Nilson, & Reuter, 1980).

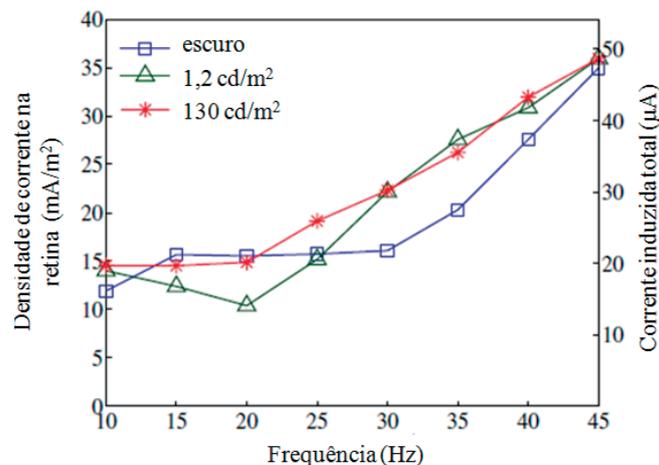
Com base nos resultados de estudos experimentais que avaliaram a origem de magnetofosfenos em humanos podem ser feitos estudos computacionais com o mesmo objetivo. Laakso et al. (2012), estudaram o limiar de indução de magnetofosfenos utilizando o método FEM para determinar a corrente induzida em cinco modelos anatómicos da cabeça humana (baseados em imagens de ressonância magnética) (Laakso & Hirata, 2012). Para os modelos utilizados foram considerados os valores de condutividade elétrica dos diferentes tecidos, sendo o valor para a retina igual a 0,7 S/m. Neste estudo a configuração experimental de estudos anteriores foi reproduzida computacionalmente. Basearam-se em estudos nos quais os fosfenos foram gerados em

voluntários através da exposição das suas cabeças a campos magnéticos variáveis no tempo entre 2 pólos eletromagnéticos (**Figura 4.8**). O limiar de indução de magnetofosfenos estimado foi igual a  $0,01 \text{ A/m}^2$  para campos magnéticos de baixa frequência (20 Hz) (Laakso & Hirata, 2012). Outros estudos concluíram também que o limiar de indução de magnetofosfenos devido a campos magnéticos de baixa frequência são iguais a 0,018, 0,020 e  $0,34 \text{ A/m}^2$  (Taki, Suzuki, & Wake, 2003). Considerar o limiar de indução de magnetofosfenos igual a  $0,01 \text{ A/m}^2$  é portanto viável e conservativo.



**Figura 4.8** Representação de dois pólos eletromagnéticos posicionados sobre um dos modelos da cabeça utilizados por Laakso et al., para a avaliação do limiar de magnetofosfenos. A configuração representada foi utilizada experimentalmente por Lovsund et al., que também estudaram o limiar de indução de magnetofosfenos mas em voluntários humanos. Adaptada de (Laakso & Hirata, 2012).

A sensibilidade a magnetofosfenos depende da luminosidade do meio onde ocorrem os testes de estimulação. No escuro a sensibilidade a magnetofosfenos é maior do que num meio iluminado. Se os olhos estão adaptados ao escuro a sensibilidade máxima ocorre para valores de frequência abaixo de 10 Hz. Após adaptação à luz a sensibilidade é muito menor para valores de frequência de 40 Hz do que para 20 Hz (Lovsund, Oberg, Nilson, & Reuter, 1980). Através da **Figura 4.9** é possível perceber a variação do valor do limiar de magnetofosfenos em função da frequência e da luminosidade do meio.



**Figura 4.9** Limiares do máximo valor de densidade de corrente na retina ou total da corrente induzida em função da frequência e da luminosidade do meio. Adaptada de (Laakso & Hirata, 2012)

Os magnetofosfenos também podem ser originados no córtex occipital pela localização de estimulação elétrica ou magnética transcraniana (Laakso & Hirata, 2012). Contudo o limiar para a origem de fosfenos no córtex occipital é bastante superior ao limiar associado à retina. Assim a análise do limiar com menor valor, ou seja o limiar de indução de magnetofosfenos na retina, permite definir valores mais conservativos (Laakso & Hirata, 2012). Foi verificado que a estimulação da região posterior da cabeça num grupo de voluntários, através de uma bobina com corrente alternada, não originou magnetofosfenos mesmo na presença de altos valores de densidade de fluxo (Lovsund, Oberg, Nilson, & Reuter, 1980).

No campo de aplicação e estudo da técnica de TMS são utilizados valores de frequência elevados de campo magnético variável no tempo, nomeadamente da ordem de grandeza de  $10^3$  Hz. De acordo com a literatura consultada não foram determinados os valores de limiar de indução de magnetofosfenos associados a valores de elevada frequência. Com o aumento do valor da frequência entre 20 e 45 Hz o valor do limiar de indução de magnetofosfenos aumenta, tal como é visível na **Figura 4.9**. Porém não podemos com base no gráfico da **Figura 4.9** estipular um valor para o limiar associado a 5 kHz. Neste trabalho considerou-se um valor para o limiar de indução de magnetofosfenos conservativo, 100 vezes superior a  $0,01 \text{ A/m}^2$ , ou seja igual a  $1 \text{ A/m}^2$ . Apenas foi encontrado um estudo que considerou valores de elevada frequência para a análise do limiar de dano da retina. Este estudo foi realizado por Butterwick et al. (2007), e baseou-se na análise do dano a partir da permeabilidade membranar ao iodeto de propídio (IP) (Butterwick, Vankov, Freyvert, & Palanker, 2007). A membrana é normalmente impermeável a este composto fluorescente, logo IP permite analisar a viabilidade da membrana. A análise do dano da retina foi feita sobre o tecido do olho da retina de galinhas e de suínos. Neste estudo colocaram elétrodos no interior de pipetas que permitiram fornecer densidades de corrente aos tecidos mencionados. O dano do tecido foi determinado pelo aumento da permeabilidade por um fator pelo menos igual a 2. Para um impulso com duração de  $100 \mu\text{s}$  o limiar de dano, de acordo com o estudo mencionado, é de  $5000 \text{ A/m}^2$  (Butterwick, Vankov, Freyvert, & Palanker, 2007). Contudo nada garante que se o factor for apenas de 0,1 ao invés de 2 a função da retina não esteja já comprometida. Além disso o que se verifica para o factor considerado é a destruição do tecido resultante da formação de poros. Devido à fragilidade do método de determinação de dano da retina os valores mencionados neste estudo não foram tidos em conta.

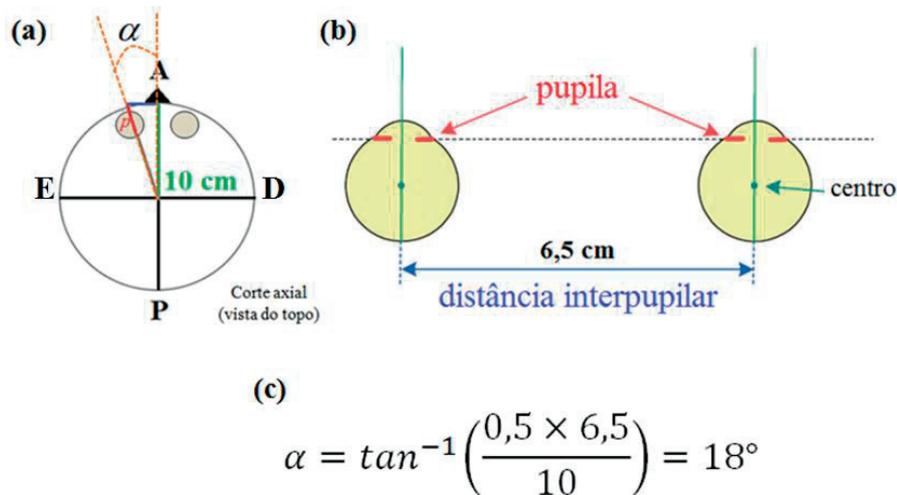
Para além do limiar de indução de magnetofosfenos na retina é crucial analisar qual o limiar de densidade de corrente no torso humano. Para valores de frequência inferiores a 1 kHz os riscos de indução de fibrilação ou falha respiratória são maiores do que para valores de frequência superiores. Para a frequência de 5 kHz o valor do limiar é igual a  $1 \text{ A/m}^2$  (ICNIRP, 1998).

Os resultados das simulações realizadas no âmbito do presente trabalho apenas foram considerados caso os valores dos limiares descritos fossem respeitados. Portanto para um valor de frequência de campo magnético variável no tempo de 5 kHz admitiu-se um limiar de indução de magnetofosfenos e de fibrilação de  $1 \text{ A/m}^2$ . O limiar de estimulação de neurónios do córtex, que foi discutido na secção 2.3.2, é igual a  $6 \text{ A/m}^2$  para valores de frequência da ordem de  $10^3 \text{ Hz}$ . Portanto a estimulação através de TMS tem de permitir um valor de densidade de corrente ao nível do córtex de  $6 \text{ A/m}^2$ . Este facto impõe que a indução relativa na retina deve ser igual ou inferior a  $(1/16) \times 100 \approx 16\%$ .

A utilização prática de qualquer sistema de TMS exige que seja determinado o limiar motor (em inglês *motor threshold*, MT) de cada doente. Esta quantidade define a intensidade do estímulo mínima para ocorrer movimento motor, ou seja para ocorrer estimulação cortical. Circunstâncias fisiológicas e patológicas podem conduzir à alteração da excitabilidade cortical, logo antes do tratamento com TMS é necessário determinar o MT para cada doente. Não são conhecidos os efeitos da presença de valores de densidade de corrente no córtex muito superiores ao limiar de estimulação. Assim o valor de indução relativa de 100% não deve estar associado a um máximo de densidade de corrente muito superior a  $6 \text{ A/m}^2$ .

Para a análise do valor de densidade de corrente na retina ao longo de todo o estudo de simulações foi necessário estabelecer uma posição da retina no modelo da cabeça utilizado (apresentado na **Figura 4.10**). Para este efeito estimou-se o valor da profundidade da retina ( $p$ ) e o valor do ângulo ( $\alpha$ ) que dá a direção da posição do olho no modelo esférico, ambas as quantidades indicadas na **Figura 4.10- a**. A distância da superfície da córnea à retina corresponde a 2,4 cm (HyperPhysics, 2013) e considerando um valor aproximado da cavidade ocular de 0,6 cm estimou-se o valor de profundidade da retina ( $p$ ) igual a 3 cm. Para a determinação de um valor aproximado do valor do ângulo ( $\alpha$ ) foi necessário conhecer a distância interpupilar (**Figura 4.10-b**). A distância

interpupilar média para adultos é igual a 6,5 cm (Gross, 2008). Através do cálculo do ângulo obteve-se o valor de  $\alpha = 18^\circ$  (Figura 4.10-c).



**Figura 4.10** Determinação da posição da retina no modelo da cabeça humana utilizado nos testes de simulação. (a) Representação do corte axial (com vista do topo) do modelo da cabeça humana, sendo o seu raio igual a 10 cm. (b) Ilustração da distância interpupilar, cujo valor para adultos humanos é igual a 6,5 cm (Gross, 2008). (c) Cálculo do ângulo  $\alpha$  indicado em (a) considerando a metade da distância interpupilar e o raio da esfera que representa o modelo da cabeça humana.

O olho apresenta elevada condutividade elétrica mas é envolvido por tecidos com baixa condutividade, tais como gordura, músculo e crânio (Laakso & Hirata, 2012). O crânio tem uma condutividade elétrica 40 vezes inferior à do cérebro. A avaliação do valor de densidade de corrente na retina, pelo método descrito na Figura 4.10, é obtido num meio com condutividade elétrica de  $0,33 \text{ A/m}^2$  pois o modelo da cabeça utilizado não inclui os olhos. Portanto o método aplicado ao longo dos testes de simulação para averiguar se o limiar de indução de magnetofosfenos é ou não excedido é bastante conservador.

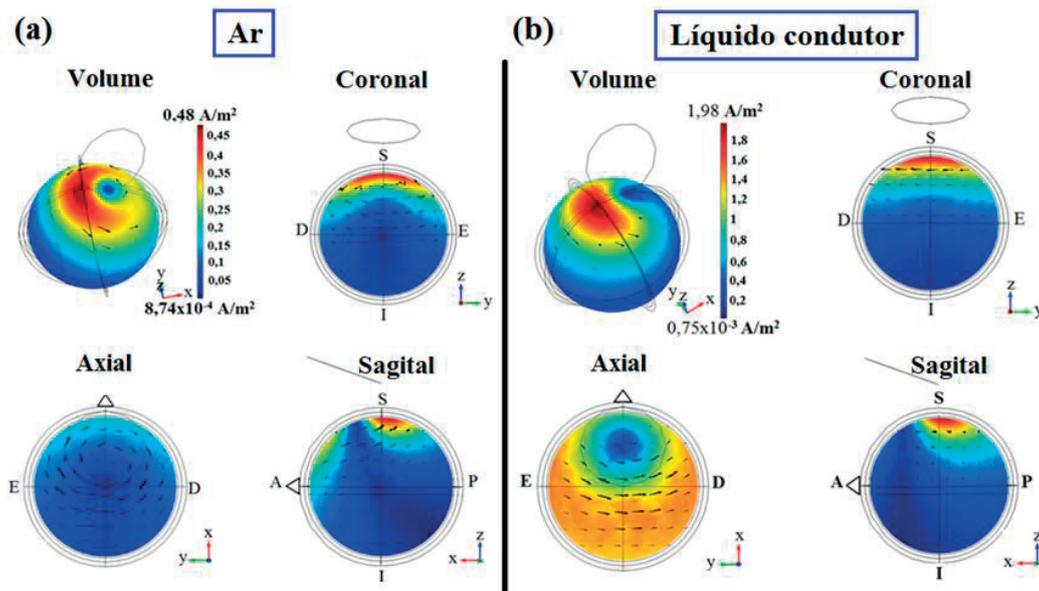
## 4.2 Estudo de configurações simples

As bobinas circulares simples foram as primeiras bobinas a serem utilizadas em TMS. Estas continuam a ser utilizadas para a estimulação cerebral magnética e, por isso é conveniente estudar a capacidade de bioindução não só de uma bobina mas também de um conjunto de bobinas. Nesta secção são discutidos os resultados de bioindução através de 1, 2 e 3 bobinas circulares simples. Todas as bobinas apresentam um diâmetro igual a 10 cm e um valor de corrente de 3184 A. Para cada caso é feita a comparação dos efeitos da ausência e presença de líquido condutor a envolver as bobinas e o modelo da cabeça humana. A capacidade de bioindução no centro de cada

uma das configurações estudadas é definida pelo valor de indução relativa. A indução relativa corresponde à razão entre o valor de densidade no centro e o máximo valor de densidade de corrente na superfície.

#### 4.2.1 Bioindução através de 1 bobina circular

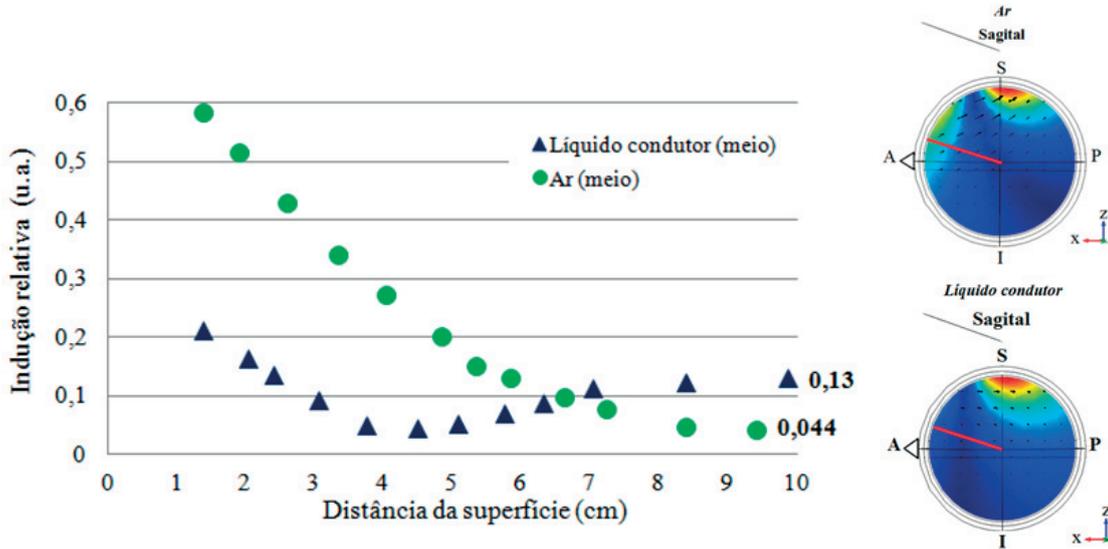
Uma bobina circular foi posicionada sobre o modelo da cabeça com inclinação de  $20^\circ$  e afastamento de 3 cm. O estudo da sua capacidade de bioindução foi feito em duas situações. Primeiro a bobina e o modelo estavam envolvidos em ar e depois por líquido condutor contido numa esfera com raio igual a 1 m (**Figura 4.11**). O modelo da cabeça foi posicionado no centro da esfera. O valor do pico de corrente na bobina foi igual a 3184 A. Comparando as distribuições de densidade de corrente entre a presença de ar e de líquido condutor constatamos que o mínimo passa pelo centro e pela região anterior, respetivamente.



**Figura 4.11** Distribuição de densidade de corrente para o volume e para os 3 cortes no centro (coronal, axial e sagital) resultante da bioindução de uma bobina circular (diâmetro = 10 cm, inclinação  $20^\circ$ ). As bobinas e o modelo da cabeça estão envolvidos em ar (a) e imersos em líquido condutor com  $\sigma = 40 \text{ S/m}$  contido numa esfera com 1 m de raio (b). Os valores de indução relativa no centro para os casos (a) e (b) são iguais a 4,4% e 13,0%, respetivamente. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.  $\sigma$ , condutividade elétrica.

A presença de líquido condutor aumenta o valor de indução relativa mínima de 4,4% para 13,0% comparativamente ao caso de o sistema estar rodeado por ar. O líquido condutor permite não só aumentar o valor de indução relativa no centro como obter um mínimo na região anterior, sendo esse identificável tanto pelo corte sagital na **Figura 4.11- b** como na **Figura 4.12** pelos pontos azuis do gráfico. A região anterior inclui a

localização dos olhos. Portanto se a posição do mínimo coincidir com a posição dos olhos o limiar de indução de magnetofosfenos não é ultrapassado. Na tentativa de deslocar a região do mínimo para uma posição favorável foi feita uma análise sobre os efeitos da variação da inclinação da bobina.



**Figura 4.12** Valores de indução relativa em função da distância à superfície obtidos ao longo da linha vermelha marcada nas imagens do lado direito. São apresentados os valores obtidos em duas situações diferentes, nomeadamente com a bobina e modelo da cabeça envolvidos por ar e por líquido condutor ( $\sigma = 40 \text{ S/m}$ ), respetivamente. A bobina está inclinada  $20^\circ$ , sendo identificada nas imagens do lado direito. S, superior. I, inferior. A, anterior. P, posterior.

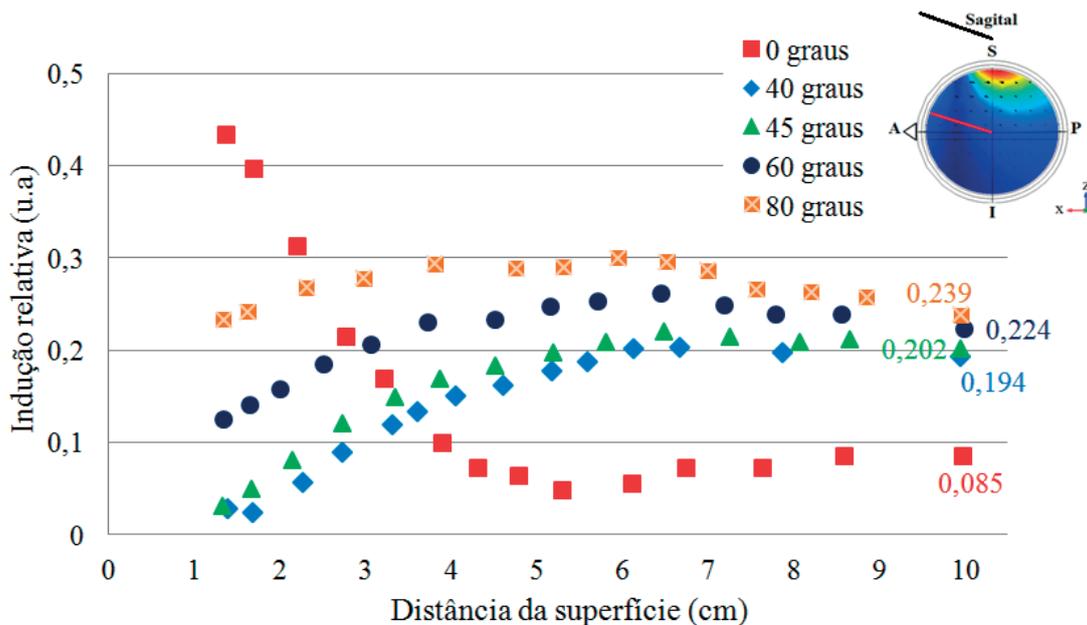
### Efeitos da variação da inclinação da bobina

O estudo dos efeitos resultantes da variação da inclinação da bobina foi feito com a bobina e o modelo da cabeça envolvidos por líquido condutor. De acordo com os resultados apresentados nesta subsecção, e tal como foi já explicado, a presença de líquido condutor é sem dúvida vantajosa.

Com o aumento do valor de inclinação ocorre a deslocação da região do mínimo de densidade de corrente em direção à região anterior (conclusão obtida através da análise do conjunto de imagens apresentado no **Anexo II**). Através do gráfico apresentado na **Figura 4.13** concluiu-se que o valor de inclinação da bobina mais favorável é igual a  $45^\circ$ . Ao valor de inclinação igual a  $45^\circ$  não está associado o maior valor de indução relativa no centro, sendo este igual a 20,2%. Porém, para valores de distância à superfície entre 1 e 3 cm (sobre a linha vermelha marcada na **Figura 4.13**) os valores de indução relativa são menores, permitindo respeitar com maior margem de segurança o limiar de indução de magnetofosfenos. Caso a bobina inclinada  $45^\circ$  e o

modelo não estivessem imersos em líquido condutor, mas apenas em ar, o valor de indução relativa no centro seria apenas de 6,0%.

Este conjunto de testes de simulação permitiu determinar um valor ótimo de inclinação para a bobina. No conjunto de testes de simulação realizados cujos resultados serão apresentados nas seções seguintes o valor de inclinação das bobinas considerado foi então de 45°.



**Figura 4.13** Valores de indução relativa obtidos sobre a linha vermelha marcada no corte sagital (imagem no canto superior direito) associados a cinco casos diferentes. Para cada um dos casos a bobina foi inclinada em diferentes valores, nomeadamente 0°, 40°, 45°, 60° e 80° (no sentido dos ponteiros do relógio). Para todos os casos estudados a bobina e o modelo estão imersos em líquido condutor ( $\sigma = 40$  S/m) contido numa esfera com um raio de 1 m. Os valores de indução relativa no centro (distância de 10 cm) são indicados no gráfico com a cor respetiva a cada caso. S, superior. I, inferior. A, anterior, P, posterior.  $\sigma$ , condutividade elétrica.

#### **Otimização das dimensões do contentor para a estimulação com uma bobina**

Os resultados dos testes de simulação apresentados nesta subsecção foram obtidos considerando um contentor esférico com um raio igual a 1 m para conter o líquido condutor. Porém a forma e as dimensões do contentor considerado não são práticas e, por isso procurou-se o valor ótimo das dimensões de um contentor cúbico. O modelo da cabeça foi posicionado no centro do cubo. Os resultados obtidos com um contentor cúbico com diferentes valores de aresta encontram-se resumidos na **Tabela 4.2**.

O maior valor de indução relativa no centro é igual a 16,6 %, sendo este valor obtido com um contentor cúbico cuja aresta tem 130 cm. Com a alteração de um

contentor esférico (diâmetro de 2 m) para um contentor cúbico (aresta com 1,3 m), preenchidos por líquido condutor, o valor de indução relativa no centro diminui de 20,2% para 16,6%. No entanto o volume do contentor diminui 48%, especificamente de 4189 L para 2197 L. Um contentor com menor volume possível seria o caso ideal, pois torna-se mais prático para futura utilização. Porém o uso de um contentor com menor volume tem associado o custo da diminuição do valor de densidade de corrente no centro, tal como podemos constatar pela **Tabela 4.2** O inverso não é sempre verdade, ou seja, o aumento do volume do contentor preenchido por líquido condutor nem sempre permite aumentar o valor de indução relativa no centro. Por exemplo, um contentor cúbico cuja aresta tem 170 ou 200 cm não permite superar o valor de indução relativa de 16,6% obtido caso a aresta tenha 130 cm. Portanto o volume de líquido condutor onde a bobina e o modelo da cabeça estão imersos influencia o valor de densidade de corrente no centro.

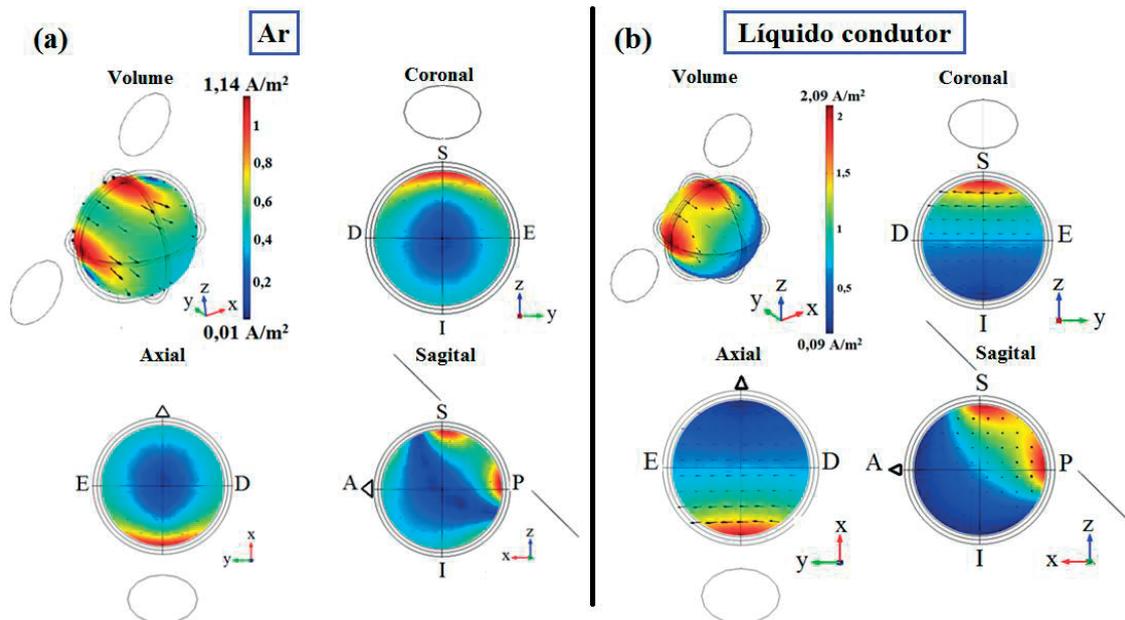
Analisando os valores de densidade de corrente na retina (**Tabela 4.2**) verificamos que todos são inferiores a  $1 \text{ A/m}^2$ . Além disso o valor de indução relativa na retina caso o contentor tenha 130 cm de aresta é 13,9%. Como este valor é inferior a 16% é possível aumentar a densidade de corrente para  $6 \text{ A/m}^2$  no córtex sem exceder o limiar de indução de magnetofosfenos através do aumento do valor de corrente na bobina.

**Tabela 4.2** Estudo do efeito da variação do volume de líquido condutor a envolver uma bobina circular e o modelo da cabeça. São indicados os valores mínimo e máximo de densidade de corrente para sua distribuição no volume. Apresentam-se também os valores de indução relativa no centro e os valores de densidade de corrente na retina. A variação de volume foi feita com a alteração da dimensão da aresta de um cubo entre 50 e 200 cm.

Aresta (cm)	Densidade de corrente no volume ( $\text{A/m}^2$ )		Densidade de corrente ( $\text{A/m}^2$ )   Indução relativa (%)	
	Mínimo	Máximo	Centro do cérebro	Retina
50	0,014	3,357	0,397   11,8	0,318   9,5
70	0,020	2,472	0,375   15,2	0,308   12,5
90	0,021	2,455	0,387   15,8	0,310   12,6
110	0,022	2,447	0,388   15,9	0,337   13,8
130	0,022	2,370	0,393   16,6	0,329   13,9
150	0,022	2,333	0,387   16,6	0,340   14,6
170	0,024	2,304	0,366   15,9	0,326   14,1
200	0,021	2,420	0,368   16,2	0,321   13,3

#### 4.2.2 Bioindução através de 2 bobinas circulares

Com o objetivo de avaliar se uma bobina extra poderia favorecer a estimulação cerebral profunda em relação ao uso de uma só bobina estudou-se uma configuração formada por 2 bobinas. A configuração inclui 2 bobinas com igual diâmetro (10 cm), afastadas 3 cm da superfície do modelo da cabeça e inclinadas 45°. A capacidade de bioindução foi analisada no caso de as bobinas e o modelo da cabeça serem envolvidas por ar ou por líquido condutor (**Figura 4.14**).



**Figura 4.14** Distribuição de densidade de corrente para o volume e para os 3 cortes no centro (coronal, axial e sagital) resultante da bioindução de duas bobinas circulares (diâmetro = 10 cm, inclinação 45°). As bobinas e o modelo da cabeça estão envolvidos em ar (a) e imersos em líquido condutor com  $\sigma = 40$  S/m contido numa esfera com 1 m de raio (b). Os valores de indução relativa no centro para os casos (a) e (b) são iguais a 8% e 32,1%, respetivamente. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.  $\sigma$ , condutividade elétrica.

Com as bobinas envoltas em ar, a presença de uma bobina extra, tal como esperado, não permite evitar o mínimo no centro do cérebro, sendo este visível na **Figura 4.14- a**. A rápida diminuição de indução com o aumento de profundidade deve-se ao efeito de superfície já explicado. No entanto o uso de líquido condutor a envolver o modelo e ambas as bobinas permite atenuar esse problema (**Figura 4.14- b**). Esta solução resulta no aumento do valor de indução relativa no centro de 8% para 32,1%. Além disso o limiar de indução de magnetofosfenos não é excedido pois o valor de indução relativa na retina neste caso é igual a 14,4%. Sendo o mínimo na região anterior do modelo visível na **Figura 4.14- b** (cortes axial e sagital). Particularmente, o valor de indução relativa na retina é igual a 14,4% em relação ao máximo valor de densidade de

corrente no volume de cérebro. Sendo este valor inferior a 16%, é possível estimular a região cortical impondo  $6 \text{ A/m}^2$  sem comprometer a retina.

### ***Otimização das dimensões do contentor para uma configuração com 2 bobinas***

A análise da capacidade de bioindução da configuração formada por duas bobinas foi feita tendo o modelo e as bobinas imersas em líquido condutor contido numa esfera com 1 m de raio. No entanto, a forma e as dimensões desse contentor não são práticas e, novamente procurou-se o valor ótimo das dimensões de um contentor cúbico. O modelo da cabeça foi posicionado no centro do cubo. O estudo foi feito com a variação do comprimento da aresta entre 40 e 140 cm. Os resultados obtidos encontram-se resumidos na **Tabela 4.3**.

**Tabela 4.3** Otimização do contentor para incluir uma configuração formada por duas bobinas circulares. São indicados os valores de densidade de corrente máximos para o volume da distribuição da densidade de corrente, sendo os valores mínimos iguais a zero (aproximadamente). Apresentam-se também os valores de indução relativa no centro e os valores de densidade de corrente na retina. A variação de volume foi feita com a alteração da dimensão da aresta de um cubo entre 40 e 140 cm.

Aresta (cm)	Densidade de corrente máxima no volume ( $\text{A/m}^2$ )	Densidade de corrente ( $\text{A/m}^2$ )   Indução relativa (%)	
		Centro do cérebro	Retina
140	2,092	0,657   31,4	0,232   11,1
130	2,082	0,660   31,6	0,215   10,3
120	2,082	0,648   31,1	0,200   9,6
100	2,093	0,651   31,1	0,220   10,5
75	2,067	0,650   31,5	0,222   10,8
60	1,984	0,600   30,3	0,164   8,3
50	1,981	0,555   28,0	0,138   7,0
40	1,775	0,428   24,1	0,200   9,6

Novamente verifica-se que a variação de volume tem influência sobre a rapidez da diminuição da indução com o aumento da distância à superfície, ou seja tem efeito sobre o valor de indução relativa no centro, embora a influência não seja tão significativa para valores de volume maiores.

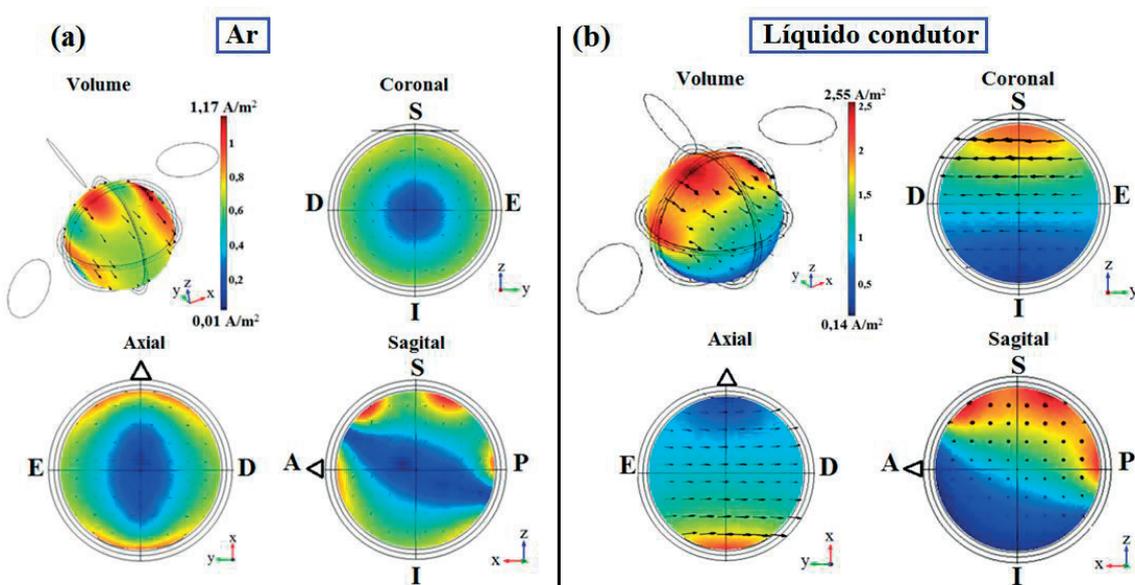
O caso ideal é promover o maior valor de indução relativa no centro, mas com um contentor com o menor volume possível. Nestas condições o valor do comprimento de aresta que cumpre estes dois requisitos é igual a 75 cm, permitindo um valor de indução relativa no centro de 31,5%. Além disso o valor do limiar de indução magnetofosfenos não pode ser ultrapassado, sendo este requisito cumprido. O valor de densidade de corrente na retina é igual a  $0,222 \text{ A/m}^2$  e inferior a 16%. O **Anexo III** inclui a

distribuição de densidade de corrente induzida pela configuração em análise imersa em líquido condutor incluído no contentor cúbico com um comprimento de aresta de 75 cm. No **Anexo III** é incluído também um gráfico com a relação entre a indução relativa e o aumento da distância da superfície.

A configuração formada por duas bobinas permite não só aumentar o valor de indução relativa no centro (aumento de 90,9%) como diminuir o volume do contentor cúbico (diminuição de 80,8%) relativamente a uma configuração formada por uma só bobina, ambas imersas em líquido condutor. Se o líquido condutor não estivesse presente o valor de indução relativa no centro seria apenas de 8%.

#### 4.2.3 Bioindução através de 3 bobinas circulares

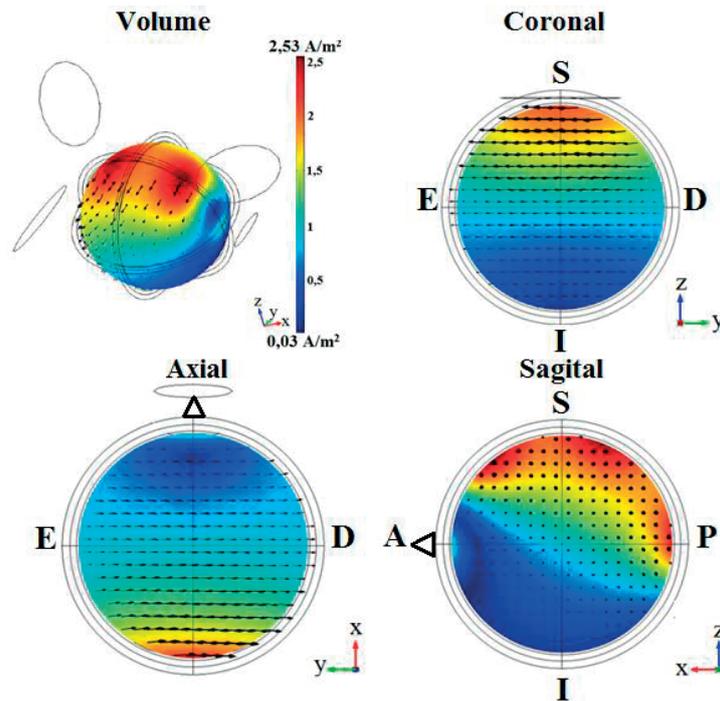
A configuração com 2 bobinas permite maior bioindução no centro do cérebro do que a formada por 1 só bobina. Portanto decidiu-se estudar a capacidade de bioindução de uma configuração com 3 bobinas. Todas apresentam diâmetro de 10 cm e um afastamento de 3 cm em relação ao modelo da cabeça. A bobina acrescentada tem uma inclinação de  $67,5^\circ$ . Comparou-se também os resultados da distribuição de densidade de corrente no caso de as bobinas e o modelo serem imersos ou não em líquido condutor (**Figura 4.15**).



**Figura 4.15** Distribuição de densidade de corrente para o volume e para os 3 cortes no centro (coronal, axial e sagital) resultante da bioindução de 3 bobinas circulares (diâmetro = 10 cm). As bobinas têm uma inclinação de  $45^\circ$  relativamente ao eixo perpendicular à cabeça, exceto a bobina posicionado no topo que está inclinada  $67,5^\circ$ . As bobinas e o modelo da cabeça estão envolvidos em ar **(a)** e imersos em líquido condutor com  $\sigma = 40$  S/m contido numa esfera com 1 m de raio **(b)**. Os valores de indução relativa no centro para os casos **(a)** e **(b)** são iguais a 9,1% e 41,1%, respetivamente. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.  $\sigma$ , condutividade elétrica.

O efeito de superfície foi muito acentuado devido à presença de uma terceira bobina (**Figura 4.15- a**) relativamente às configurações já apresentadas. A distribuição de densidade de corrente é bastante heterogénea e as regiões de mínimo são bastante evidentes. Com a presença de líquido condutor o efeito de superfície é atenuado (**Figura 4.15- b**). Assim a distribuição de densidade de corrente torna-se homogénea e a localização central do mínimo é deslocada para a região anterior. A adição da terceira bobina conduziu ao aumento do valor de indução relativa no centro (41,1%) comparativamente ao valor obtido com a última configuração estudada (32,1%). Porém ocorreu também o aumento do valor de densidade de corrente na retina de  $0,3 \text{ A/m}^2$  para  $0,8 \text{ A/m}^2$ . Apesar do valor de densidade de corrente ser inferior ao limiar de indução de magnetofosfenos ( $1 \text{ A/m}^2$ ) o objetivo é manter o valor de indução relativa igual ou menor do que 16%. O valor de  $0,8 \text{ A/m}^2$  corresponde a 31,4% do valor máximo de densidade de corrente do volume do cérebro. Para garantir que este valor fosse inferior a 16% procurou-se uma solução. Considerou-se uma quarta bobina em forma de elipse posicionada na região anterior. Mas com o dobro do valor de corrente e em sentido contrário em relação às restantes bobinas. Consequentemente o valor de densidade de corrente na região anterior diminuiu. Este efeito deve-se ao facto de as correntes induzidas pela bobina extra terem direção oposta às correntes induzidas pelas bobinas circulares. A solução descrita permitiu diminuir o valor de densidade de corrente na retina para  $0,3 \text{ A/m}^2$ , sendo o valor de indução relativa associado igual a 11,9%. **Figura 4.16** mostra qual a localização precisa da quarta bobina bem como a distribuição de densidade de corrente correspondente. A quarta bobina acrescentada à configuração não teve como objetivo o aumento do valor de indução relativa no centro, logo a designação dada à configuração foi mantida. Por fim, o valor de indução relativa no centro diminuiu 3,2%, sendo neste caso igual a 37,9% ao invés de 41,1%. Se o líquido condutor não estivesse presente o valor de indução relativa no centro seria de 6%.

Os resultados analisados relativos à configuração com 3 bobinas (mais 1 bobina adicional) foram obtidos tendo um contentor esférico (raio de 1 m) a suportar o líquido condutor. Esta configuração promove um valor de indução relativa no centro superior ao valor obtido através da configuração com 2 bobinas (secção 4.2.2). Assim o estudo sobre a configuração presente prosseguiu e terminou com a otimização das dimensões do contentor que inclui o líquido condutor.



**Figura 4.16** Distribuição de densidade de corrente para o volume e para os 3 cortes no centro (coronal, axial e sagital) resultante da bioindução de 3 bobinas circulares e com uma bobina extra para proteção. As bobinas circulares têm uma inclinação de  $45^\circ$  relativamente ao eixo perpendicular à cabeça, exceto a bobina posicionada no topo que está inclinada  $67,5^\circ$ . As bobinas e o modelo da cabeça estão imersos em líquido condutor com  $\sigma = 40$  S/m contido numa esfera com 1 m de raio. O valor de indução relativa no centro do cérebro e na retina são iguais a 37,9% e 11,9%, respetivamente. O valor de densidade de corrente na retina é igual a  $0,3$  A/m<sup>2</sup>. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.  $\sigma$ , condutividade elétrica.

#### ***Otimização das dimensões do contentor para uma configuração com 3 bobinas***

A otimização das dimensões do contentor para a configuração formada por 3 bobinas circulares realizou-se através da variação do valor do raio de uma esfera. Foram analisados os efeitos da variação do raio entre 25 e 100 cm. Portanto variou-se o volume entre 65 L e 4188 L. Os resultados obtidos em simulação estão resumidos na **Tabela 4.4**.

O aumento do volume de líquido condutor não garante um aumento do valor de indução relativa no centro, tal como já foi verificado anteriormente na seção 4.2.1. O valor de raio mais favorável é igual a 60 cm ao qual está associado um volume igual a 905 L. Assim a otimização do contentor esférico permitiu não só diminuir o seu volume, como também aumentar o valor de indução relativa no centro, sendo este igual a 38,4%. Além disso, após a alteração do volume, o limiar de indução de magnetofosfenos também não foi excedido. O valor de indução relativa na retina é 11,3%, sendo o valor de densidade de corrente igual a  $0,3$  A/m<sup>2</sup>. Como a percentagem de indução relativa não é maior do que 16% é possível impor  $6$  A/m<sup>2</sup> no córtex não excedendo o limiar de indução de magnetofosfenos.

O **Anexo IV** inclui a distribuição de densidade de corrente induzida pela configuração em análise imersa em líquido condutor dentro de um contentor esférico com raio igual a 60 cm. Acrescenta-se ainda a distribuição de densidade de corrente induzida no caso do sistema estar envolvido por ar. Além disso também é apresentada a variação da indução relativa ao longo da linha que une o local do máximo de densidade de corrente à superfície e o centro do cérebro.

**Tabela 4.4** Otimização do valor do raio de um contentor esférico para a configuração formada por 3 bobinas (mais uma bobina em forma de elipse). Indica-se o intervalo de valores de densidade de corrente relativos à distribuição de corrente no volume. São também indicados os valores de indução relativa no centro e os valores de densidade de corrente na retina para cada caso estudado.

Raio (cm)	Densidade de corrente no volume (A/m <sup>2</sup> )		Densidade de corrente (A/m <sup>2</sup> )   Indução relativa (%)	
	Mínimo	Máximo	Centro do cérebro	Retina
25	0,032	2,271	0,680   29,9	0,344   15,2
30	0,027	2,398	0,777   32,4	0,257   10,7
50	0,029	2,522	0,951   37,7	0,312   12,4
60	0,028	2,526	0,969   38,4	0,284   11,3
70	0,033	2,533	0,933   36,8	0,313   12,4
100	0,035	2,524	0,957   37,9	0,320   12,7

#### 4.2.4 Comparação das configurações estudadas com as bobinas do estado da arte

Foram analisadas 3 configurações que diferem no número de bobinas. A capacidade de bioindução de cada uma das configurações foi avaliada e em simultâneo realizou-se a otimização do contentor que inclui o líquido condutor, as bobinas e o modelo da cabeça humana.

Comparar o desempenho das configurações estudadas com o desempenho das bobinas do estado da arte é útil para determinar quais as próximas tarefas a realizar no seguimento do estudo. A **Tabela 4.5** tem como objetivo apresentar toda a informação necessária para permitir essa comparação.

A bobina em forma de 8 é a bobina comercial que promove uma estimulação focal. O valor de indução relativa para a maior distância à superfície que ainda poderá ser estimulada através desta bobina, especificamente 6 cm, é igual a 10%. Portanto

todas as configurações indicadas na **Tabela 4.5**, quer imersas em ar ou em líquido condutor, conseguem superar esse valor de indução relativa. No entanto a bobina em forma de 8 e as configurações estudadas não têm o mesmo propósito de estimulação. Enquanto a bobina em forma de 8 foi desenvolvida com o intuito de promover estimulação focal, com as configurações descritas pretende-se realizar estimulação profunda. O aumento da capacidade de bioindução em profundidade tem o custo da perda de focalidade, logo estimulação profunda e focal em simultâneo ainda não é possível (Deng, Lisanby, & Peterchev, 2013).

A bobina H representa o estado da arte da estimulação cerebral profunda. De acordo com a bibliografia consultada o valor da distância máxima que ainda poderá ser estimulada pela bobina H corresponde a 7 cm. Para esta distância à superfície o valor de indução relativa é igual a 47%. Qualquer uma das configurações estudadas e indicadas na **Tabela 4.5**, se envolvidas por ar, não ultrapassam o valor de indução relativa mencionado. No entanto a configuração formada por 3 bobinas, e uma bobina em forma de elipse adicional, permite um valor de indução relativa igual a 53,1% para uma profundidade de 7 cm. Portanto esta configuração supera o valor obtido pela bobina H. Contudo não podemos concluir que esta configuração poderia substituir a bobina H, pois seria necessário adaptá-la em relação ao corpo humano. Seria necessário reposicionar a configuração no interior do contentor, uma vez que a sua posição central não é favorável ao posicionamento de um doente para estimulação. Acresce portanto a necessidade de se definir a posição ótima do contentor em relação ao doente sem exceder o limiar de fibrilação.

O valor de indução relativa para uma distância à superfície de 10 cm obtido através da configuração ortogonal é igual a 53% (**Figura 4.1**). Este valor não é ultrapassado por nenhuma das configurações/bobinas indicadas na **Tabela 4.5**. Contudo a configuração ortogonal exige otimização de forma a ser transformada num sistema cuja utilização seja possível e adequada. Esta otimização foi executada, sendo feita a sua descrição detalhada na secção 4.3.

**Tabela 4.5** Capacidade de bioindução das configurações com 1, 2 e 3 bobinas para 6, 7 e 10 cm de profundidade. Apresenta-se ainda a capacidade de bioindução para a distância à superfície máxima possível de estimulação para as bobinas em forma de 8 e H (*Hesed*). Os valores de indução relativa apresentados para as diferentes distâncias à superfície indicadas foram calculados em relação ao valor de densidade de corrente máximo à superfície.

Bobina/configuração	Forma e dimensão do contentor (m)	Volume (L)	Distância à superfície (cm)	Indução relativa (%)	
				Ar	Líquido condutor (40 S/m)
<b>Bobina em forma de 8</b>	-	-	6	< 10	-
<b>Bobina H</b>	-	-	7	≈ 47	-
<b>1 bobina</b>	Cubo (aresta = 1,30)	2197	6	11,9	31,3
			7	9,1	26,4
			10	6,0	16,6
<b>2 bobinas</b>	Cubo (aresta = 0,75)	125	6	24,2	53,1
			7	18,4	42,8
			10	10,2	31,5
<b>3 bobinas (mais 1 bobina adicional)</b>	Esfera (raio = 0,60)	905	6	26,2	59,4
			7	20,0	53,1
			10	6,1	38,4

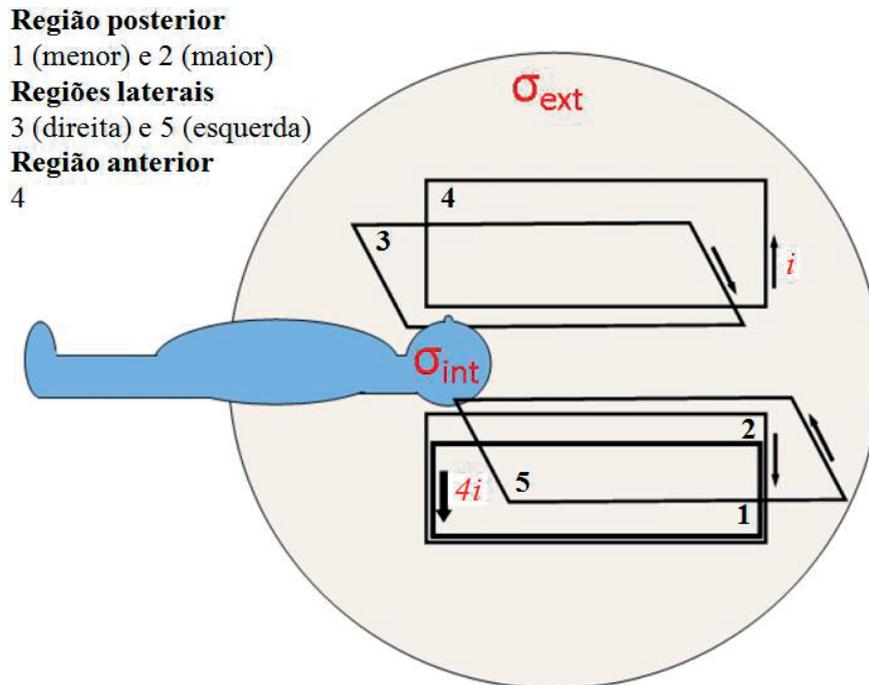
### 4.3 Configuração ortogonal

A presente secção descreve a origem da configuração ortogonal bem como as suas características, mas sobretudo explica detalhadamente a sua otimização. Acresce ainda a descrição de uma nova funcionalidade da configuração ortogonal otimizada, nomeadamente a estimulação cerebral profunda de um só hemisfério. No final é feita uma comparação entre a configuração ortogonal otimizada e as bobinas do estado da arte.

#### 4.3.1 Descrição da configuração ortogonal

A configuração ortogonal inclui 5 espiras retangulares posicionadas nas regiões anterior, posterior e laterais, sendo estas identificadas na **Figura 4.17**. Todas as espiras tem iguais dimensões e igual valor de corrente, exceto a espira com menores dimensões identificada pelo número 1. Esta espira tem um valor de corrente 4 vezes superior ao

valor de corrente que flui nas restantes espiras. O sentido da corrente que percorre cada uma das espiras é indicado pelas setas na **Figura 4.17**.

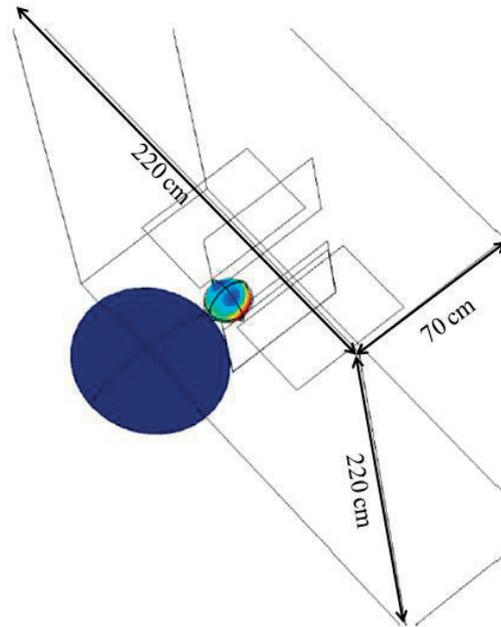


**Figura 4.17** Ilustração da posição das espiras retangulares (em perspectiva) relativamente à posição do doente (corte sagital). A espira mais pequena tem o quadrupolo do valor de corrente ( $4i$ ) relativamente às espiras maiores ( $i$ ). As setas indicam o sentido da corrente em cada uma das espiras. O sentido da corrente que flui nas espiras posicionadas na região posterior têm sentidos opostos. As espiras em conjunto com os modelos de cabeça e torso humanos estão imersos em líquido condutor (incluído numa esfera com 1 m de raio). O valor de condutividade elétrica do líquido condutor ( $\sigma_{ext}$ ) é muito superior ao valor de condutividade elétrica dos tecidos ( $\sigma_{int}$ ). Adaptada de (Oliveira & Jesus, 2011).

Por simulação verificou-se que o valor de indução relativa no centro do cérebro obtido pela configuração ortogonal tal como apresentada na **Figura 4.17** é igual a 63% (Oliveira & Jesus, 2011). Contudo o torso humano está também envolvido por líquido condutor. Consequentemente o valor de densidade de corrente no coração excede o limiar de indução de fibrilação. Para que este limiar fosse respeitado foi necessário truncar o líquido condutor ao nível da fronteira cabeça/corpo (**Figura 4.18**). Porém esta alteração conduziu à diminuição do valor de densidade de corrente no centro do cérebro. Portanto o valor de indução relativa no centro do cérebro também diminuiu, sendo igual a 53% (Silva & Ferreira, 2012).

A configuração ortogonal é incluída em conjunto com o modelo da cabeça num contentor em forma de paralelepípedo. O contentor tem 220 cm de largura e altura, e 70 cm de profundidade (**Figura 4.18**). Estas dimensões não são úteis pois exigem um volume excessivo de líquido condutor e uma área elevada para o seu acondicionamento.

Estas características devem ser otimizadas com vista à possível utilização futura de um sistema baseado na configuração ortogonal numa clínica e/ou hospital.



**Figura 4.18** Imagem tridimensional da configuração ortogonal com indicação dos valores altura, largura e profundidade do contêntor que inclui o líquido condutor. A distribuição de densidade de corrente no domínio que representa o cérebro e no modelo do corpo (elipsoide) é também mostrada. Os valores de densidade de corrente mínimo e máximo associados ao volume da esfera que representa o cérebro são iguais a 0,756 e 7,629 A/m<sup>2</sup>, respetivamente. Adaptada de (Dias Silva & Vieira Ferreira, 2012).

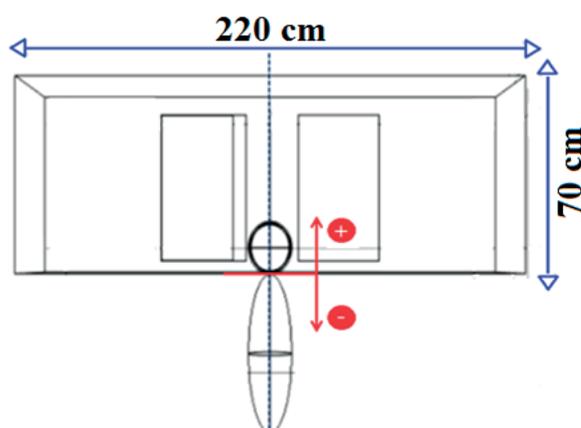
Com a otimização da configuração ortogonal pretende-se aumentar a sua capacidade de estimulação cerebral profunda, mas respeitando os limiares de indução de magnetofosfenos e de fibrilação. A otimização da configuração ortogonal tem também como objetivo a diminuição do volume do contêntor sem prejudicar a capacidade de estimulação cerebral profunda.

#### 4.3.2 Otimização da estimulação profunda

A otimização da configuração ortogonal realizou-se em quatro fases. Primeiramente determinou-se a posição ótima do contêntor em relação ao modelo do torso. Depois as dimensões do contêntor foram alteradas com o objetivo de diminuir o volume de líquido condutor. Por fim, os valores de corrente em cada uma das espiras foram reavaliados, e também foi feita a análise das dimensões das espiras. Cada uma das fases mencionadas será descrita em seguida. Lembra-se que o objetivo principal da otimização foi o aumento da indução relativa no centro do cérebro sem comprometer a função da retina ou do coração.

### Posição ótima do contentor em relação ao corpo

O valor da posição ótima do contentor em relação ao modelo do torso não pode conduzir a valores de densidade de corrente que excedam os limiares de indução de magnetofosfenos ou de fibrilação. Para a análise da posição mais favorável realizou-se o movimento do contentor relativamente à fronteira cabeça/corpo de acordo com as setas indicadas na **Figura 4.19**.



**Figura 4.19** Ilustração do deslocamento do contentor em relação ao torso humano para a definição da sua posição ótima. A posição do contentor influencia a distribuição de densidade de corrente tanto no modelo da cabeça como no modelo do torso. As setas vermelhas e os sinais positivo e negativo indicam o deslocamento do contentor para cima e para baixo, respetivamente, em relação à fronteira cabeça/torso (ponto de referência).

Em simultâneo ao deslocamento e para cada posição foram avaliados os valores de densidade de corrente no cérebro, na retina e no torso. Os resultados encontram-se sumarizados na **Tabela 4.6**.

**Tabela 4.6** Valores de densidade de corrente mínimo e máximo no volume do cérebro e do torso associados a diferentes posições do contentor relativamente ao torso. Apresenta-se também os valores de densidade de corrente e de indução relativa no centro do cérebro e na retina. Os sinais positivo e negativo indicam que o contentor foi deslocado para cima e para baixo, respetivamente, em relação à fronteira cabeça/torso.

Posição (cm)	Densidade de corrente no volume do cérebro (A/m <sup>2</sup> )		Densidade de corrente local (A/m <sup>2</sup> )   Indução relativa (%)		Densidade de corrente no volume do torso (A/m <sup>2</sup> )	
	Mínimo	Máximo	Centro do cérebro	Retina	Mínimo	Máximo
+ 2,5	0,319	7,211	3,429   47,5	0,983   13,6	$1,026 \times 10^{-8}$	$3,138 \times 10^{-4}$
+ 1,5	0,319	7,211	3,423   47,5	1,050   14,6	$1,025 \times 10^{-8}$	$3,138 \times 10^{-4}$
+ 0,5	0,333	7,438	3,725   50,1	0,857   11,5	$6,963 \times 10^{-9}$	$4,506 \times 10^{-4}$
0	0,236	7,614	3,737   49,1	0,465   6,1	$3,619 \times 10^{-8}$	0,005
- 0,5	0,191	7,694	3,903   50,7	0,479   6,2	$6,145 \times 10^{-4}$	10,958
- 1,5	0,206	7,780	4,161   53,5	0,586   7,5	$4,855 \times 10^{-3}$	6,496
- 2,5	0,140	7,949	4,375   55,0	0,910   11,5	0,012	14,379

Para todos os casos estudados o valor de indução relativa na retina é inferior a 16%, garantindo que o limiar de indução de magnetofosfenos adotado não é excedido. Todas as posições com valor positivo, indicadas na **Tabela 4.6**, permitem um valor de densidade de corrente máximo no volume do torso 4 ordens de grandeza abaixo do limiar de indução de fibrilação. Entre estes valores de posição do contentor o mais favorável é + 0,5 cm uma vez que tem associado o maior valor de indução relativa no centro, igual a 50,1%. Valores de indução relativa no centro do cérebro superiores poderiam ser obtidos com outras posições do contentor mas sempre com risco de indução de fibrilação associado.

A variação da posição do contentor relativamente aos modelos da cabeça e torso humanos origina várias alterações nos domínios sobre os quais o *software Comsol Multiphysics AC/DC* calcula o valor de densidade de corrente. Este facto conduz a problemas no cálculo da malha necessária para a simulação ser executada. A definição da posição mais favorável do contentor eliminou este problema permitindo a continuação da otimização da configuração ortogonal. Informação complementar é apresentada no **Anexo V**.

### ***Dimensões do contentor***

O líquido condutor é necessário para atenuar o efeito de superfície e, por isso é necessário um contentor, mas as suas dimensões têm de ser otimizadas. Para que no futuro um sistema de estimulação cerebral profunda, baseado na configuração ortogonal possa ser construído e utilizado de forma prática, as suas dimensões têm de ser as menores possíveis. Quanto menores forem as dimensões do contentor mais facilmente o sistema poderá ser acondicionado numa clínica ou hospital sem necessitar de um espaço adaptado.

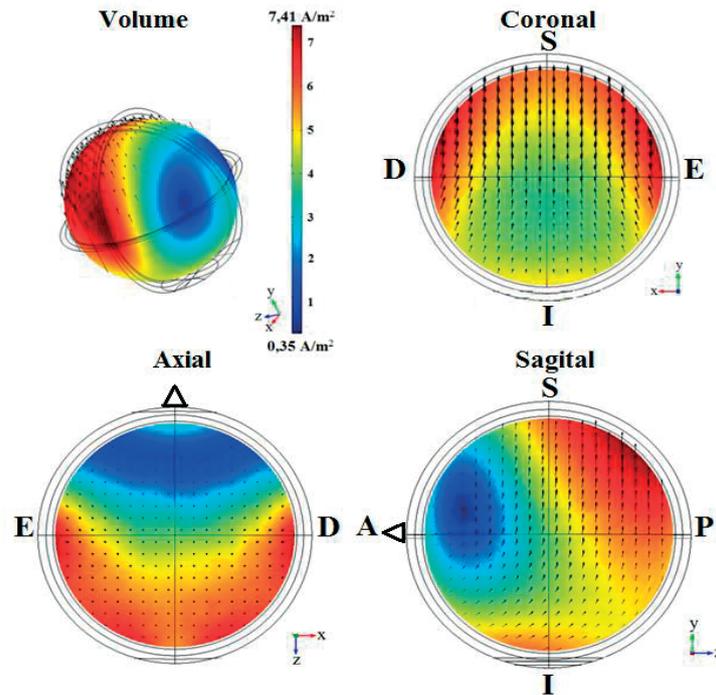
A diminuição do volume de líquido condutor pode ter um impacto positivo ou negativo sobre o valor de indução relativa no centro do cérebro, sendo necessário a avaliação das dimensões mais favoráveis para a estimulação cerebral profunda. Os resultados mais relevantes do conjunto de simulações executadas são apresentados na **Tabela 4.7**. Através destes resultados verifica-se que o aumento do volume do líquido condutor não implica um aumento do valor de indução relativa no centro, tal como já tinha sido concluído na secção 4.2. O maior valor de indução relativa no centro do cérebro obtido foi igual a 54,5%, sendo neste caso as dimensões do contentor para altura, largura e profundidade iguais a 140, 140 e 70 cm.

**Tabela 4.7** Resultados relevantes obtidos em simulação com a avaliação das dimensões mais favoráveis para o contentor. São apresentados os valores de densidade de corrente mínimo e máximo no volume do cérebro e do torso associados a contentores com diferentes dimensões. Apresenta-se também os valores de densidade de corrente e de indução relativa no centro do cérebro e na retina. Os valores da altura, largura e profundidade do contentor estão indicados em centímetros e separados por vírgulas.

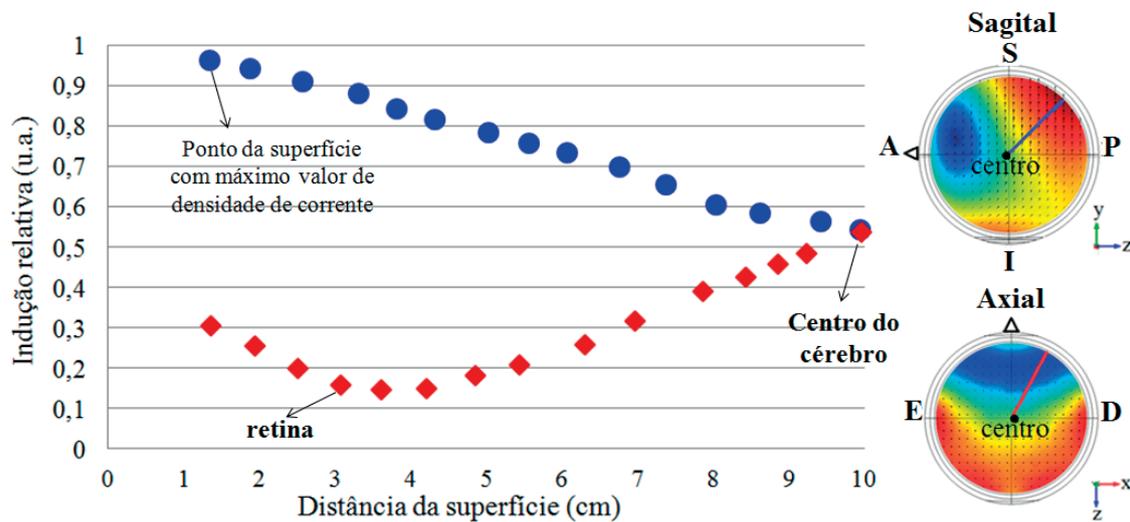
Dimensões (m)	Densidade de corrente no volume do cérebro ( $A/m^2$ )		Densidade de corrente local ( $A/m^2$ )   Indução relativa (%)		Densidade de corrente no volume do torso ( $A/m^2$ )	
	Mínimo	Máximo	Centro do cérebro	Retina	Mínimo	Máximo
220, 220, 70	0,333	7,438	3,725   50,1	0,857   11,5	$6,963 \times 10^{-9}$	$4,506 \times 10^{-4}$
200, 200, 70	0,361	7,464	3,838   51,4	0,743   10,0	$1,184 \times 10^{-8}$	$2,432 \times 10^{-4}$
180, 180, 70	0,330	7,409	3,908   52,8	0,775   10,5	$1,011 \times 10^{-8}$	$3,138 \times 10^{-4}$
160, 160, 70	0,307	7,398	3,890   52,3	1,007   13,6	$1,242 \times 10^{-8}$	$4,400 \times 10^{-4}$
140, 140, 70	0,352	7,405	4,033   54,5	1,184   15,9	$1,765 \times 10^{-8}$	$1,005 \times 10^{-3}$
120, 120, 70	0,298	7,397	3,784   51,2	1,805   24,4	$1,819 \times 10^{-8}$	$8,153 \times 10^{-4}$
110, 110, 70	0,333	7,413	3,911   52,8	2,142   28,9	$2,621 \times 10^{-8}$	$1,170 \times 10^{-3}$

Considerando as dimensões do contentor para altura, largura e profundidade iguais a 140, 140 e 70 cm, o valor máximo de densidade de corrente no volume do torso mantém-se baixo. Especificamente 3 ordens de grandeza abaixo do limiar de fibrilação. Além disso o valor de indução relativa na retina é 15,9%. Lembra-se que este valor deve ser inferior ou igual a 16%, logo procurou-se ainda diminuir a indução relativa na retina no restante processo de otimização. Assim garante-se maior margem de segurança em relação ao limiar de indução de magnetofosfenos. A distribuição da densidade de corrente no volume e cortes coronal, axial e sagital do cérebro é apresentada na **Figura 4.20**.

Para completar a informação fornecida pela **Figura 4.20** é apresentada ainda a **Figura 4.21**. Esta figura inclui a variação da indução relativa com o aumento da profundidade no cérebro a partir do ponto com máximo valor de densidade de corrente (linha azul). Além disso, a **Figura 4.21** inclui também a variação da indução relativa desde o ponto à superfície cuja direção inclui a localização estimada da retina (linha vermelha), sendo esta indicada na **Figura 4.10**.



**Figura 4.20** Distribuição de densidade de corrente no volume e cortes (coronal, axial e sagital) do cérebro obtida através da configuração ortogonal imersa em líquido condutor contido num contentor com altura, largura e profundidade iguais a 140, 140 e 70 cm. O modelo da cabeça está também imerso em líquido condutor, mas 2,5 cm de altura está em contacto com o ar. O valor de indução relativa no centro do cérebro e na retina é igual a 54,4% e 15,9%, respetivamente. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.

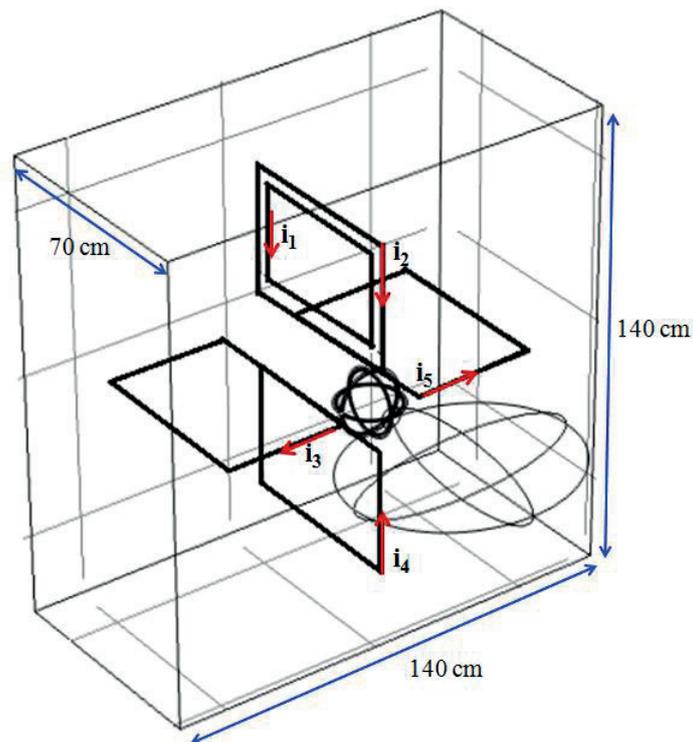


**Figura 4.21** Variação do valor de indução relativa com aumento da profundidade no cérebro ao longo das linhas azul e vermelha marcadas nas imagens dos cortes sagital e axial, respetivamente. A linha vermelha desenhada no corte axial inclui a localização estimada da retina.

Como os limiares de indução de magnetofosfenos e de fibrilação não são excedidos, e garantindo o maior valor de indução relativa no centro, a otimização prosseguiu para a fase 3 mantendo-se o contentor com as dimensões mencionadas.

### Valores de corrente

Após a determinação das dimensões mais favoráveis do contentor a otimização da configuração ortogonal prosseguiu-se com a avaliação dos valores de corrente nas espiras. Antes da otimização o valor de corrente em cada uma das cinco espiras ( $i_n$ ,  $n = 1, 2, 3, 4, 5$ ) era dado pela seguinte relação,  $i_1 = -4 I_0$ ,  $i_{2, 4} = I_0$ ,  $i_{3, 5} = -I_0$ , sendo  $I_0 = 3184$  A (**Figura 4.22**).



**Figura 4.22** Esquema da configuração ortogonal com identificação da corrente nas espiras ( $i_n$ ,  $n = 1, 2, 3, 4, 5$ ) bem como do sentido de corrente (setas vermelhas). São indicadas também as dimensões otimizadas do contentor.

A avaliação dos valores de corrente não tem como objetivo determinar o valor específico da corrente. O objetivo é a determinação da relação mais favorável entre os valores de corrente em cada uma das espiras. A uma dada relação estão associados valores de indução relativa no centro do cérebro e na retina específicos. Sabendo-se qual a relação mais favorável, o aumento/diminuição dos valores de densidade de corrente no cérebro é conseguido facilmente pelo aumento/diminuição do valor de corrente em todas as espiras (pela mesma quantidade). Assim os valores de indução relativa na retina e centro não se alteram.

Realizaram-se várias simulações através do aumento e diminuição dos valores de corrente em todas as espiras. Os resultados relevantes estão apresentados resumidamente na **Tabela 4.8**.

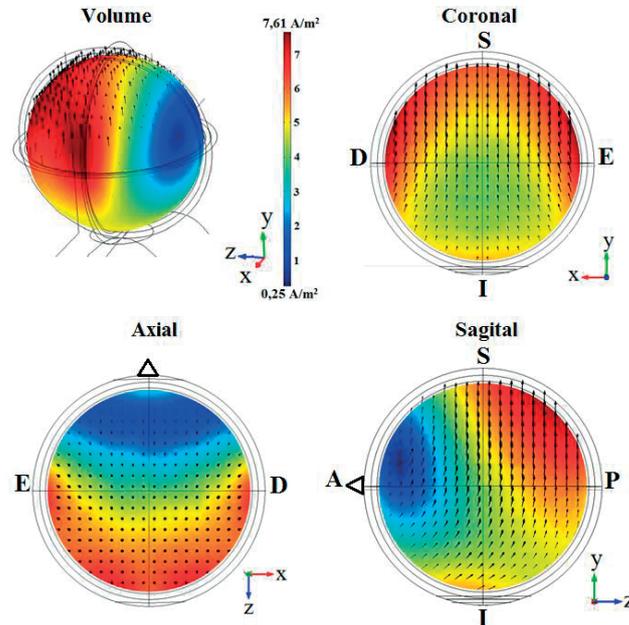
**Tabela 4.8** Otimização dos valores de corrente nas espiras que formam a configuração ortogonal. Os valores de corrente em cada uma das 5 espiras ( $i_n$ ,  $n = 1, 2, 3, 4, 5$ ). Os valores  $i_2$ ,  $i_3$  e  $i_5$  foram mantidos iguais. As alterações foram feitas sobre os valores  $i_1 = -4 I_0$  e  $i_4 = I_0$ , através da multiplicação por fatores superiores ou inferiores a 1 para aumentar ou diminuir, respetivamente, o valor de corrente. O valor de  $I_0$  é 3184 A. São indicados os valores mínimo e máximo de densidade de corrente para o volume do cérebro e torso. Apresentam-se ainda os valores de densidade de corrente no centro do cérebro e retina em conjunto com os respetivos valores de indução relativa.

Alteração da corrente	Densidade de corrente no volume do cérebro ( $A/m^2$ )		Densidade de corrente local ( $A/m^2$ )   Indução relativa (%)		Densidade de corrente no volume do torso ( $A/m^2$ )	
	Mínimo	Máximo	Centro do cérebro	Retina	Mínimo	Máximo
$i_1 \times 1,5$	0,346	12,668	6,048   47,7	1,630   12,9	$1,148 \times 10^{-8}$	$6,303 \times 10^{-4}$
$i_1 \times 1,25$	0,280	9,919	5,034   50,8	1,456   14,7	$1,164 \times 10^{-8}$	$6,697 \times 10^{-4}$
$i_1 \times 1,125$	0,265	8,593	4,534   52,8	1,244   14,5	$1,864 \times 10^{-8}$	$1,027 \times 10^{-3}$
$i_1 \times 1,0625$	0,297	7,971	4,288   53,8	1,303   16,4	$1,904 \times 10^{-8}$	$1,065 \times 10^{-3}$
$i_1 \times 1,5; i_4 \times 0,75$	0,283	12,780	6,415   50,2	1,730   13,5	$2,815 \times 10^{-8}$	$1,562 \times 10^{-3}$
$i_1 \times 1,25; i_4 \times 0,875$	0,290	9,977	5,201   52,1	1,386   13,9	$9,114 \times 10^{-9}$	$4,895 \times 10^{-4}$
$i_4 \times 0,875$	0,280	7,501	4,194   55,9	1,156   15,4	$5,673 \times 10^{-9}$	$3,092 \times 10^{-4}$
$i_4 \times 0,750$	0,251	7,614	4,387   57,6	1,137   14,9	$1,631 \times 10^{-8}$	$9,022 \times 10^{-4}$
$i_4 \times 0,650$	0,205	7,697	4,527   58,8	1,250   16,2	$5,894 \times 10^{-9}$	$3,131 \times 10^{-4}$
$i_4 \times 0,625$	0,202	7,718	4,556   59,0	1,369   17,7	$8,076 \times 10^{-9}$	$4,863 \times 10^{-4}$

O limiar de indução de fibrilação não é excedido em qualquer um dos casos indicados na **Tabela 4.8**, pois o valor de densidade de corrente máximo do volume do torso está 3 ou 4 ordens de grandeza abaixo daquele valor. Sendo a condição limitante o valor de indução relativa na retina de 16% do máximo, a multiplicação da corrente  $i_4$  pelo fator 0,750 é a alteração mais favorável. A redução de 25% da corrente na espira 4 permite obter o maior valor de indução relativa no centro do cérebro sem comprometer a retina. Neste caso o valor de indução relativa na retina é 14,9%. Portanto a relação ótima entre as correntes associadas às espiras que constituem a configuração ortogonal define-se por,  $i_1 = -4 I_0$ ,  $i_2 = I_0$ ,  $i_3 = -I_0$ ,  $i_4 = 0,750 I_0$  e  $i_5 = -I_0$ .

Esta fase do processo de otimização conduziu ao aumento em 9% do valor de indução relativa no centro do cérebro comparativamente ao valor obtido antes da otimização. A relação encontrada permite em simultâneo o maior valor de indução relativa no centro e o menor valor de densidade de corrente na retina, tal como indicado na **Tabela 4.8**. A distribuição de densidade de corrente induzida pela configuração ortogonal após 3 fases de otimização é apresentada na **Figura 4.23**. Se o meio onde as espiras e parte do modelo da cabeça estão imersos não fosse líquido condutor mas

apenas ar, o valor de indução relativa no centro seria muito inferior, nomeadamente 4,5%. A variação da densidade de corrente com o aumento da distância da superfície caso o sistema esteja imerso em líquido condutor ou rodeado por ar é apresentada no Anexo VI.



**Figura 4.23** Distribuição de densidade de corrente no volume e cortes (coronal, axial e sagital) do cérebro induzida pela configuração ortogonal otimizada. A otimização foi realizada sobre a posição e dimensões do contentor bem como sobre a relação entre as correntes que percorrem as espiras. O valor de indução relativa no centro do cérebro e na retina são iguais a 57,6% e 14,9%, respetivamente. Os valores de densidade de corrente no centro e na retina são 4,387 e 1,137 A/m<sup>2</sup> se o valor de  $I_0 = 3184$  A. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.

O volume de líquido condutor influencia o valor de densidade de corrente induzida no cérebro. Após a definição da relação ótima das correntes nas espiras o aumento ou a diminuição das dimensões do contentor poderiam ser favoráveis. Para esclarecer esta dúvida foram feitas duas simulações extra. Concluiu-se que quer o aumento quer a diminuição do volume não permitiu aumentar o valor de indução relativa no centro, sendo os resultados indicados na **Tabela 4.9**. Portanto comprova-se que os valores das dimensões determinadas na fase anterior de otimização são de facto as dimensões ótimas. Consequentemente as dimensões do contentor não serão alteradas na última fase de otimização cuja descrição é apresentada em seguida.

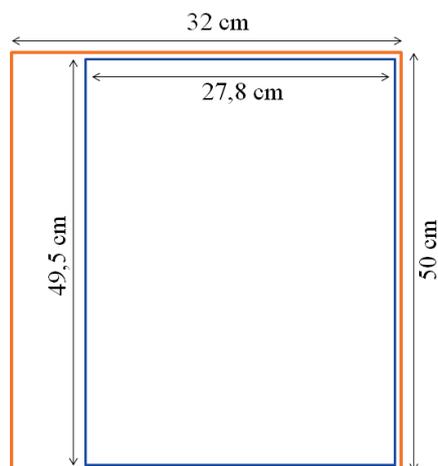
**Tabela 4.9** Resultados obtidos por simulação com a variação do volume do contendor após otimização da configuração ortogonal. São indicados os valores de densidade de corrente mínimo e máximo do volume, e ainda do centro do cérebro e da retina. Apresentam-se também os valores de indução relativa em percentagem do centro do cérebro e retina. Os mesmos valores são indicados para o caso de as bobinas e parte do modelo da cabeça estarem rodeados por ar.

Meio	Dimensões do contendor (cm)	Densidade de corrente no volume do cérebro ( $A/m^2$ )		Densidade de corrente local ( $A/m^2$ )   Indução relativa (%)		Densidade de corrente no volume do torso ( $A/m^2$ )	
		Mínimo	Máximo	Centro do cérebro	Retina	Mínimo	Máximo
Líquido condutor	150, 150, 70	0,226	7,613	4,151   54,5	1,018   13,4	$2,395 \times 10^{-8}$	$1,558 \times 10^{-3}$
	140, 140, 70	0,2512	7,614	4,387   57,6	1,137   14,9	$1,631 \times 10^{-8}$	$9,022 \times 10^{-4}$
	130, 130, 70	0,2779	7,632	4,027   52,8	1,355   17,8	$2,184 \times 10^{-8}$	$1,078 \times 10^{-3}$
Ar	-	0,0833	5,565	0,246   4,5	3,815   69,3	$2,147 \times 10^{-8}$	$1,099 \times 10^{-3}$

### *Dimensões das espiras*

A última fase da otimização dedicou-se à determinação das dimensões das bobinas mais favoráveis. Os valores de altura e largura das espiras maiores da configuração ortogonal são iguais a 50 e 32 cm, respetivamente. A espira mais pequena tem uma altura igual a 49,5 cm e largura igual a 27,8 cm. Todos os valores mencionados estão indicados na **Figura 4.24**.

As dimensões das bobinas foram diminuídas em diferentes quantidades, mas serão apenas discutidos os resultados obtidos com a diminuição dos valores de altura e largura em 5 e 10 cm. Inicialmente foram diminuídos 5 e 10 cm sobre todas as espiras em simultâneo, e depois apenas sobre as espiras 1, 2 e 4, uma vez que são estas as espiras que terão maior influência sobre o valor de densidade de corrente na retina. Os resultados principais são sumarizados na **Tabela 4.10**. A diminuição de 10 cm ao invés de 5 cm foi menos favorável em termos do valor de indução relativa no centro e, por isso as restantes simulações estudaram o efeito da diminuição de 5 cm.



**Figura 4.24** Ilustração das espiras sobrepostas que fazem parte da configuração ortogonal, sendo indicados os valores de altura e largura.

**Tabela 4.10** Resultados do estudo sobre as dimensões das espiras que constituem a configuração ortogonal. Apresentam-se os valores de densidade de corrente (mínimo e máximo) do volume do cérebro e torso. São indicados os valores de densidade de corrente do centro do cérebro e da retina bem como os respectivos valores de indução relativa.

Valor (cm)	Densidade de corrente no volume do cérebro ( $A/m^2$ )		Densidade de corrente local ( $A/m^2$ )   Indução relativa (%)		Densidade de corrente no volume do torso ( $A/m^2$ )	
	Mínimo	Máximo	Centro	Retina	Mínimo	Máximo
- 5	0,209	7,315	4,072   55,7	0,797   10,9	$4,441 \times 10^{-9}$	$2,509 \times 10^{-4}$
- 10	0,248	6,936	3,721   53,7	0,523   7,5	$4,250 \times 10^{-9}$	$2,259 \times 10^{-4}$
- 5 (espira 1)	0,181	6,715	3,324   49,5	0,503   7,5	$4,126 \times 10^{-9}$	$1,498 \times 10^{-4}$
- 5 (espira 1 e 2)	0,220	6,948	3,814   54,9	0,295   4,2	$4,476 \times 10^{-9}$	$1,682 \times 10^{-4}$
- 5 (espira 4)	0,207	7,744	4,587   59,2	1,283   16,6	$1,838 \times 10^{-9}$	$9,526 \times 10^{-5}$

Tendo em conta que o valor de indução relativa na retina não pode exceder o valor de 16% e analisando a **Tabela 4.10** concluiu-se que nenhuma das alterações foi favorável. Portanto não foi obtido um valor de indução relativa no centro superior ao valor obtido na fase de otimização anterior, que permitisse salvaguardar a retina. Por exemplo, a diminuição das dimensões por 5 cm da espira 4 conduziu ao valor de indução relativa no centro igual a 59,2%, mas o valor associado à retina excedeu os 16%.

O aumento das dimensões das espiras não é conveniente pois tal implicaria aumentar também as dimensões do contentor. No entanto foi analisado o efeito do aumento das dimensões das espiras de forma a não ficar esta dúvida pendente.

Mantendo a posição e as dimensões ótimas do contentor podemos aumentar no máximo 3 cm tanto na largura como na altura das espiras. Neste caso a indução relativa no centro seria igual a 47,6%. Comparando este valor com o valor de 57,6%, obtido após a otimização da configuração ortogonal, conclui-se que não existe vantagem acrescida.

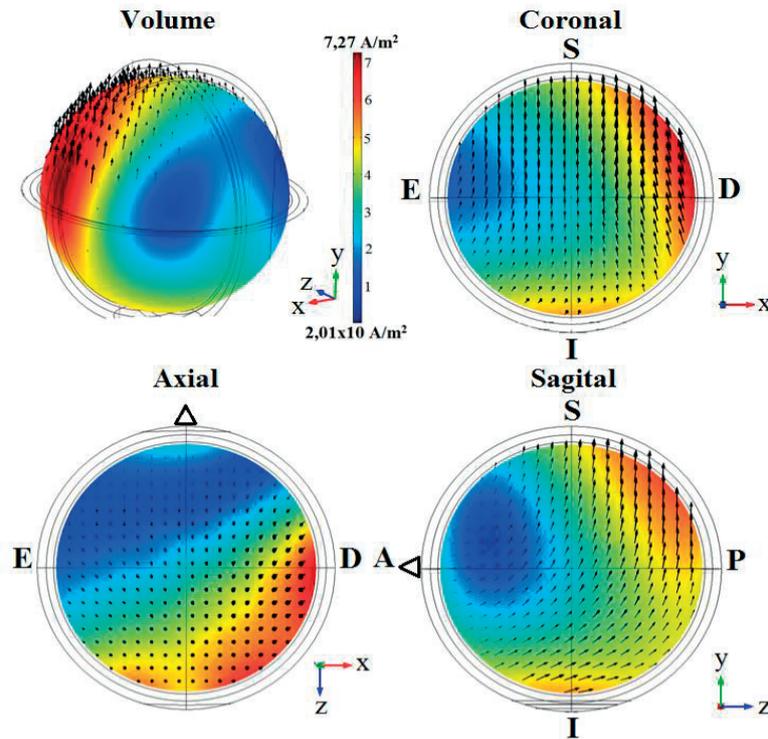
### 4.3.3 Estimulação de um só hemisfério

A configuração ortogonal até aqui descrita permite a estimulação de todo o cérebro. Porém existem evidências de que a estimulação de um só hemisfério poderá ser benéfica para o tratamento de algumas patologias. A estimulação de um só hemisfério poderá ser útil no tratamento de sintomas clássicos da esquizofrenia (descrita na secção 3.3). Por exemplo, a estimulação do córtex temporoparietal esquerdo com recurso à bobina H permitiu uma melhoria significativa sobre as alucinações auditivas em doentes com esquizofrenia (Rosenberg, Roth, Kotler, Zangen, & Dannon, 2011). Uma potencial forma de tratamento após AVC poderá ser a inibição do hemisfério não lesado e/ou a estimulação excitatória do hemisfério lesado. Alguns estudos, tal como descrito na secção 3.6, constataram melhorias significativas sobre as condições de AVC após tratamento com aplicação de rTMS. Foi já verificado o aumento da capacidade da função e controlo do movimento em doentes após AVC (Málly & Dinya, 2008) e maior capacidade de nomeação de figuras perdida em condição de afasia (Chieffo et al., 2013; Naeser et al., 2012). Tendo em conta estas evidências decidiu-se estudar a possibilidade da adaptação da configuração ortogonal para a estimulação de um só hemisfério. Os resultados desse estudo são apresentados em seguida e foram obtidos através da configuração ortogonal otimizada.

A estimulação de apenas o lado direito do cérebro exige que não exista corrente a percorrer a espira posicionada no lado esquerdo e vice-versa. Mas mantendo-se a corrente a percorrer as espiras localizadas nas regiões anterior e posterior. Os valores de densidade de corrente obtidos com a estimulação dos lados direito e esquerdo do cérebro são semelhantes. Consequentemente os dados apresentados são referentes apenas à estimulação do lado direito (**Figura 4.25**). No entanto os resultados relativos à estimulação do lado esquerdo estão apresentados no **Anexo VII**.

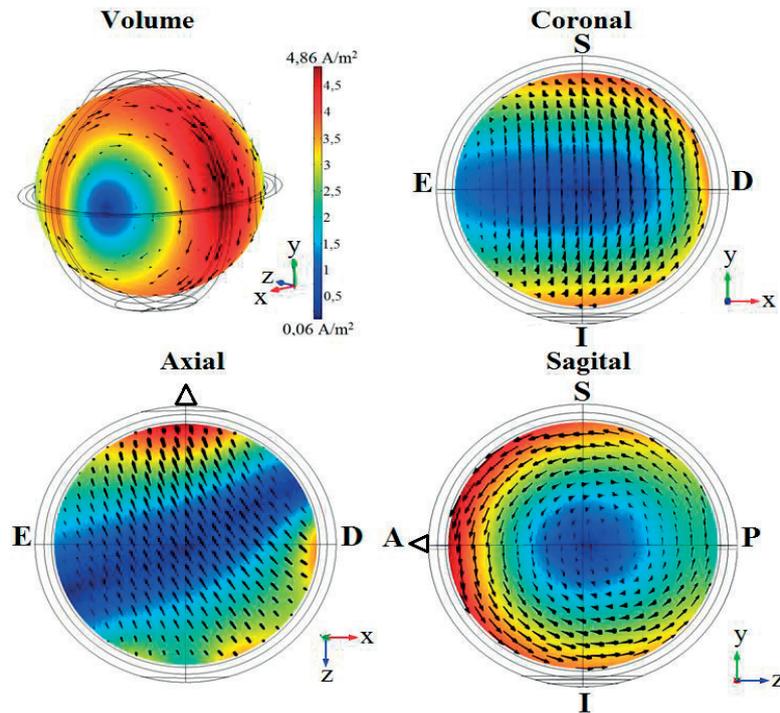
A estimulação do hemisfério direito com recurso à configuração ortogonal permite um valor de indução relativa no centro do cérebro igual a 38,6%. Obteve-se este

resultado com o contendor preenchido por líquido condutor. Os valores de indução relativa na retina esquerda e direita são 15,4% e 18,9%, respectivamente. Logo será essencial otimizar o sistema no sentido de não ultrapassar o valor de indução relativa na retina máximo de 16%. O objetivo é evitar a indução de magnetofosfenos. O limiar de indução de fibrilação não é ultrapassado, uma vez que o máximo valor de densidade de corrente do volume do torso tem 4 ordens de grandeza abaixo de  $1 \text{ A/m}^2$ .



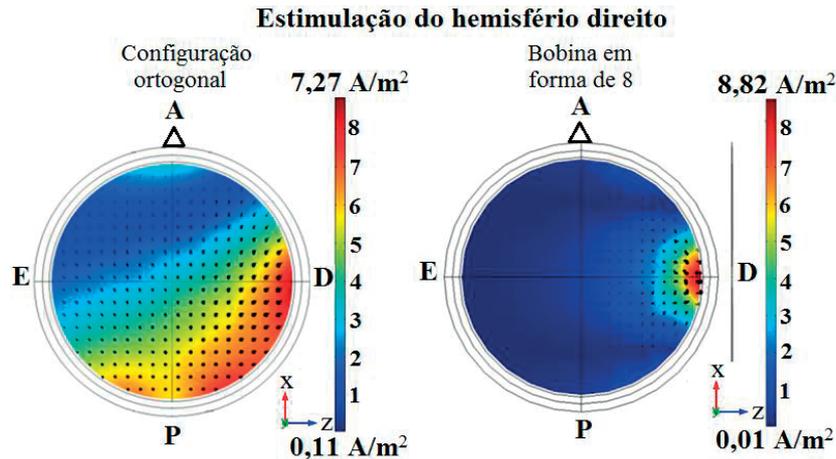
**Figura 4.25** Distribuição de densidade de corrente do volume e cortes do cérebro (coronal, axial e sagital) resultante da estimulação do hemisfério direito do cérebro pela configuração ortogonal. Os valores de densidade de corrente no centro, na retina do lado esquerdo e na retina do lado direito são iguais a 2,806, 1,118 e 1,375  $\text{A/m}^2$ , respectivamente. O valor de indução relativa no centro do cérebro é 38,6%. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.

Se o contendor não estivesse preenchido por líquido condutor o valor de indução relativa no centro diminuiria para 5,9% devido ao efeito de superfície. A distribuição de densidade de corrente seria desvantajosa devido à localização do máximo e do mínimo de densidade de corrente, tal como apresentado na **Figura 4.26**.



**Figura 4.26** Distribuição de densidade de corrente do volume e cortes (coronal, axial e sagital) do cérebro associada à estimulação do hemisfério direito. A estimulação realizou-se através da configuração ortogonal com o contentor vazio, ou seja, as espiras e o modelo da cabeça estão envolvidos por ar. Os valores de densidade de corrente no centro e na retina no hemisfério esquerdo e direito são iguais a 0,287, 3,121 e 3,425 A/m<sup>2</sup>. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.

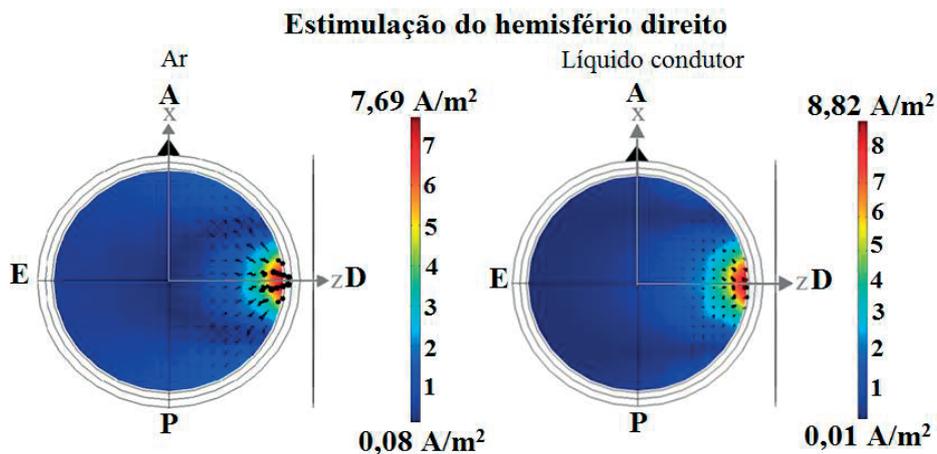
Em seguida é feita a comparação entre os desempenhos da bobina em forma de 8 e da configuração ortogonal otimizada relativamente à estimulação de um hemisfério. De forma a ser possível uma comparação direta executou-se a simulação com a bobina em forma de 8 nas mesmas condições da configuração ortogonal. Portanto a bobina em forma de 8 foi imersa em líquido condutor incluído no mesmo contentor e com igual valor de condutividade elétrica (40 S/m). A bobina em forma de 8 foi posicionada do lado direito do modelo da cabeça humana com o objetivo de estimular o hemisfério direito. Enquanto a configuração ortogonal permitiu um valor de indução relativa no centro igual a 38,6%, a bobina em forma de 8 conduziu a um valor igual a 5,8%. Esta elevada diferença entre os valores de indução relativa no centro do cérebro pode ser verificada através da **Figura 4.27**, que apresenta as distribuições de densidade de corrente relativas ao corte axial do cérebro.



**Figura 4.27** Distribuições de densidade de corrente do corte axial do cérebro obtidas pela configuração ortogonal otimizada e pela bobina em forma de 8, ambas imersas em líquido condutor, sendo os valores de densidade de corrente no centro do cérebro iguais a 2,806 e 0,511 A/m<sup>2</sup>, respetivamente. Enquanto a configuração ortogonal otimizada permite um valor de indução relativa no centro do cérebro igual a 38,6%, a bobina em forma de 8 permite apenas 5,8%. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.

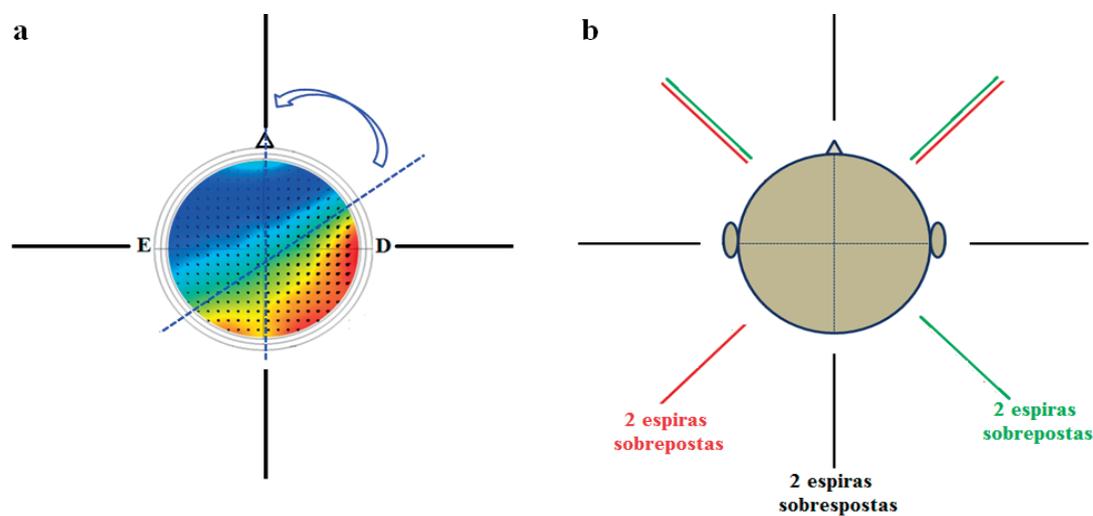
Foi também feita a comparação direta entre os desempenhos da bobina em forma de 8 imersa em líquido condutor e envolvida por ar. A bobina em forma de 8 apresenta elevada focalidade. Consequentemente a presença de líquido condutor a envolver o sistema e o modelo da cabeça não tem um efeito substancial sobre a distribuição da densidade de corrente. Este facto comprova-se pela análise da **Figura 4.28**.

A distribuição de densidade de corrente no cérebro resultante da estimulação do hemisfério direito através da bobina em forma de 8 é apresentada no **Anexo VIII**. Este anexo inclui também a relação entre a variação de indução relativa e o aumento da distância da superfície desde o máximo localizado à superfície ao centro.



**Figura 4.28** Distribuição de densidade de corrente do corte axial do cérebro resultante da estimulação do hemisfério direito pela bobina em forma de 8 envolvida por ar (imagem da esquerda) e por líquido condutor (imagem da direita). Os valores de indução relativa quando a bobina e o modelo da cabeça estão envolvidos por ar e por líquido condutor são iguais a 0,8% e 5,1%, respetivamente. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.

Analisando a **Figura 4.27** verifica-se que o hemisfério direito não é completamente estimulado. No entanto parte do hemisfério esquerdo é estimulado. Se as espiras da configuração ortogonal forem deslocadas em relação ao modelo da cabeça é possível obter a estimulação de todo o hemisfério direito, com estimulação muito reduzida do hemisfério esquerdo. O deslocamento necessário seria igual ao representado na **Figura 4.29- a**. Todas as espiras seriam reposicionadas em simultâneo através de uma rotação com um ângulo cujo valor ótimo será necessário determinar. Um sistema baseado na configuração ortogonal dedicado à estimulação de dois hemisférios ou apenas de um só hemisfério poderia ser construído. Este sistema teria 13 espiras ao invés de 5 tal como indicado na **Figura 4.29- b**. Seria necessário existir 3 ligações entre o circuito e as espiras que permitisse a passagem de corrente apenas para as espiras de interesse de acordo com a estimulação pretendida. Por exemplo, para a estimulação de ambos os hemisférios deveria existir corrente apenas na espiras representadas a preto. A estimulação do hemisfério direito ou do hemisfério esquerdo seria obtida permitindo a passagem de corrente pelas espiras de cor vermelho e de cor verde, respetivamente.



**Figura 4.29 (a)** Ilustração da rotação necessária de todas as espiras em relação ao modelo da cabeça humana para permitir a estimulação exclusiva do hemisfério direito. A linha tracejada azul delimita a zona que deveria estar sobre o hemisfério direito e a seta indica o sentido da rotação. **(b)** Representação de um sistema baseado na configuração ortogonal com 3 funções, nomeadamente estimulação de todo o hemisfério, apenas do hemisfério esquerdo e apenas do hemisfério direito. Apresenta-se a vista de topo de um corte axial da cabeça humana. Seria necessário associar um sistema de controlo da passagem de corrente para as espiras do sistema representado. A estimulação de todo o hemisfério exige a passagem de corrente pelas espiras de cor preto. Para a estimulação do hemisfério esquerdo e direito é necessário a passagem de corrente pelas espiras de cor vermelho e verde, respetivamente. O sentido da corrente em cada uma das espiras seria igual ao da configuração ortogonal otimizada (identificado na Figura 4.22). As espiras de cor vermelho, preto e verde consistem em duas espiras sobrepostas, tal como indicado na Figura 4.22.

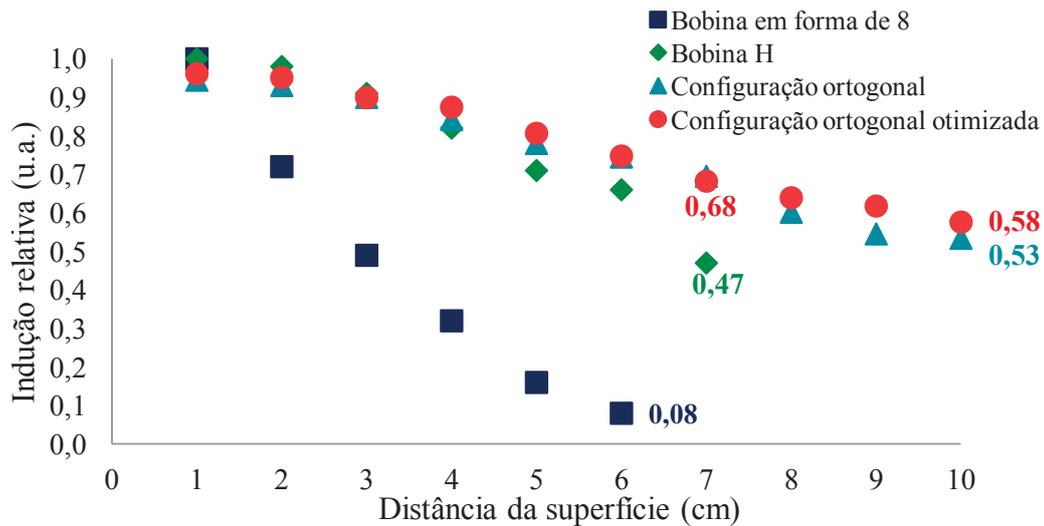
O sistema proposto e apresentado na **Figura 4.29-b** teria de ser otimizado mesmo sendo baseado na configuração ortogonal otimizada. Por exemplo, seria necessário averiguar as posições ótimas das espiras extra. Além disso, a estimulação do hemisfério esquerdo/direito resultaria provavelmente num valor de indução relativa na retina esquerda/direita superior a 16%. Logo uma outra tarefa da otimização do sistema descrito seria diminuir o valor de indução relativa na retina.

#### 4.3.4 Comparação entre a configuração ortogonal otimizada com as bobinas do estado da arte

Entre as configurações estudadas e apresentadas neste trabalho a configuração ortogonal otimizada é a mais favorável à estimulação cerebral profunda. Além disso consegue estimular regiões mais profundas e com maior capacidade do que a bobina H, que representa o estado da arte da estimulação cerebral profunda não invasiva. Esta subsecção dedica-se à comparação do desempenho da configuração ortogonal com as bobinas do estado da arte. Para facilitar a comparação apresenta-se a **Tabela 4.11** e a **Figura 4.30**.

**Tabela 4.11** Indução relativa a diferentes valores de distância à superfície no cérebro. Sendo esta resultante da estimulação através das bobinas do estado da arte e da configuração ortogonal não otimizada, otimizada e adaptada à estimulação de apenas um hemisfério.

Bobina/configuração	Forma e dimensão do contentor (cm)	Volume (L)	Distância à superfície (cm)	Indução relativa (%)	
				Ar	Líquido condutor (40 S/m)
<b>Bobina em forma de 8</b>	-	-	6	< 10	-
<b>Bobina H</b>	-	-	7	≈ 47	-
<b>Configuração ortogonal</b>	Paralelepípedo (220, 220, 70)	3388	6	-	74,5
			7		69,5
			10		53,4
<b>Configuração ortogonal otimizada</b>	Paralelepípedo (140, 140, 70)	1372	6	35,8	74,8
			7	16,1	68,2
			10	4,5	57,6
<b>Configuração ortogonal otimizada dedicada à estimulação de 1 hemisfério</b>	Paralelepípedo (140, 140, 70)	1372	6	26,3	52,2
			7	19,2	49,2
			10	5,9	38,6



**Figura 4.30** Relação entre indução relativa (unidade adimensional) e distância à superfície (centímetros) relativa à bobina em forma de 8, à bobina H (*Hesed*) e à configuração ortogonal antes e depois da sua otimização. Os resultados referentes à configuração ortogonal foram obtidos por simulação através do *software Comsol Multiphysics AC/DC*. A informação apresentada foi obtida a partir de (Roth & Zangen, 2006) e de (Dias et al., 2012).

A estimulação a 10 cm de profundidade no cérebro é conseguida apenas pela configuração ortogonal, sendo a versão otimizada capaz de promover o maior valor de indução relativa.

Para uma distância à superfície de 7 cm a bobina H permite um valor de indução relativa igual a 47%. Este valor de indução relativa é superado pela configuração ortogonal otimizada, que para 7 cm de profundidade no cérebro permite um valor de indução relativa de 68,2%. Além disso a configuração ortogonal adaptada à estimulação de um hemisfério permite também superar esse valor. Embora com um aumento de apenas 2,2 %.

A estimulação a 6 cm de profundidade pela bobina em forma de 8 é claramente ultrapassada pela configuração ortogonal otimizada para a estimulação de todo o cérebro ou de um só hemisfério. Para uma distância à superfície do cérebro de 6 cm a configuração ortogonal otimizada e adaptada à estimulação de metade do cérebro permitem 74,8% e 52,2%, respetivamente.

A otimização da configuração ortogonal permitiu obter resultados bastante satisfatórios, que representam um avanço sobre a possibilidade de estimulação cerebral profunda. Informação complementar associada à configuração ortogonal é apresentada no **Anexo IX**. São indicados os domínios dentro do pacote *COMSOL Multiphysics AC/DC* que constituem o modelo bem como os respetivos intervalos de valores de campo magnético e de densidade de corrente.



# CAPÍTULO 5

---

Simulação com o *Comsol Multiphysics*  
*AC/DC*: estimulação em ratos



## 5.1 Estimulação cerebral profunda de um rato

Neste capítulo apresenta-se um breve estudo sobre a estimulação magnética profunda de modelos animais. Após, a explicação da motivação que conduziu ao início deste estudo, são descritos os primeiros resultados com recurso à implementação do método de elementos finito (FEM) através do *software Comsol Multiphysics AC/DC*.

### 5.1.1 Motivação ao estudo de estimulação magnética profunda de animais

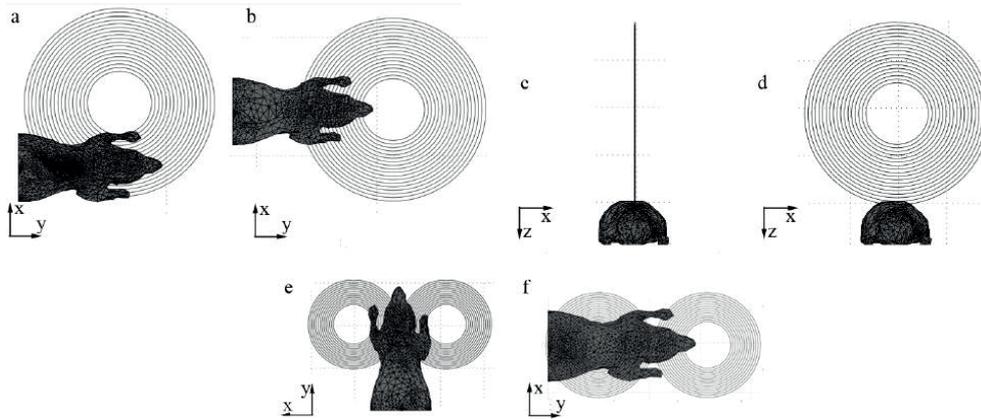
Os modelos animais são utilizados para estudar a origem da doença ou para averiguar os efeitos de um tratamento específico. Estes são também utilizados para o estudo dos mecanismos neurofisiológicos envolvidos nos efeitos provocados pela estimulação magnética. Os modelos animais geralmente utilizados são ratos e ratinhos. Nestes estudos são utilizadas bobinas comerciais que foram especialmente desenhadas para a estimulação cerebral em humanos. Além disso os rácios entre o tamanho da bobina e o tamanho da cabeça do animal conduzem a diferentes efeitos de estimulação. Estes factos exigem portanto que sejam analisadas as diferenças entre a estimulação magnética de humanos e de animais. Só com esta informação, a extrapolação dos resultados de estimulação obtidos com recurso a modelos animais para humanos, se torna credível. O conhecimento ideal sobre a geometria, tamanho e orientação das bobinas para a estimulação em animais é ainda limitado (Salvador & Miranda, 2009).

Em modelos animais tratados com TMS (*transcranial magnetic stimulation*) é possível avaliar a variação dos níveis de diferentes componentes no tecido cerebral, tais como fatores neurotróficos, recetores, neurotransmissores, hormonas, sendo também possível a avaliação da expressão génica. Este conjunto de informação poderá determinar quais os mecanismos ativos pela estimulação através de TMS. No estudo da depressão foi demonstrado o aumento da expressão de BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) no hipocampo de ratos após tratamento com rTMS (*repetitive TMS*) de alta frequência. Este efeito é semelhante ao tratamento com medicamentos antidepressivos e terapia eletroconvulsiva. Porém foi também já verificada a variação dos níveis de neurotransmissores específicos. Portanto, no tratamento da depressão, os efeitos de TMS possivelmente são modulados por variações dos fatores neurotróficos ou

de neurotransmissores, sendo no entanto uma questão que permanece por esclarecer (Baeken & Raedt, 2011). O efeito de rTMS de baixa frequência foi também explorado em modelos animais da doença de Alzheimer, nomeadamente ratos. Verificou-se o aumento de neurotrofinas após o tratamento com rTMS, favorecendo a síntese de recetores NMDA (*N-Methyl-D-aspartic acid*) e, conseqüentemente, o fenómeno LTP (*long-term potentiation*) relacionado com os processos de memória (Tan, Liu, Chen, Zheng, Tong, & Tian, 2013).

A técnica de TMS profunda tem um grande número de potenciais aplicações no tratamento de várias doenças, tendo parte delas sido descritas no capítulo 3. A estimulação magnética profunda é promissora no tratamento de várias doenças e muitos dos estudos recorrem a animais. No entanto não existe qualquer sistema de estimulação profunda dedicado a modelos animais.

A estimulação através de bobinas comerciais conduz à acumulação de carga nas fronteiras que separam meios com condutividade elétrica diferente. Este facto contribui não só para a redução da componente primária do campo elétrico induzido, como para o aumento do seu decaimento desde o máximo valor localizado à superfície até ao centro do cérebro. Para diferentes bobinas, com várias orientações (**Figura 5.1**) e para diferentes valores de tensão de carga dos condensadores do estimulador, foi determinado o máximo valor de profundidade de estimulação. Portanto, considerou-se a distância máxima à superfície no cérebro, onde a intensidade de campo elétrico induzido ainda é suficiente para permitir a estimulação dos axónios. Concluiu-se que o valor de profundidade máximo é de 4 mm, sendo este valor conseguido através da estimulação com a bobina em forma de 8, quer na orientação posterior-anterior (**Figura 5.1- e**) ou direita-esquerda (**Figura 5.1- f**) (Salvador & Miranda, 2009). A percentagem do valor do campo elétrico para 4 mm de profundidade relativamente ao valor máximo é igual a 40%. A distância entre o escalpe e o hipocampo no cérebro de um rato é aproximadamente 5 mm (Zheng, Li, & Huo, 2005). Logo o hipocampo está localizado a uma distância superior ao máximo valor de profundidade para o qual ocorre estimulação. Para estudos da doença de Alzheimer seria útil a estimulação do hipocampo, uma vez que as várias alterações que ocorrem no hipocampo são associadas a esta doença neurodegenerativa.



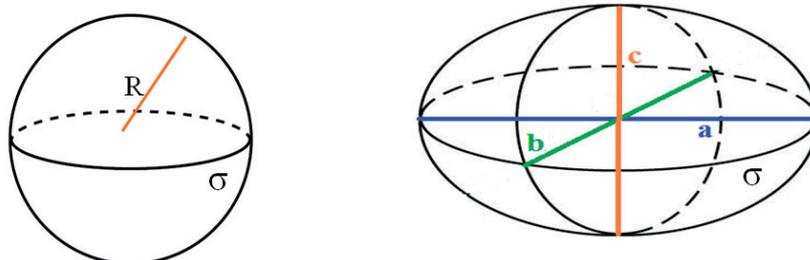
**Figura 5.1** Ilustração das orientações consideradas no estudo da estimulação cerebral em ratinhos através de bobinas comerciais. De acordo com a principal direção do campo elétrico induzido pelas bobinas representadas, os modelos a, c, e referem-se às orientações posterior-anterior e os modelos b, d, f correspondem à orientação direita-esquerda. Obtida em (Salvador & Miranda, 2009).

Devido a todos os factos mencionados decidiu-se iniciar o desenvolvimento de um sistema capaz de estimular neurónios no centro do cérebro de um rato. O estudo teve início com recurso a modelos de cérebro e de torso não realistas, homogêneos e isotrópicos. Estes modelos em conjunto com os primeiros resultados são apresentados em seguida.

### 5.1.2 Modelos da cabeça e torso do rato

Os modelos considerados para cérebro e torso de um rato não são realistas. O modelo do cérebro é uma esfera com raio igual a 0,625 cm (**Figura 5.2- a**), sendo este valor estimado a partir de (Beekman & Vastenhouw, 2004). Portanto no modelo do cérebro considerado o centro está a 6,25 mm da superfície. O modelo do torso é um elipsoide, sendo descrito na **Figura 5.2- b**.

**(A) Modelo do cérebro do rato (B) Modelo do torso do rato**



**Raio (R) = 0,625 cm    Condutividade elétrica ( $\sigma$ ) = 0,33 S/m**

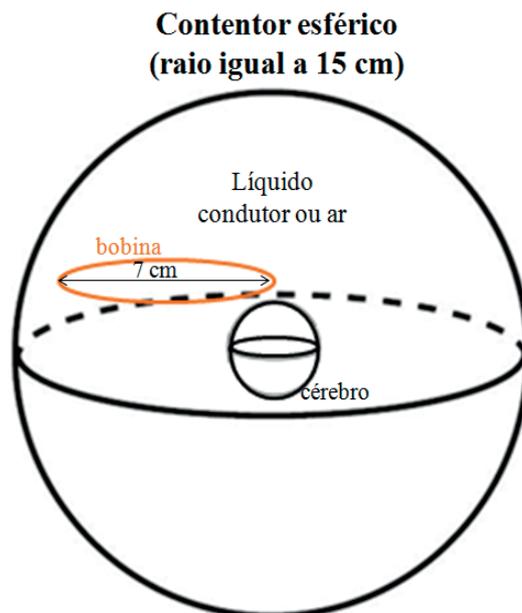
**Figura 5.2** Ilustração dos modelos do cérebro (A) e do torso (B) do rato. Os valores de a, b e c são iguais 2, 7 e 2 cm, respetivamente. O valor de condutividade elétrica da esfera e do elipsoide é igual a 0,33 S/m. O valor de permissividade relativa da esfera e do elipsoide são iguais a 42317 e 1135, respetivamente. Os valores de condutividade elétrica e permissividade considerados são característicos de humanos.

Foram construídos modelos simples tanto para o cérebro como para o torso. Os valores de condutividade elétrica destes modelos são característicos dos humanos. Portanto uma tarefa a incluir no trabalho futuro, para prosseguir o estudo apresentado, é a consideração de valores ajustados para a condutividade elétrica dos diferentes tecidos da cabeça e torso de ratos.

Com o estudo apresentado pretendia-se apenas uma primeira avaliação sobre a potencialidade da presença de líquido condutor a envolver o cérebro e a bobina, relativamente à estimulação cerebral profunda. De acordo com os resultados poder-se-ia ou não proceder ao desenvolvimento de um protótipo dedicado à estimulação cerebral animal.

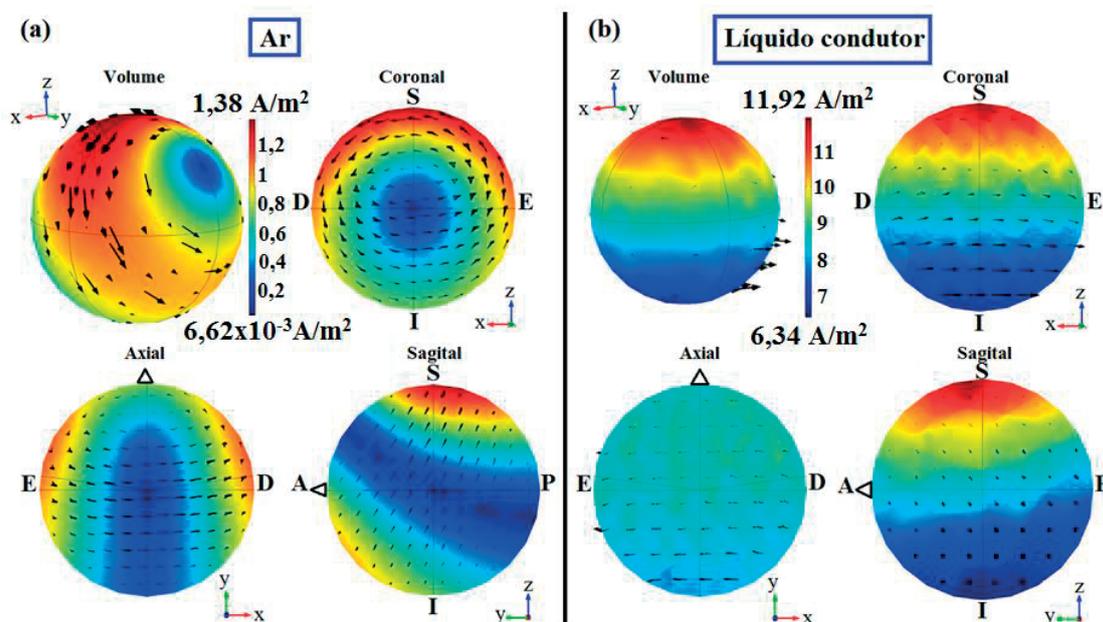
### 5.1.3 Sistema para estimulação cerebral profunda em ratos: primeiros resultados

O estudo de um possível sistema dedicado à estimulação animal começou pela averiguação do impacto do efeito do líquido condutor. Para este efeito foram executadas duas simulações, nas quais se considerou uma bobina circular com diâmetro de 7 cm, posicionada paralelamente em relação ao modelo do cérebro do rato. O valor de corrente na espira foi definido em 3184 A. As duas simulações diferenciaram-se pela ausência e presença de líquido condutor a preencher um contentor esférico com raio de 15 cm. Os vários componentes considerados para as simulações mencionadas são esquematizados na **Figura 5.3**.



**Figura 5.3** Ilustração do contentor esférico e da posição da bobina em relação ao cérebro. O contentor considerado tem um raio igual a 15 cm. A bobina é formada por uma só volta com 7 cm de diâmetro. O valor de condutividade elétrica do líquido condutor é 40 S/m.

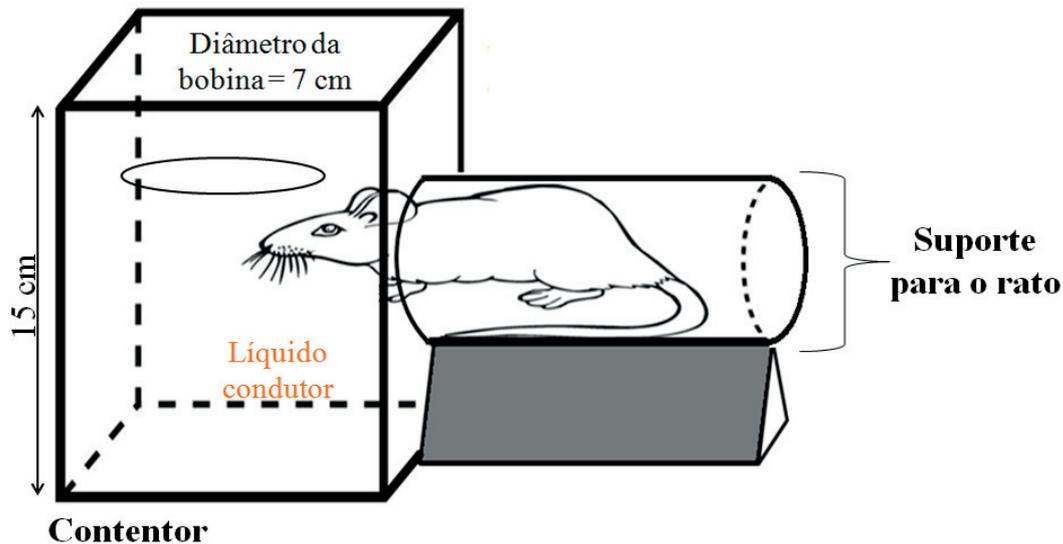
Quando o cérebro e a bobina estão imersos em líquido condutor as correntes induzidas têm o sentido direito-esquerdo (igual ao sentido da corrente na bobina). Se o conjunto cérebro e torso estiver envolvido por ar o sentido das correntes induzidas é o oposto ao sentido da corrente na bobina. Estas características são visíveis na **Figura 5.4** que apresenta a distribuição de densidade de corrente para o volume e cortes (coronal, axial e sagital) do cérebro para as duas situações em análise. A presença de líquido condutor impede a acumulação de carga na fronteira, logo maior é o valor de indução relativa no centro do cérebro, sendo este igual a 71,9%. O valor de densidade de corrente no centro é igual a  $8,617 \text{ A/m}^2$ . Quando o conjunto é imerso em ar o valor de indução relativa e de densidade de corrente no centro do cérebro diminuem para 3,5% e  $0,048 \text{ A/m}^2$ , respetivamente.



**Figura 5.4** Distribuição de densidade de corrente para o volume e cortes (coronal, axial e sagital) do modelo do cérebro resultante da estimulação com uma bobina circular (diâmetro = 7 cm). Se o conjunto cérebro e bobina está envolvido por ar (a) ou por líquido condutor (b) o valor de indução relativa no centro corresponde a 3,5% e 71,9%, respetivamente. Os valores de densidade de corrente no centro cérebro em (a) e em (b) são iguais a  $0,048$  e  $8,618 \text{ A/m}^2$ . O nariz do rato é considerado na direção y. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior. P, posterior.

Como o efeito da presença de líquido condutor foi bastante favorável, tal como se constata pela **Figura 5.4**, desenhou-se um possível e primeiro protótipo para um sistema de estimulação profunda de ratos. O esquema deste protótipo é apresentado na **Figura 5.5**. O protótipo é formado por um contentor cúbico, um cilindro para suportar o rato durante a sessão de estimulação, um suporte para o cilindro e a bobina imersa em líquido condutor. Optou-se por um contentor cúbico porque é prático para ser apoiado

sem qualquer suporte numa mesa. O comprimento da sua aresta é igual a 15 cm garantindo que a bobina fica totalmente imersa em líquido condutor. Ao contrário da primeira simulação, cujo sistema é representado na **Figura 5.3**, considerou-se a cabeça do rato posicionada num dos lados do cubo, permitindo que o corpo do rato fique em contacto com o ar e não com o líquido condutor.

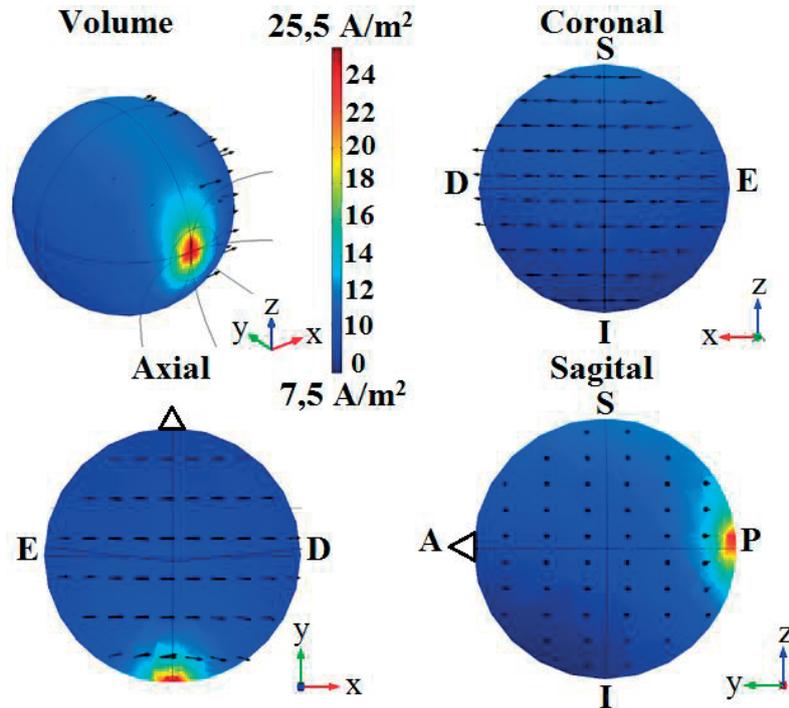


**Figura 5.5** Esquema de um possível protótipo para um sistema de estimulação magnética profunda adaptada a ratos.

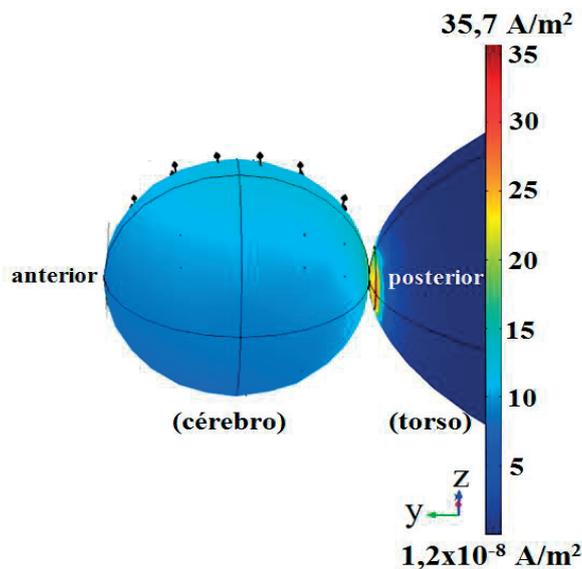
Para averiguar a utilidade do protótipo desenhado, obteve-se por simulação a distribuição de densidade de corrente (**Figura 5.6**). No protótipo descrito o líquido condutor foi truncado ao nível da parte superior do torso do rato, com o objetivo de impedir a indução de corrente no torso do rato. Neste trabalho não foi feita a pesquisa sobre o limiar de fibrilação para o rato, sendo esta mais uma tarefa a realizar no futuro para prosseguir com o estudo iniciado. Porém os valores de densidade de corrente mínimo e máximo do modelo do torso do rato foram avaliados.

Após a análise dos resultados da simulação do protótipo foram identificados dois problemas. Primeiro verificou-se uma diminuição elevada do valor de indução relativa no centro do cérebro em relação à primeira simulação (**Figura 5.4- b**). Este valor diminuiu de 71,9% para 38,1%. O segundo problema deve-se ao facto de o maior valor de densidade de corrente estar localizado na fronteira cérebro-torso, tal como é mostrado na **Figura 5.7**. Pensa-se que o máximo localizado na fronteira cérebro-torso deve-se à acumulação de corrente. Essa acumulação de corrente resulta possivelmente do facto de a mesma encontrar regiões com diferentes volumes. Ou seja, a corrente que

passa tanto pelo cérebro como pelo torso na vizinhança da fronteira encontra uma região com menor volume do que a corrente que passa em regiões afastadas da fronteira.



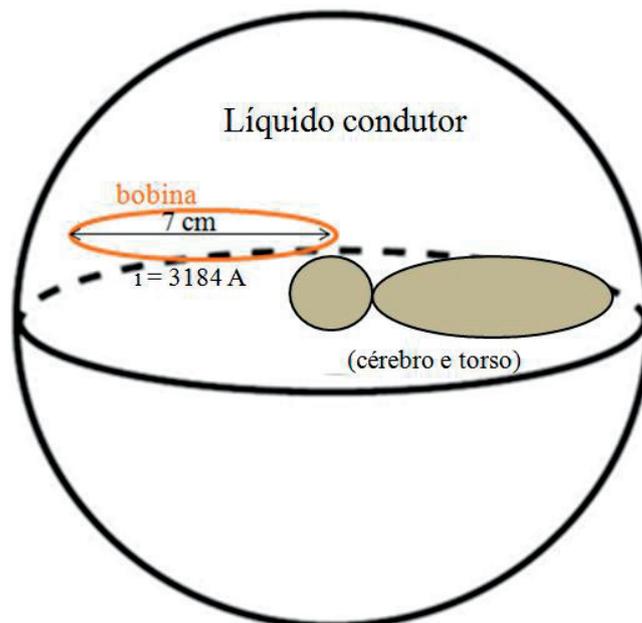
**Figura 5.6** Distribuição de densidade de corrente induzida no volume e cortes (coronal, axial e sagital) do cérebro de um rato. A estimulação realizou-se com o sistema representado na Figura 5.5, cujo contentor estava preenchido por líquido condutor com condutividade elétrica de 40 S/m. O valor de indução relativa no centro é 38,1%, sendo o valor de densidade de corrente associado de 9,71 A/m<sup>2</sup>. O nariz do rato encontra-se na direção y. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior. P, posterior.



**Figura 5.7** Distribuição de densidade de corrente induzida no volume dos modelos do cérebro e do torso de um rato. A estimulação foi feita com o sistema representado na Figura 5.5 estando o contentor preenchido por líquido condutor com condutividade elétrica igual a 40 S/m. A vizinhança da fronteira cérebro-torso tem um volume inferior ao volume das regiões mais afastadas. Consequentemente a corrente consegue atravessar as regiões com maior volume, mas acumula-se na vizinhança da fronteira cérebro-torso devido ao menor volume. Este facto conduz à presença de um valor máximo localizado na fronteira e impede uma estimulação favorável do cérebro. O nariz do rato encontra-se na direção y.

A estimulação cerebral no rato através do sistema representado pelo primeiro protótipo não é favorável. Devido à origem do valor máximo de densidade de corrente na fronteira (visível na **Figura 5.7**) o cérebro apresenta uma estimulação homogénea com baixos valores de indução relativa. A estimulação cerebral obtida com o primeiro protótipo (**Figura 5.6**) é muito diferente da estimulação ideal (**Figura 5.4**).

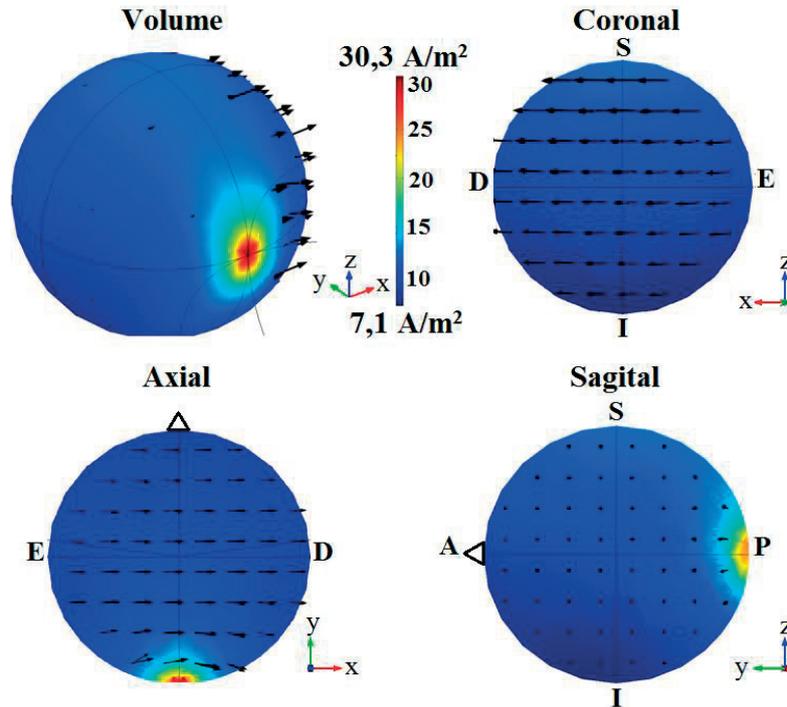
Com o objetivo de averiguar a origem dos maus resultados descritos e evidentes na **Figura 5.6** decidiu-se realizar uma outra simulação. Tais resultados podem dever-se ao facto de as correntes encontrarem no seu percurso regiões com volumes diferentes tal como já explicado, ou ao facto de o líquido condutor ser truncado ao nível da parte superior do torso. Portanto considerou-se novamente uma esfera com raio de 15 cm e ambos os modelos, cérebro e torso, foram imersos em líquido condutor tal como indicado pela **Figura 5.8**.



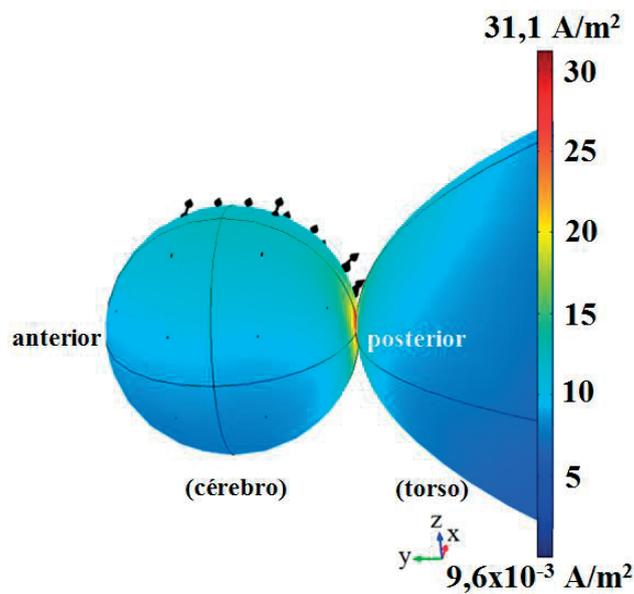
**Figura 5.8** Esquema do sistema considerado para simulação. Neste sistema os modelos do cérebro e do torso de um rato estão imersos em líquido condutor, cuja condutividade elétrica é igual a 40 S/m. O contentor esférico tem um raio igual a 15 cm.

A distribuição de densidade de corrente resultante da simulação mencionada é apresentada na **Figura 5.9**. Novamente ocorre um padrão de estimulação não favorável, sendo a estimulação homogénea e com baixos valores de densidade de corrente relativamente a um valor máximo localizado na fronteira cérebro-torso. Enquanto o valor de densidade de corrente máximo localizado na fronteira referida tem um valor de 30,3 A/m<sup>2</sup>, a mesma quantidade no centro do cérebro é apenas de 9,6 A/m<sup>2</sup>. A

localização deste máximo é evidente na **Figura 5.10**, que indica a distribuição de densidade de corrente no volume do cérebro e do torso.



**Figura 5.9** Distribuição de densidade de corrente induzida no volume e cortes (coronal, axial e sagital) do modelo do cérebro do rato. Esta distribuição resultou da simulação sobre o sistema representado na Figura 5.8. O valor de indução relativa no centro do cérebro é 31,7%. O valores de densidade de corrente do valor máximo localizado na fronteira cérebro-torso e no centro do cérebro são iguais a 30,3 e 9,6 A/m<sup>2</sup>, respetivamente. O nariz do rato encontra-se na direção y. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior. P, posterior.



**Figura 5.10** Distribuição de densidade de corrente induzida no volume dos modelos do cérebro e do torso do rato. A estimulação foi feita através do sistema representado na Figura 5.8. O nariz do rato encontra-se na direção y.

De acordo com os últimos resultados apresentados, o máximo localizado na fronteira não se deve ao facto do líquido condutor ter sido truncado sobre o torso. Ambos os modelos (cérebro e torso do rato) foram completamente imersos em líquido condutor. Concluiu-se então que o valor máximo localizado na fronteira, e a consequente distribuição de densidade de corrente desfavorável, devem-se à acumulação de corrente. Sendo esta devida à região de menor volume na vizinhança da fronteira.

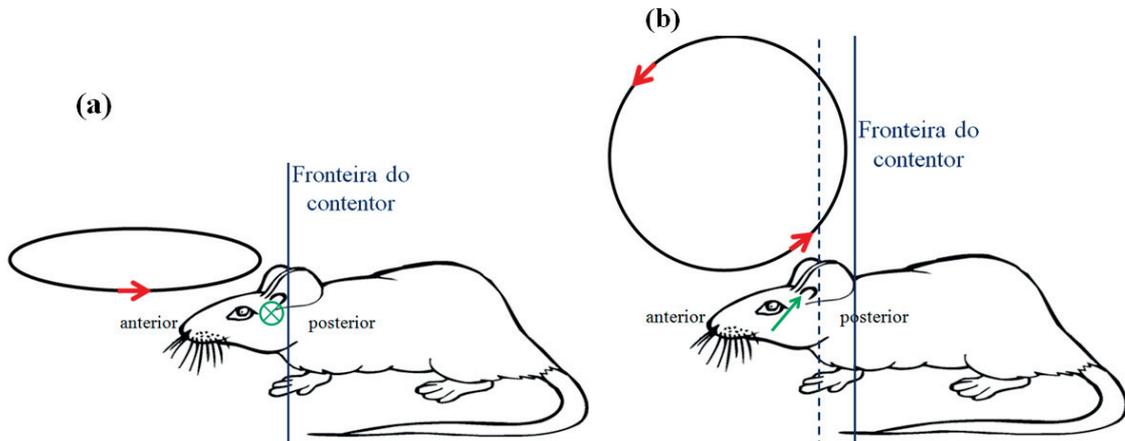
Entre a cabeça e o torso do rato situa-se o pescoço, não tendo o mesmo, um volume muito menor que o da cabeça. Provavelmente, a acumulação de corrente com a estimulação cerebral de um rato real não iria ocorrer. Contudo procurou-se uma solução para o problema descrito e novas simulações foram realizadas.

Todos os resultados apresentados foram obtidos considerando a bobina circular posicionada paralelamente em relação ao modelo do cérebro do rato. Consequentemente a orientação da corrente induzida no cérebro é horizontal. Esta tem também um sentido igual ao da corrente que percorre a bobina. Os sentidos das correntes mencionadas são representados na **Figura 5.11- a**.

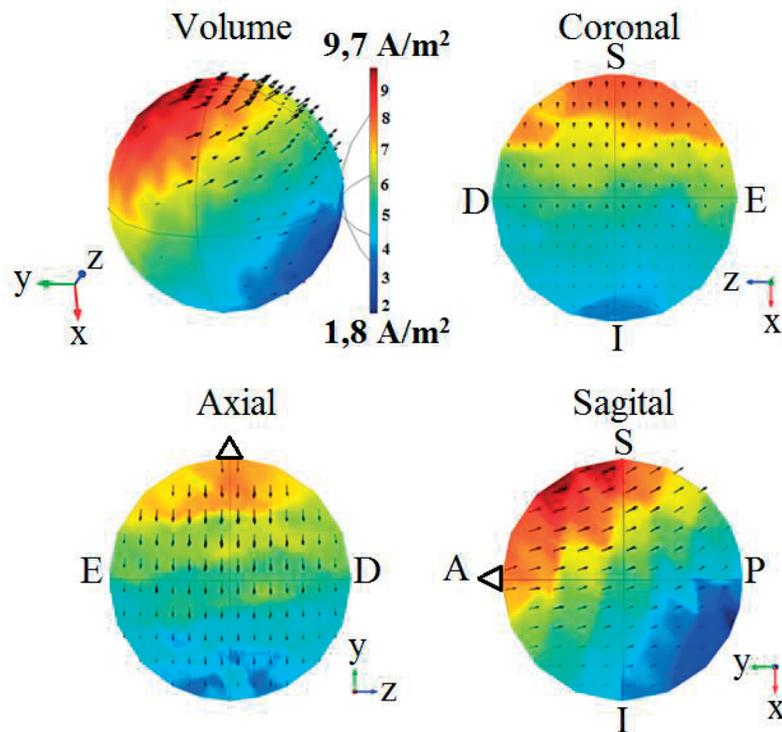
Foi já sugerida uma explicação para a presença do valor máximo localizado na fronteira cérebro-torso que impede uma distribuição de densidade de corrente favorável no cérebro. Uma possibilidade de impedir a acumulação de corrente na fronteira cérebro-torso é alterar a orientação da corrente induzida no cérebro. A alteração deve garantir que a corrente induzida consegue percorrer todas as regiões, mesmo aquelas que apresentam um volume inferior às restantes. Para este efeito considerou-se que a orientação ideal seria a vertical, tal como representado na **Figura 11- b**. Se a orientação da corrente induzida for vertical, e se a bobina indutora se localizar numa posição ótima, espera-se que não ocorra acumulação de corrente na fronteira cérebro-torso. Consequentemente a distribuição de densidade de corrente induzida no cérebro será favorável.

A hipótese anteriormente descrita foi testada por simulação e os resultados foram os esperados. Ou seja, a alteração da orientação da corrente induzida permitiu evitar ou atenuar a acumulação de corrente na fronteira cérebro-torso. Como já não ocorreu esta acumulação, foi possível obter uma distribuição de densidade de corrente favorável à estimulação profunda do cérebro de um rato. A distribuição de densidade de corrente é apresentada na **Figura 5.12**. O valor de indução relativa no centro do cérebro

é igual a 57,1%, sendo este valor bastante superior aos valores da mesma quantidade obtidos nas simulações em que se considerou a bobina na posição horizontal.

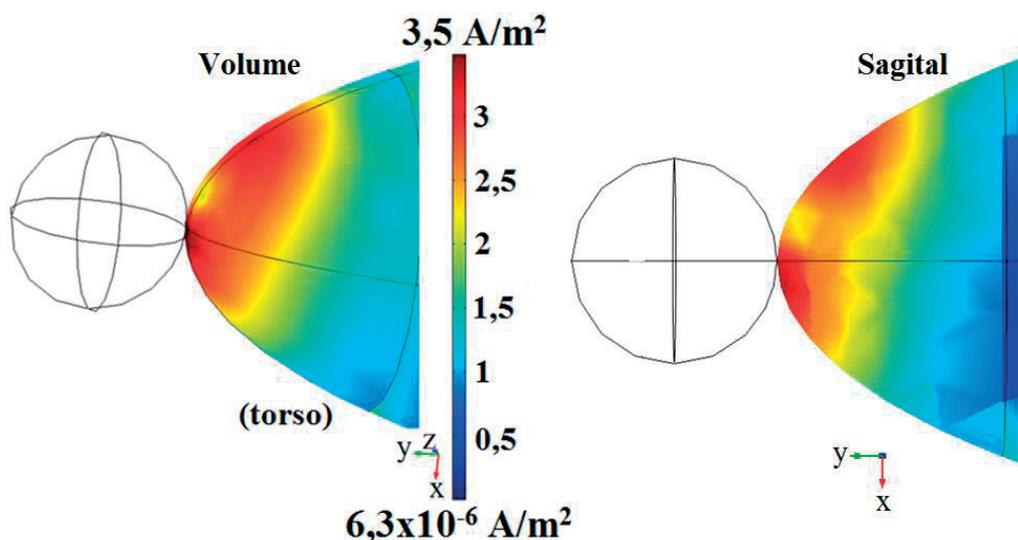


**Figura 5.11** Ilustrações das posições das bobinas circulares consideradas para a estimulação do modelo do cérebro do rato. As setas desenhadas sobre as bobinas indicam o sentido da corrente que percorre as bobinas. A orientação da corrente induzida é indicada sobre o desenho do rato. Se a bobina está paralelamente em relação à cabeça então a corrente induzida tem orientação horizontal (a). Mas se a bobina está numa posição perpendicular em relação à cabeça a corrente induzida tem orientação vertical (b). As linhas verticais e contínuas indicam a posição da fronteira do contentor, ou seja indicam o local onde o líquido condutor é truncado. A linha vertical e tracejada representa a posição ideal do contentor, sendo que esta configuração não foi ainda simulada (trabalho futuro).



**Figura 5.12** Distribuição de densidade de corrente no volume e cortes (coronal, axial e sagital) do modelo do cérebro do rato. Para a estimulação considerou-se a bobina (diâmetro = 7 cm) na posição perpendicular em relação ao modelo do cérebro, um contentor cúbico com aresta de 25 cm e o líquido condutor foi truncado ao nível da parte superior do torso. O valor de indução relativa no centro do cérebro é igual a 57,1%. O nariz do rato encontra-se na direção y. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior. P, posterior.

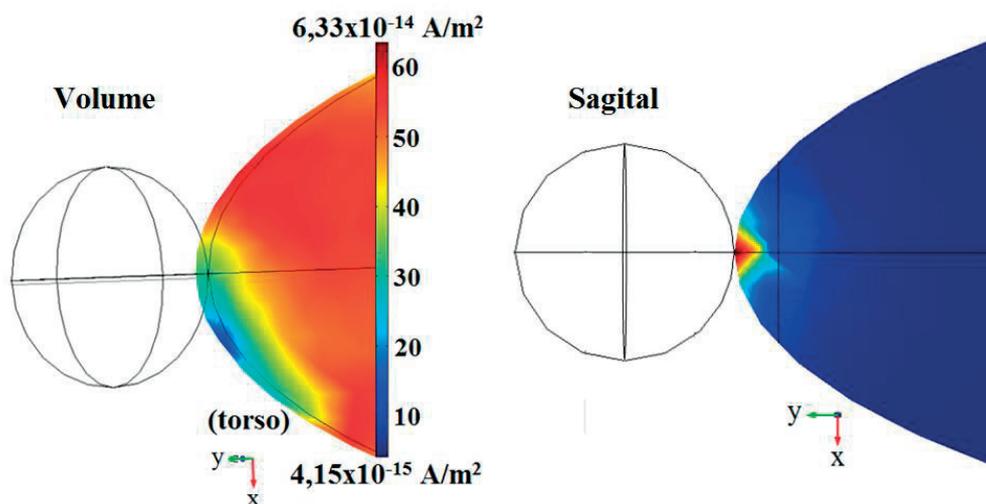
Se a bobina tem orientação vertical em relação ao modelo do cérebro não só é possível obter uma distribuição de densidade de corrente induzida vantajosa, como também um valor de indução relativa no centro útil. No entanto o valor máximo de densidade de corrente induzida no torso pode constituir um problema. Este valor é igual a  $3,5 \text{ A/m}^2$ , sendo a distribuição de densidade de corrente apresentada na **Figura 5.13**. Analisando o corte sagital na **Figura 5.13** o valor de densidade de corrente na posição do coração poderá variar entre  $1-1,5 \text{ A/m}^2$ . Se o limiar de indução de fibrilação para o rato for inferior a estes valores, será necessário otimizar o sistema para garantir que o limiar mencionado não seja excedido.



**Figura 5.13** Distribuição de densidade de corrente induzida no volume e no corte sagital do modelo do torso de um rato. A estimulação obteve-se com uma bobina circular (diâmetro = 7 cm) com orientação vertical em relação ao modelo do cérebro do rato. O nariz do rato encontra-se na direção y.

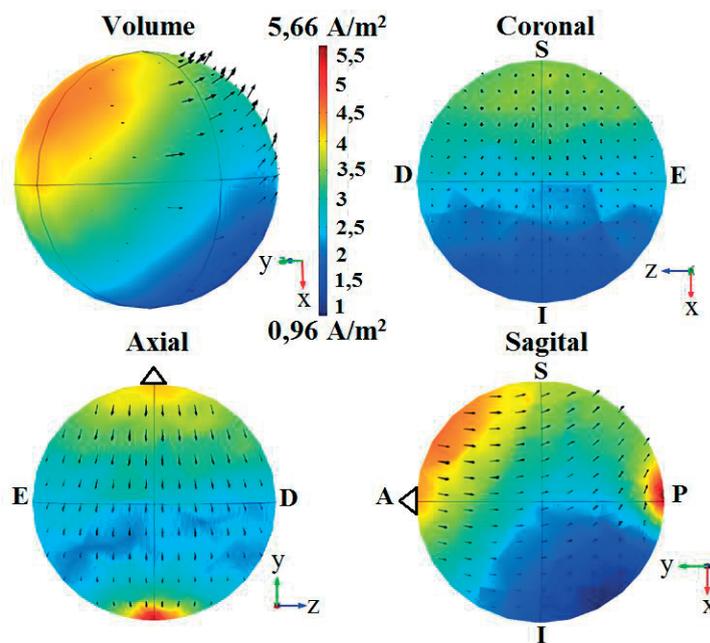
A diminuição do valor máximo de densidade de corrente induzida no torso poderá ocorrer se o líquido condutor for truncado ao nível da fronteira cérebro-torso. Contudo a execução desta hipótese deixa parte da bobina fora do contentor tal como é representado na **Figura 5.11- b**.

Se o diâmetro da bobina for reduzido de 7 para 5 cm o contentor pode ser reposicionado, permitindo truncar o líquido condutor ao nível da fronteira cérebro-torso. Estas alterações foram realizadas e em seguida uma última simulação foi executada. Constatou-se que as alterações mencionadas permitiram garantir valores de densidade de corrente induzida no torso muito baixos, pois estes variam entre  $4,15 \times 10^{-15}$  e  $6,33 \times 10^{-14} \text{ A/m}^2$  (**Figura 5.14**). Assim, mesmo não sendo ainda conhecido o limiar de fibrilação para o rato, é possível afirmar que este limiar não seria excedido.



**Figura 5.14** Distribuição de densidade de corrente induzida no modelo do torso do rato após diminuição do diâmetro da bobina (diâmetro = 5 cm). Considerou-se um contentor cúbico com comprimento de aresta igual a 25 cm e a bobina estava posicionada verticalmente em relação ao modelo do cérebro. O nariz do rato encontra-se na direção y.

Foi possível diminuir favoravelmente os valores de densidade de corrente induzida no modelo do torso do rato, após a diminuição do diâmetro da bobina, e truncando o líquido condutor sobre a fronteira cérebro-torso. Porém o valor de indução relativa no centro do cérebro diminuiu de 57,1% para 43,9% após as alterações mencionadas. Mas a distribuição de densidade de corrente permaneceu favorável (**Figura 5.15**). Portanto as alterações feitas e descritas constituem uma solução já ideal e implementável, mas possível de ser melhorada.



**Figura 5.15** Distribuição de densidade de corrente induzida através de uma bobina circular com diâmetro igual a 5 cm. A bobina estava posicionada perpendicularmente em relação ao modelo do cérebro do rato. O valor de indução relativa no centro do cérebro é igual a 43,9%. O nariz do rato está na direção y. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior. P, posterior.

#### **5.1.4 Tópicos a considerar no desenvolvimento do sistema para a estimulação cerebral profunda de ratos**

No presente capítulo iniciou-se o desenvolvimento de um sistema dedicado à estimulação cerebral profunda em ratos. A continuação deste trabalho exige que sejam considerados vários tópicos que serão descritos em seguida.

No futuro será necessário considerar um modelo de cabeça e não apenas um modelo de cérebro, permitindo que os resultados obtidos em simulação sejam mais próximos dos resultados que seriam obtidos com a estimulação cerebral num rato real. Além disso, a forma da cabeça do rato é mais semelhante com um elipsoide do que com uma esfera, logo será necessário considerar um elipsoide ao invés de uma esfera para um modelo simples da cabeça de um rato. Para este modelo devem ser analisados pelo menos quatro tecidos. Nomeadamente o cérebro, o líquido cefalorraquidiano, o crânio e o músculo, sendo as condutividades elétricas iguais a  $1,07 \times 10^{-1}$ , 2,00,  $2,03 \times 10^{-2}$  e  $3,34 \times 10^{-1}$  S/m, respetivamente (Zheng, Li, & Huo, 2005). Acresce ainda que a continuação do desenvolvimento de um sistema de estimulação profunda para ratos poderá incluir estudos de simulação com um modelo anatómico real de um rato. Este modelo faz parte do material do IBEB (Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica), instituição que colaborou com o trabalho apresentado nesta tese. O modelo mencionado foi desenvolvido com base em imagens de ressonância magnética e de tomografia computadorizada (corregistadas).

Dever-se-á avaliar qual o valor do limiar da origem de um potencial de ação no neurónio bem como o limiar de fibrilação em ratos. Conhecendo-se o limiar de fibrilação para o rato será necessário impedir que este seja excedido, mas em simultâneo deve-se tentar promover o maior valor de indução relativa possível no centro do cérebro.

Os resultados apresentados sobre a estimulação cerebral de um rato neste capítulo foram obtidos considerando-se uma bobina circular. No entanto dever-se-á avaliar o desempenho de outras configurações imersas em líquido condutor. A presença de uma solução condutora atenua/elimina o efeito de superfície possibilitando a estimulação profunda.

# CAPÍTULO 6

---

Simulação com o *Comsol Multiphysics*  
*AC/DC* de apoio a futuras validações  
experimentais



## **6.1 Adaptação da configuração ortogonal otimizada para a validação experimental**

A configuração ortogonal descrita no capítulo 4 reúne as características desejadas para um sistema de estimulação cerebral profunda. Esta configuração permite um valor de indução relativa no centro de 57,6% e em simultâneo respeita os limiares de indução de magnetofosfenos e de fibrilação. Além disso as suas dimensões tornaram-se mais práticas após o processo de otimização apresentado nesta dissertação. Portanto para complementar o trabalho de simulação é necessário realizar testes experimentais. A validação experimental irá proporcionar maior garantia sobre os resultados obtidos por simulação.

Tendo em conta as limitações de recursos materiais, de espaço e o orçamento foi necessário considerar um contentor com dimensões inferiores aquelas que foram determinadas como ótimas no capítulo 4. Consequentemente foi necessário determinar novamente, por simulação, os valores de indução relativa expectáveis nos testes experimentais. Os resultados são apresentados e discutidos em seguida.

Durante o trabalho de simulação foi considerado um valor de condutividade elétrica para o líquido condutor de 40 S/m, sendo aproximadamente 120 vezes superior ao valor de condutividade elétrica do tecido cerebral. Para a realização dos testes experimentais será necessário preparar uma solução condutora para preencher o contentor e a esfera que irá representar a cabeça. Portanto uma das tarefas da preparação dos testes experimentais é o cálculo da quantidade de cloreto de sódio que se deve adicionar à água garantindo que a solução final tenha a condutividade elétrica desejada. Esta tarefa é também realizada e apresentada em seguida.

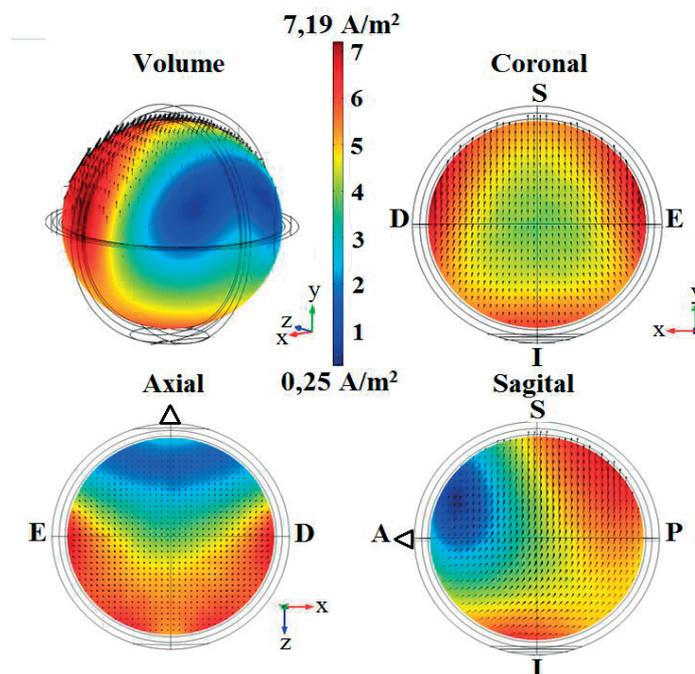
As simulações de apoio à preparação dos futuros testes experimentais foram executadas com recurso ao *software Comsol Multiphysics AC/DC*.

### **6.1.1 Dimensões do contentor para a validação experimental**

Com o objetivo de diminuir o custo do contentor bem como o espaço necessário para o acondicionar consideraram-se dimensões inferiores relativamente às definidas durante o processo de otimização. Posteriormente foi analisado o efeito desta alteração em relação à distribuição de densidade de corrente induzida. Considerou-se altura e

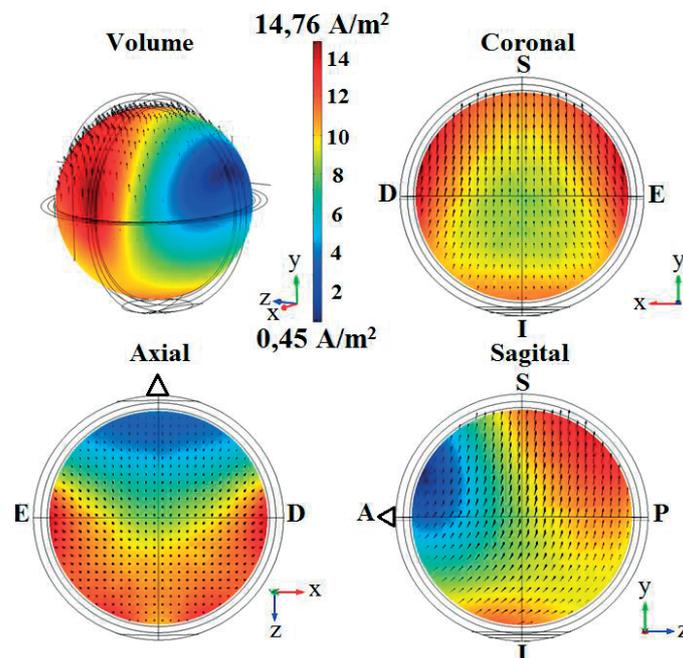
largura iguais a 100 cm, e profundidade de 70 cm. Com a redução dos valores da altura e largura do contentor foi necessário também diminuir as dimensões das espiras que constituem a configuração ortogonal. A altura e largura das espiras foram reduzidas em 5 cm. Após as alterações mencionadas verificou-se que os resultados obtidos são bastante diferentes em relação aos obtidos com a configuração ortogonal otimizada. Constatou-se que o valor de indução relativa no centro do cérebro diminuiu e na retina aumentou. Os valores de indução relativa na retina e no centro do cérebro são iguais a 23,5% e a 52,8%, respetivamente. O limiar de indução de magnetofosfenos é excedido pois deveria ser inferior a 16%, mas para a validação experimental este facto não é importante pois a estimulação será feita sobre um modelo da cabeça e não sobre um humano. O valor de indução relativa no centro do cérebro é inferior ao valor obtido com a configuração ortogonal otimizada, mas para efeitos de validação experimental não é essencial que estas quantidades sejam iguais. O importante é que o valor encontrado por simulação seja próximo do valor obtido nos testes experimentais. A distribuição de densidade de corrente induzida obtida com esta última simulação é apresentada na

**Figura 6.1.**



**Figura 6.1** Distribuição de densidade de corrente induzida no volume e cortes (coronal, axial e sagital) através da configuração ortogonal otimizada após duas alterações, nomeadamente a redução das dimensões do contentor e das espiras. Os valores de altura, largura e profundidade do contentor foram reduzidas de 140, 140, 70 cm para 100, 100, 70 cm. Consequentemente houve necessidade de diminuir as dimensões das espiras, especificamente 5 cm tanto em altura como em largura. O valor de condutividade do líquido condutor que preenche o contentor é 40 S/m. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.

A relação ótima entre o valor de corrente em cada uma das espiras, que constituem a configuração ortogonal, é dada por  $i_1 = -4 I_0$ ,  $i_2 = I_0$ ,  $i_3 = -I_0$ ,  $i_4 = 0,750 I_0$  e  $i_5 = -I_0$ , e no estudo por simulação foi considerado  $I_0 = 3184$  A. Esta relação foi justificada no capítulo 4. A corrente associada à espira 4 relaciona-se com  $I_0$  por um factor não inteiro. Consequentemente seriam necessários dois estimuladores para a realização dos testes experimentais. Para resolver este problema considerou-se outra relação. Considerou-se o dobro do valor de corrente em cada uma das espiras exceto na espira 4, para a qual definiu-se  $i_4 = I_0$ . Assim a relação final foi definida em  $i_1 = -8 I_0$ ,  $i_2 = 2 I_0$ ,  $i_3 = -2 I_0$ ,  $i_4 = I_0$  e  $i_5 = -2 I_0$ . Com esta relação é possível obter o valor de corrente pretendido em cada uma das espiras utilizando um número de voltas de fio igual ao factor que multiplica por  $I_0$ . Por exemplo, se o estimulador permite ter uma corrente igual a  $I_0$  em uma espira, então é possível obter uma corrente igual a  $8 I_0$  na espira 1 se forem utilizadas 8 voltas de fio ao invés de 1. Considerando a última relação mencionada, e após a alteração dos valores de corrente em cada uma das espiras, por simulação determinou-se que o valor de indução relativa no centro do cérebro é igual a 55,1%. A distribuição de densidade de corrente induzida é apresentada na **Figura 6.2**.



**Figura 6.2** Distribuição de densidade de corrente induzida através da configuração ortogonal após três alterações essenciais, que permitem e facilitam a validação experimental. As dimensões do contendor foram reduzidas, sendo os valores da altura, largura e profundidade iguais a 100, 100 e 70 cm, respetivamente. As dimensões das espiras foram diminuídas 5 cm em relação às dimensões das espiras da configuração ortogonal otimizada. O valor de indução relativa no centro do cérebro e na localização estimada da retina são iguais a 55,1% e 24,0%, respetivamente. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.

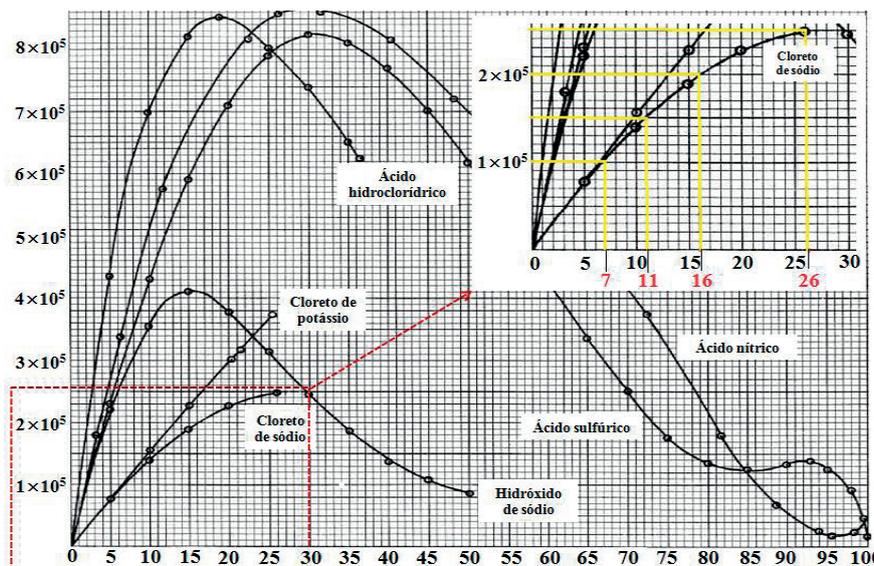
Com o conjunto de simulações apresentado concluiu-se que para a realização dos testes experimentais deve-se considerar:

- um contentor com altura e largura iguais a 100 cm e profundidade de 70 cm;
- a largura e a altura das 4 espiras maiores iguais a 27 e 45 cm, respetivamente;
- a espira menor (localizada na região posterior da cabeça) com largura de 22,8 cm e altura igual a 44,5 cm;
- a relação entre os valores de corrente das 5 espiras deve ser igual a  $i_1 = -8 I_0$ ,  $i_2 = 2 I_0$ ,  $i_3 = -2 I_0$ ,  $i_4 = I_0$  e  $i_5 = -2 I_0$ .

### 6.1.2 Valor de condutividade elétrica do líquido condutor

Antes da realização dos testes experimentais é necessário determinar a quantidade de cloreto de sódio a dissolver em água para garantir que obtemos uma condutividade elétrica final igual à pretendida.

O volume de água necessário para preencher o contentor é igual a  $0,70 \text{ m}^3$  que corresponde uma massa total de água de  $700 \text{ kg}^1$ . Devido ao fácil acesso e baixo custo dever-se-á utilizar nos testes experimentais cloreto de sódio (NaCl) para a preparação da solução condutora. A determinação da percentagem de massa de cloreto de sódio necessária para obter um dado valor de condutividade elétrica pode ser feita a partir do gráfico da **Figura 6.3**.



**Figura 6.3** Condutividade elétrica ( $\mu\text{S/cm}$ ) em função da percentagem do peso da solução. Adaptada de (IC Controls, 2005).

<sup>1</sup> Cálculo da massa de água para preencher o contentor com altura, largura e profundidade iguais a 100, 100 e 70 cm, respetivamente. Sendo  $m$  o valor de massa de água,  $V$  o volume de água e  $\rho_{\text{água}}$  a densidade de água obtemos:  $m = V \times \rho_{\text{água}} \leftrightarrow m = (1 \times 1 \times 0,7) \text{ m}^3 \times 1000 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3} \leftrightarrow m = 700 \text{ kg}$ .

Para todas as simulações descritas neste trabalho considerou-se um valor de condutividade elétrica do líquido condutor igual a 40 S/m. No entanto o máximo valor de condutividade elétrica possível de obter com o uso de NaCl é  $2,5 \times 10^5$   $\mu\text{S/cm}$  (ou seja, 25 S/m). Logo realizou-se um estudo por simulação com o objetivo de averiguar qual a variação do valor de indução relativa no centro do cérebro para valores de condutividade elétrica da solução condutora entre 10-25 S/m. Os resultados são resumidos na **Tabela 6.1**. Concluiu-se que a diminuição do valor de condutividade elétrica do líquido condutor para 10, 15, 20 ou 25 S/m não tem um efeito significativo sobre o valor de indução relativa no centro do cérebro, logo podemos selecionar o menor valor de condutividade elétrica.

**Tabela 6.1** Resultados obtidos com a variação da condutividade do líquido condutor entre 10 e 25 S/m.

Condutividade elétrica do meio (S/m)	Densidade de corrente no volume do cérebro ( $\text{A/m}^2$ )		Densidade de corrente ( $\text{A/m}^2$ )   Indução relativa (%)	
	Mínimo	Máximo	Centro do cérebro	Retina
10	0,509	14,697	8,076   54,94	3,510   23,88
15	0,506	14,724	8,112   55,09	3,538   24,03
20	0,498	14,738	8,118   55,08	3,565   24,19
25	0,489	14,747	8,126   55,10	3,523   23,89

De acordo com o gráfico da **Figura 6.3** para obtermos uma solução com maior condutividade elétrica é necessário utilizar uma maior percentagem de massa de NaCl. A quantidade de NaCl necessária para se obter um condutividade elétrica de 10, 15, 20 ou 25 S/m em 700 Kg de água foi calculada e os resultados são indicados na **Tabela 6.2**. Devemos selecionar um valor de condutividade elétrica que imponha a menor quantidade de NaCl a adicionar ao volume de água, pois assim a sua dissolução será mais fácil. Portanto, após a análise do resultados indicados na **Tabela 6.2** concluiu-se que o valor de condutividade elétrica mais favorável para a solução condutora é 10 S/m.

**Tabela 6.2** Quantidade de cloreto de sódio necessária para obter uma condutividade elétrica de 10, 15, 20 e 25 S/m num volume de  $0,70 \text{ m}^3$ , que corresponde a 700 Kg de água.

Condutividade elétrica (S/m)	% do peso	Massa de cloreto de sódio (Kg)
10	7	49
15	11	77
20	16	112
25	26	182

Para a realização dos testes experimentais será necessário utilizar uma esfera que irá representar o modelo esférico utilizado no trabalho de simulação. A esfera terá de ser preenchida por solução condutora com uma condutividade elétrica igual à do cérebro, ou seja 0,33 S/m.

A condutividade elétrica é sensível à temperatura. No entanto a variação do valor de condutividade elétrica só seria significativa para elevados valores de temperatura. Portanto não serão necessário cuidados especiais sobre a temperatura da solução ou da sala onde os testes experimentais possam ser executados. Informação complementar é apresentada no **Anexo X**.

## 6.2 Componentes para os testes experimentais

Os principais componentes para os testes experimentais são o contentor, a estrutura para a montagem, a esfera e um crânio real e/ou não real. A descrição sobre cada um destes componentes é feita em seguida.

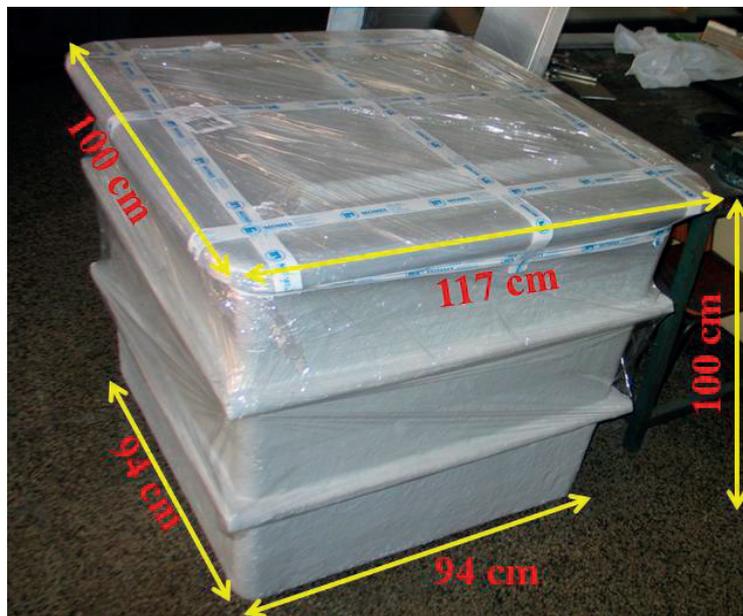
Os desenhos 3D (tridimensionais) apresentados nesta secção e a construção da esfera foram feitos na oficina da instituição que acolheu o trabalho apresentado nesta tese, o LIP (Laboratório de Instrumentação e Física Experimental de Partículas). Para a elaboração dos desenhos foi utilizado o *software SolidWorks*.

### 6.2.1 Contentor

O contentor disponível para a execução dos testes experimentais é apresentado na **Figura 6.4** bem como os valores das suas dimensões. Este contentor não tem exatamente as dimensões estabelecidas na secção 6.1.1. Tinha sido definido um valor para a altura e largura de 100 cm e um valor de profundidade igual a 70 cm. Não foi encontrado um contentor à venda com as dimensões pretendidas, mas o contentor comprado tem dimensões muito próximas.

De forma a não existir qualquer dúvida sobre os valores de densidade de corrente expectáveis nos testes experimentais realizou-se uma simulação em que se considerou o contentor com largura e altura iguais a 94 cm e profundidade igual a 70 cm. Embora a profundidade do contentor real seja igual a 100 cm podemos obter um

valor de 70 cm enchendo-o apenas até esta medida. O valor de condutividade elétrica do líquido condutor foi definido em 10 S/m. Os valores de densidade de corrente induzida no volume do cérebro variam entre 0,55 e 14,53 A/m<sup>2</sup>. Os valores de indução relativa no centro do cérebro e na retina são iguais a 56,2% e 27,6%, respectivamente. Comparando estes valores com os resultados obtidos com um contentor com as dimensões definidas na secção 6.1.1 constatou-se que a variação não foi significativa. Ocorreu um aumento de indução relativa no centro e na retina de 1,1% e 3,6%, respectivamente. Portanto o valor de indução relativa no centro da esfera que poderá ser verificado experimentalmente é muito próximo do valor de 57,6%, sendo este último obtido com a configuração ortogonal otimizada. A distribuição da densidade de corrente induzida é apresentada no **Anexo XI**.



**Figura 6.4** Contentor em fibra com capacidade de 1000 litros, sendo as suas dimensões indicadas na imagem.

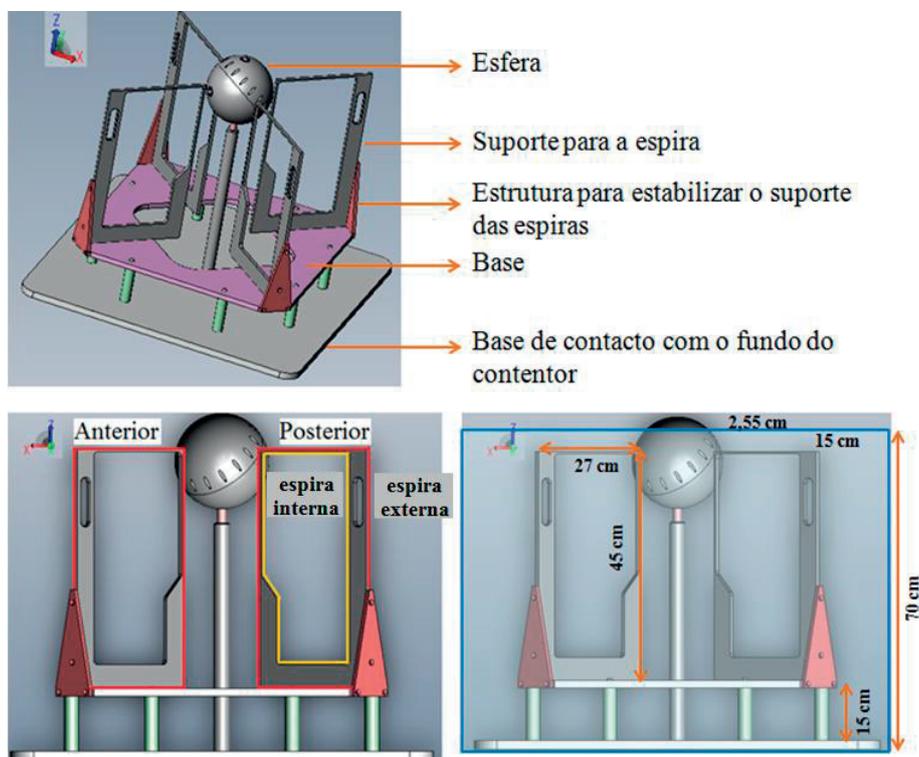
### 6.2.2 Estrutura para a montagem da configuração ortogonal

As espiras e a esfera precisam de uma estrutura de suporte que será incluída no interior do contentor. Tendo em conta esta necessidade considerou-se a estrutura apresentada na **Figura 6.5- a**. A estrutura ainda não foi construída, mas o seu esboço já está definido.

A estrutura apresentada é formada por quatro suportes para as espiras, e para cada um será necessário associar uma das posições: anterior, lateral esquerda, lateral direita e posterior. Os suportes localizados nas posições laterais devem ser revestidos

exteriormente por duas voltas de fio. O suporte localizado na região anterior deve ser revestido também exteriormente, mas por uma volta de fio apenas. O suporte posicionado na região posterior terá que ser revestido com fio tanto no seu exterior como no seu interior, tal como representado na **Figura 6.5- b**. No exterior e no interior deste último suporte serão necessárias duas e oito voltas de fio, respetivamente.

O contentor não deverá estar totalmente preenchido por líquido condutor. Este deverá estar cheio até uma altura de 70 cm. Além disso a esfera não deve estar totalmente imersa em líquido condutor, tal como representado na **Figura 6.5- c**. O suporte da esfera tem uma altura de 62,55 cm garantindo que parte da esfera está em contacto com o ar.



**Figura 6.5** Descrição da estrutura de montagem da configuração ortogonal. Na imagem (a) são indicados os vários componentes da estrutura mencionada. A imagem (b) indica como deverá ser feito o revestimento das espiras com o fio que permitirá a passagem de corrente. Por fim, a imagem (c) indica a quantidade de solução condutora a preencher o contentor, nomeadamente 70 cm de altura.

### 6.2.3 Esfera

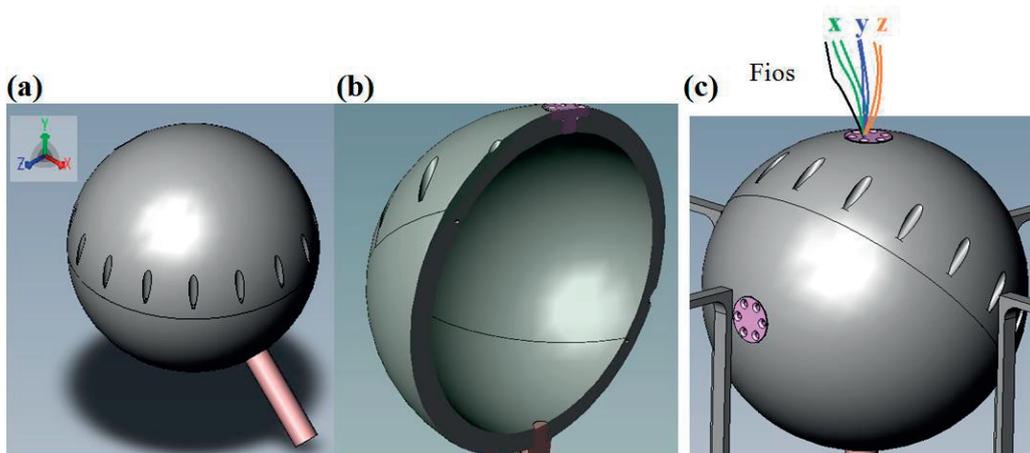
O modelo da cabeça utilizado em simulação é esférico e apresenta um raio externo de 10 cm e um raio interno para o cérebro de 8,7 cm. Portanto a esfera inclui uma espessura de 1,3 cm que corresponde ao líquido cefalorraquidiano, crânio e pele, mas a espessura mencionada não considera as suas condutividades elétricas. Uma esfera

construída na oficina do LIP está representada na **Figura 6.6**. O material selecionado para a esfera foi o POM (*polyoxymethylene*).

Esta esfera inclui duas entradas que serão utilizadas para a colocação dos fios e sensores necessários para a medição da diferença de potencial nas três direções espaciais x, y e z (**Figura 6.6- c**). Medindo a diferença de potencial entre dois pontos afastados por uma distância conhecida podemos calcular o valor de campo elétrico ( $\vec{E}$ ), sendo a expressão dada por (6.1). Após este cálculo podemos determinar o valor de densidade de corrente induzida ( $\vec{J}$ ) através da expressão (6.2), sendo o valor de condutividade elétrica ( $\sigma$ ) igual a 0,33 S/m.

$$\vec{E} = -\vec{\nabla} V \quad (6.1)$$

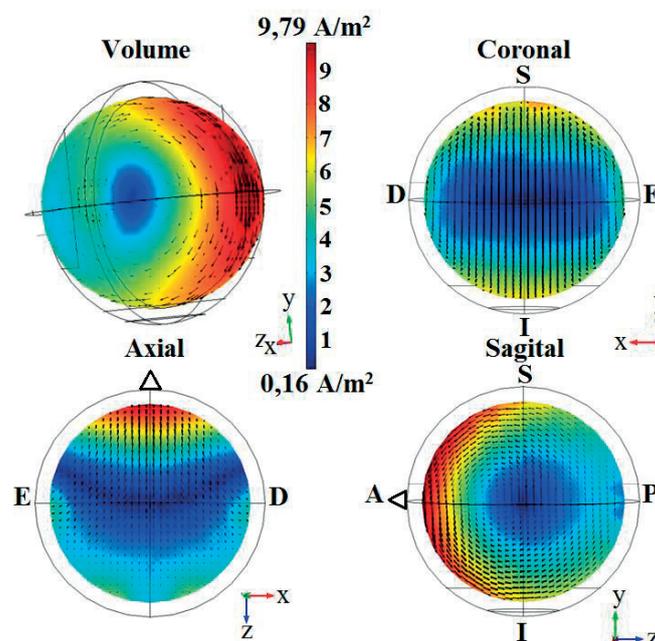
$$\vec{J} = \sigma \vec{E} \quad (6.2)$$



**Figura 6.6** Desenhos tridimensionais da esfera que constitui o modelo esférico da cabeça considerado nas simulações. A esfera tem um raio interno igual a 8,7 cm e um raio externo de 10 cm, tal como o modelo utilizado nos testes de simulação. A imagem (a) apresenta a esfera completa e fechada enquanto a imagem (b) é um corte transversal que permite analisar o interior da esfera. A imagem (c) mostra as duas entradas que a esfera possui e pelas quais serão colocados os fios necessários para a medição da diferença de potencial em pontos do interior da esfera.

Embora a esfera tenha sido construída será necessário selecionar um novo material para construir outra novamente. O POM tem uma condutividade elétrica igual a  $1 \times 10^{-15}$  S/m (Lampman, 2003), sendo este valor extremamente desvantajoso. Para averiguar quais os valores de densidade de corrente induzida que seriam experimentalmente obtidos, realizou-se uma simulação na qual se considerou uma esfera com as seguintes características: espessura igual a 1,3 cm, raio interno de 8,7 cm, raio externo igual a 10 cm e condutividade elétrica igual à do POM. Verificou-se que o POM não permite obter uma distribuição de densidade de corrente induzida de acordo com o esperado pela estimulação através da configuração ortogonal. A distribuição de

densidade de corrente induzida no interior da esfera obtida na simulação anteriormente mencionada é apresentada na **Figura 6.7**. Esta distribuição de densidade de corrente é muito diferente em relação aos resultados anteriormente obtidos através da configuração ortogonal otimizada (**Figura 4.23**). Verificou-se que mesmo com o contentor preenchido por líquido condutor, o mínimo de densidade de corrente localiza-se na região central ao invés de estar localizado na região anterior do modelo de cérebro. A presença de líquido condutor não permite atenuar a acumulação de corrente, sendo esta devida à baixa condutividade elétrica do POM. Além disso, os valores de densidade de corrente induzidos na superfície da esfera, mínimo e máximo, são iguais a  $1,30 \times 10^{-5}$  e  $9,49 \times 10^{-4}$ , respetivamente. Portanto a camada esférica com espessura de 1,3 cm impede o efeito do líquido condutor e, conseqüentemente ocorre acumulação de corrente na superfície interna da esfera. Por sua vez, essa acumulação de corrente na descontinuidade líquido condutor/POM conduz a uma rápida atenuação da corrente induzida entre a superfície e o centro da esfera. Logo o valor de indução relativa no centro da esfera, que representa o centro do cérebro, é muito baixo. Esperava-se um valor de indução relativa no centro próximo de 56,7%, com condutividades elétricas da superfície da esfera compreendidas entre 0,008 e 1,79 S/m. Com uma condutividade elétrica de  $10^{-15}$  S/m a indução relativa no centro da esfera é de apenas 3,6%.



**Figura 6.7** Distribuição da densidade de corrente induzida no volume e cortes (coronal, axial e sagital) do interior da esfera de POM (*polyoxymethylene*). A esfera tem um valor de espessura igual a 1,3 cm com condutividade elétrica de  $1 \times 10^{-15}$  S/m. A estimulação realizada através da configuração ortogonal otimizada com as alterações necessárias para a validação dos testes experimentais. O valor de condutividade elétrica do líquido condutor é de 10 S/m. O valor de indução relativa no centro do modelo do cérebro é 3,6%. S, superior. I, inferior. D, direito, E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.

Verificou-se também que são obtidos resultados desfavoráveis mesmo que a espessura da esfera de POM seja reduzida de 1,3 cm para 1 mm, sendo estes resultados apresentados no **Anexo XII**.

Concluiu-se que o POM não deve ser utilizado para a construção da esfera e, por isso foi feita uma pesquisa sobre um material não metálico alternativo ao POM, com a condição de que o seu valor de condutividade elétrica fosse bastante superior a  $1 \times 10^{-15}$  S/m.

Os materiais plásticos apresentam valores de condutividade elétrica muito baixos, tal como o POM (Lampman, 2003). No entanto um material alternativo ao POM poderia ser o PLA (*polylactide*), cuja condutividade elétrica pode ser aumentada significativamente através da utilização de outras substâncias na sua constituição final. O PLA puro apresenta uma condutividade elétrica igual a  $9,46 \times 10^{-10}$  S/m. No entanto foi desenvolvido PLA no estado sólido com um valor de condutividade elétrica bastante superior, especificamente  $1,29 \times 10^{-3}$  S/m, porque à sua constituição adicionou-se carbonato de etileno (CE), sal perclorato de lítio ( $\text{LiClO}_4$ ) e sílica ( $\text{SiO}_2$ ) (Chew, Ng, & How, 2013).

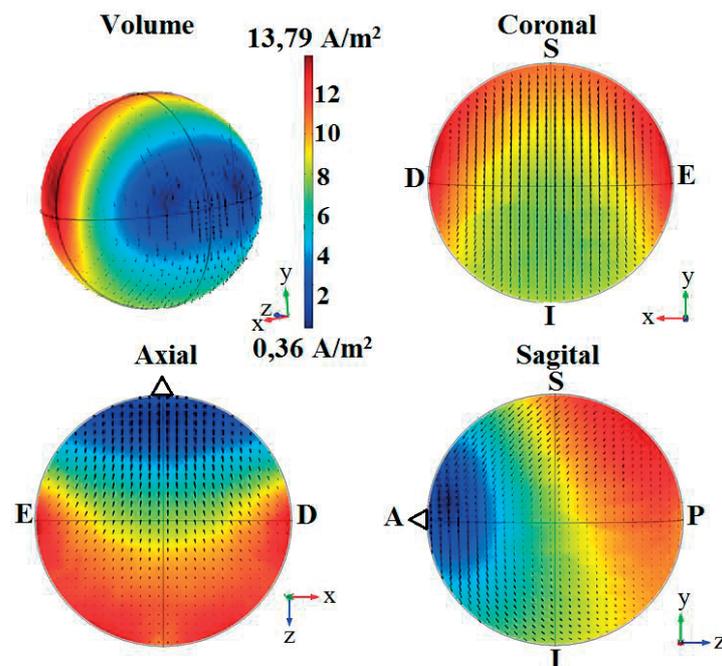
Considerando o valor de condutividade elétrica de PLA-CE- $\text{LiClO}_4$ - $\text{SiO}_2$  averiguou-se qual a distribuição de densidade de corrente no interior de uma esfera com diferentes valores de espessura. Relembra-se que o interior da esfera apresenta uma condutividade elétrica igual à do cérebro. Os valores de densidade de corrente mínimo e máximo bem como o valor de indução relativa no centro da esfera, resultantes de cada uma das simulações realizadas, são apresentados na **Tabela 6.3**.

**Tabela 6.3** Valores de densidade de corrente mínimo e máximo no volume interior e na superfície da esfera bem como de indução relativa no centro da esfera após a variação da espessura da esfera. A superfície da esfera, cujo valor de espessura variou entre 1 e 3 mm, tem condutividade elétrica igual a  $1,29 \times 10^{-3}$  S/m (PLA-CE- $\text{LiClO}_4$ - $\text{SiO}_2$ ). O interior da esfera tem condutividade elétrica igual a 0,33 S/m, uma vez que o interior da esfera representa o cérebro.

Espessura da esfera (mm)	Densidade de corrente no volume interior da esfera ( $\text{A/m}^2$ )		Densidade de corrente na superfície da esfera ( $\text{A/m}^2$ )		Indução relativa no centro do cérebro (%)
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	
3	0,485	8,488	0,082	4,019	38,7
2	0,364	9,965	0,105	5,687	50,0
1	0,362	13,786	0,167	9,890	56,2

Com a análise da **Tabela 6.3** concluiu-se que, se o material da esfera tem condutividade elétrica da ordem de grandeza de  $1 \times 10^{-3}$  S/m, então o valor de espessura pode variar entre 1 e 3 mm. Estes valores de espessura da esfera possibilitam uma distribuição de densidade de corrente favorável e característica da configuração ortogonal (**Figura 6.8**). Se a espessura for igual a 1 mm obtém-se o maior valor de indução relativa no centro do modelo do cérebro, igual a 56,2%, sendo este muito próximo do valor obtido com a configuração ortogonal otimizada. Valores de espessura entre 1 e 3 mm são menores do que 1,3 cm, logo a construção mecânica da esfera pode ser impraticável. Se for o caso uma alternativa será impressão 3D.

Se o valor de espessura da esfera for igual a 3 ou a 2 mm a distribuição de densidade de corrente apresenta valores de indução relativa no centro ligeiramente inferiores (**Tabela 6.3**). As distribuições de densidade de corrente induzida caso a espessura da esfera seja igual a 2 e 3 mm são apresentadas no **Anexo XIII**.



**Figura 6.8** Distribuição de densidade de corrente induzida no volume e cortes (coronal, axial e sagital) do interior da esfera que representa o cérebro. A esfera tem uma espessura igual a 1 mm e condutividade elétrica igual a  $1,29 \times 10^{-3}$  S/m. Estes resultados foram obtidos através da utilização da configuração ortogonal otimizada com as alterações necessárias para a validação dos testes experimentais. O valor de indução relativa no centro do modelo do cérebro é 56,2%. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.

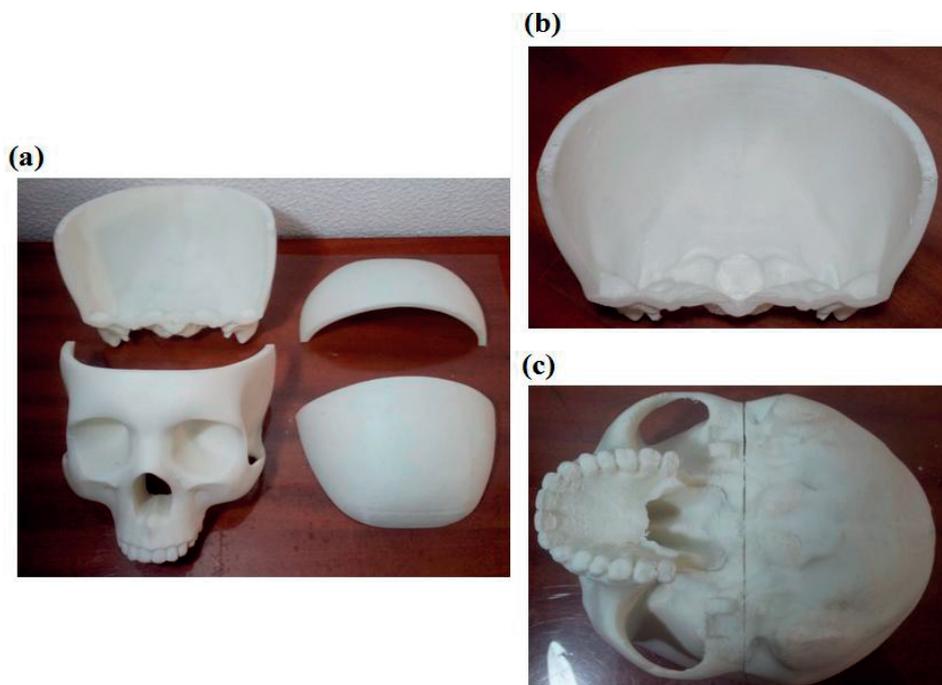
Uma possível estratégia para a configuração experimental deste trabalho seria fazer uso de impressoras 3D, capazes de fabricar uma esfera com uma espessura entre 1 e 3 mm, elaborada com o material PLA-CE-LiClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>. Uma segunda estratégia

também igualmente viável seria a utilização de uma folha condutora (dopada com prata) colocada sobre uma fina rede esférica de suporte.

#### 6.2.4 Crânio real e não real

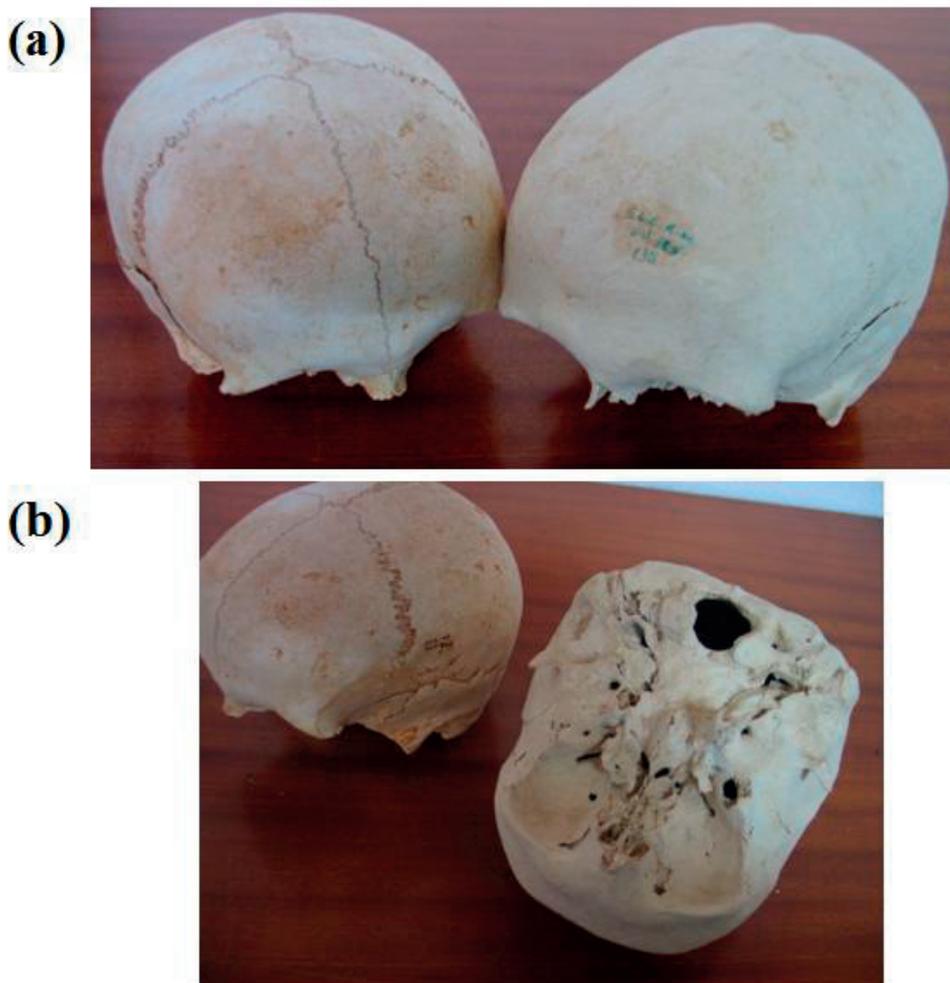
Para completar os testes experimentais, para além da esfera, poder-se-á utilizar um crânio humano não real e real. O objetivo da utilização dos crânios mencionados não seria a validação de resultados obtidos por simulação, uma vez que em simulação não foi utilizado um modelo que considera-se o detalhe da anatomia do crânio. A utilização de um crânio permitirá obter valores de densidade de corrente no seu interior com o efeito da sua anatomia. O crânio real permite ainda acrescentar o efeito de um tecido real.

Devido à colaboração com o CDRSP (Centro para o Desenvolvimento Rápido e Sustentável de Produto) do IPL (Instituto Politécnico de Leiria) foi obtido um crânio não real fabricado por impressão 3D (**Figura 6.9**). O crânio não real está dividido em quatro partes, mas antes da sua utilização nos testes experimentais será necessário uni-las. Além disso, será necessário tapar todos os seus orifícios, para se proceder ao seu preenchimento com solução condutora com condutividade elétrica igual à do cérebro.



**Figura 6.9** Imagens do crânio humano não real fabricado por impressão 3D. O crânio está dividido em 4 partes (a). Este crânio não apresenta uma superfície totalmente lisa e inclui as formas das estruturas anatómicas internas (b) e externas (c).

Os crânios humanos reais (**Figura 6.10**) foram fornecidos pelo Departamento de Ciências da Vida da Universidade de Coimbra. Antes da sua utilização nos testes experimentais será necessário avaliar a sua condutividade elétrica. A condutividade elétrica do osso seco vai aumentar bastante quando mergulhado no líquido condutor. Como o campo elétrico dentro da cabeça depende da condutividade elétrica do osso, será necessário estabilizar o valor de condutividade elétrica. Para este efeito o crânio real poderá ser imerso em solução salina durante alguns dias antes da realização das medidas. Além disso dever-se-á medir a concentração de NaCl dentro do crânio na altura em que forem feitas as medidas, pois com o tempo é possível que haja transporte de NaCl através do osso devido à diferença de concentrações.



**Figura 6.10** Imagens de dois crânios humanos reais. Apresentam-se em (a) dois crânios com vista anterior e superior e em (b) a vista superior e inferior dos mesmos.

# CAPÍTULO 7

---

Conclusões e trabalho futuro



## 7. Conclusões e trabalho futuro

Neste capítulo serão apresentadas as principais conclusões que resultaram do trabalho desenvolvido nesta dissertação. Serão também descritas as tarefas que devem ser executadas num futuro desenvolvimento do trabalho.

Em colaborações anteriores ao presente projeto identificou-se, e comprovou-se experimentalmente, o benefício da presença de líquido condutor a envolver as bobinas e o meio estimulado, sobre a atenuação do decaimento da indução de bio-correntes no cérebro em profundidade. Tal benefício foi associado à atenuação da acumulação de cargas nas descontinuidades de condutividade elétrica de diferentes tecidos que constituem a cabeça humana (pele, crânio, líquido cefalorraquidiano e cérebro). Para confirmar esta suposição foi simulada a estimulação através de uma bobina circular simples do modelo do cérebro com e sem as descontinuidades mencionadas, estando a bobina e o modelo da cabeça envoltos em líquido condutor. Verificou-se que caso as descontinuidades elétricas estejam presentes, existe uma área de densidade de corrente induzida mínima na região anterior do cérebro. Contudo se tais descontinuidades não estivessem presentes essa área de mínimo não se projeta de todo no cérebro, logo a suposição anteriormente apresentada está correta.

Um primeiro objetivo principal do trabalho consistiu na otimização de um dispositivo de estimulação magnética transcraniana, cujo protótipo original foi proposto em colaborações anteriores, e designado por configuração ortogonal.

Para além da otimização da configuração ortogonal foram propostas e estudadas configurações complementares mais simples formadas por uma, duas e três bobinas. Para cada uma das simulações foram analisados os valores de indução relativa no centro do cérebro e na retina do modelo da cabeça humana, bem como a distribuição de densidade de corrente em todo o cérebro. Através do estudo das configurações referidas conclui-se que a presença de líquido condutor é indispensável para atenuar o efeito de superfície. Entre as três configurações, a que permite resultados mais favoráveis é a formada por três bobinas. Nesta configuração foi adicionada uma quarta bobina em forma de elipse na região anterior da cabeça, com o objetivo de impedir que o limiar de indução de magnetofosfenos fosse excedido. Esta tem o dobro do valor de corrente e

com sentido oposto à corrente que flui nas restantes três bobinas. Esta configuração tem melhor desempenho que a bobina em forma de 8. Além disso consegue superar o valor de indução relativa para 7 cm em profundidade no cérebro conseguido pela bobina H (*Hesed*), que representa o estado da arte da TMS profunda. Contudo a configuração formada por três bobinas não permite exceder o valor de indução relativa no centro do cérebro obtido com a configuração ortogonal.

Sobre a configuração ortogonal pretendia-se a otimização das suas dimensões, mas sem custo sobre a sua capacidade de bioindução em profundidade no cérebro. O processo de otimização teve de respeitar os limiares de indução de fibrilação e de magnetofosfenos para assegurar a segurança e conforto dos doentes. O processo de otimização exigiu um estudo sistemático das alterações sobre a configuração ortogonal a vários níveis. Primeiro foi definida a posição ótima do contentor para impedir que o limiar de fibrilação fosse excedido. Em seguida foram definidas as dimensões do contentor mais favoráveis à estimulação profunda. Por fim, a relação entre as correntes que fluem em cada uma das espiras foi alterada e, em conjunto com as alterações anteriores, permitiu um valor de indução relativa no centro do cérebro sem precedentes. Os objetivos iniciais propostos para o projeto foram concretizados. O volume do sistema foi reduzido de 3,388 m<sup>3</sup> para 1,372 m<sup>3</sup>, e a capacidade de bioindução no centro do modelo do cérebro aumentou de 53,4% para 57,6%. Acresce o facto de a configuração ortogonal otimizada respeitar os limiares supramencionados.

Para além da otimização da configuração ortogonal estudou-se a possibilidade de esta estimular um único hemisfério cerebral. Concluiu-se que com a ausência de corrente na espira posicionada no lado esquerdo é possível promover a estimulação preferencial do hemisfério direito, e vice-versa. O valor de indução relativa no centro do modelo do cérebro, com a estimulação de um hemisfério, é igual a 38,6%. Face aos resultados obtidos, foi sugerido um sistema baseado na configuração ortogonal, que permitisse a estimulação de todo o cérebro ou de apenas um só hemisfério. Para a construção deste sistema seria necessário acrescentar oito espiras às cinco que formam a configuração ortogonal. Com uma disposição ótima das oito espiras extra provavelmente seria possível a estimulação exclusiva de um só hemisfério. Caso o sistema proposto seja desenvolvido no futuro será necessário a sua otimização. Por exemplo, com a estimulação do hemisfério esquerdo/direito provavelmente o valor de densidade de corrente na retina esquerda/direita seria superior ao limiar de indução de magnetofosfenos.

Além dos objetivos iniciais para o projeto desta dissertação, foi aqui proposto o estudo do desenvolvimento de um sistema de estimulação profunda de TMS adaptado a ratos. Os ratos são utilizados como modelos animais no estudo de várias patologias, no entanto não existe um sistema de TMS que permita a sua estimulação cerebral profunda. O desempenho da estimulação de uma bobina circular sobre um modelo esférico do cérebro de um rato, quando envolvidos por ar ou imersos em líquido condutor, foi comparado. Desta comparação concluiu-se que a presença de líquido condutor permite um valor de indução relativa no centro do modelo do cérebro, cerca de 21 vezes superior em relação à presença de ar. Este facto potenciou o desenho de um possível protótipo, bem como o estudo da posição mais favorável da bobina circular em relação à cabeça do rato. O protótipo final, que é formado por um contentor cúbico preenchido por líquido condutor e por uma bobina circular posicionada verticalmente, permite um valor de indução relativa no centro do modelo do cérebro igual a 43,9%. Este sistema apresenta um bom desempenho na estimulação cerebral profunda, induzindo um valor de densidade de corrente máximo no torso do rato igual a  $6 \times 10^{-14}$  A/m<sup>2</sup>. Este valor está muitas ordens de grandeza aquém do limiar de fibrilação no rato. Apesar destes resultados motivantes, acresce considerar um modelo de cabeça ao invés de apenas um modelo de cérebro de um rato, ou seja, deve ser avaliado o efeito da presença dos vários tecidos que envolvem o cérebro.

As conclusões apresentadas foram obtidas através de testes de simulação, sendo necessário para trabalho futuro a validação dos resultados obtidos. A preparação dos testes experimentais sobre a configuração ortogonal otimizada exigiu testes de simulação. Os resultados obtidos determinaram quais as alterações necessárias sobre essa configuração, que permitirão a sua validação experimental. Concluiu-se que é necessário utilizar a relação de correntes igual a  $i_1 = -8 I_0$ ,  $i_2 = 2 I_0$ ,  $i_{3,5} = -2 I_0$  e  $i_4 = I_0$  (**Figura 4.22**), pois considerou-se um contentor com dimensões inferiores àquelas que foram definidas no processo de otimização. Determinou-se também o valor mínimo de condutividade elétrica da solução salina que irá preencher o contentor, sendo este igual a 10 S/m. Por fim, foi determinado o valor mínimo de condutividade elétrica do material para a construção da esfera oca (modelo da cabeça), sendo este igual a  $1 \times 10^{-3}$  S/m se a sua espessura variar entre 1 e 3 mm.



# Referências

---



**Referências**

- Abbott, N., Patabendige, A., Dolman, D., Yusof, S., & Begley, D. (2010). Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiology of Disease*, 37, 13-25.
- Badawy, R., Vogrin, S., Lai, A., & Cook, M. (2013). The cortical excitability profile of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 54 (11), 1942-1949.
- Baeken, C., & Raedt, R. (2011). Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neurocircuitry in unipolar depression. *Dialogues in Clinical NeuroSciences*, 13, 140-146.
- Barr, M., Farzan, F., Rajji, T., Voineskos, A., Blumberger, D., Arenovich, T., et al. (2013). Can repetitive magnetic stimulation improve cognition in schizophrenia? Pilot data from a randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, 73, 510-517.
- Basser, P., & Roth, B. (1991). Stimulation of a myelinated nerve axon by electromagnetic induction. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 29, 261-268.
- Baumann, S., Wozny, D., Kelly, S., & Meno, F. (1997). The Electrical Conductivity of Human Cerebrospinal Fluid at Body Temperature. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, 44, 220-223.
- Beccaria, K., Canney, M., Goldwirt, L., Fernandez, C., Adam, C., Piquet, J., et al. (2013). Opening of the blood-brain barrier with an unfocused ultrasound device in rabbits. *Journal of Neurosurgery*, 1-12.
- Beekman, F., & Vastenhouw, B. (2004). *Rat en Mouse Brain Phantom*. Obtido em 13 de Maio de 2014, de Delft University of Technology : <http://www.tnw.tudelft.nl/en/about-faculty/departments/radiation-science-technology/research/research-groups/radiation-detection-and-medical-imaging/people/freek-beekman/rat-en-mouse-brain-phantom/>
- Belayev, L., Lu, Y., & Bazan, N. (2012). Brain ischemia and reperfusion: cellular and molecular mechanisms in stroke injury. In S. Brady, G. Siegel, R. Albers, & D. Price (Edits.), *Neurochemistry* (8<sup>a</sup> ed., pp. 621-642). Elsevier.
- Benenson, W., Harris, J., Stocker, H., & Lutz, H. (2000). *Handbook of physics*. Spinger.
- Bentwich, J., Dobronevsky, E., Aichenbaum, S., Shorer, R., Peretz, R., Khaigrekht, M., et al. (2011). Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *Journal of Neural Transmission*, 118, 463-471.

- Berlim, M., Eynde, F., & Daskalakis, Z. (2013). Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depression and Anxiety*, *30*, 614-623.
- Bersani, F., Minichino, A., Enticott, P., Mazzarini, L., Khan, N., Antonacci, G., et al. (2013). Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review. *European Psychiatry*, *28*, 30-39.
- Bliss, T., & Cooke, S. (2011). Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. *Clinics*, *66*, 3-17.
- Boggio, P., Valasek, A., Campanhã, C., Giglio, A., Baptista, N., Lapenta, O., et al. (2011). Non-invasive brain stimulation to assess and modulate neuroplasticity in Alzheimer's disease. *Neuropsychological Rehabilitation*, *21*, 703-716.
- Bonnet, M., & Arand, D. (2008). Chronic insomnia. In S. Pandi-Perumal, J. Verster, J. Monti, M. Lader, & S. Langer, *Sleep Disorders* (pp. 88-89). Informa Healthcare.
- Brainsway. (16 de Fevereiro de 2010). *Brainsway Announces Receipt of Approval to Market Deep TMS for the Treatment of Schizophrenia*. Obtido em 9 de Maio de 2014, de Brainsway:  
<http://www.brainsway.com/Brainsway/Templates/showpage.asp?DBID=1&LNGID=1&TMID=178&FID=553&PID=0&IID=2117>
- Brainsway. (18 de Julho de 2013). *Brainsway Receives CE Marketing Approval for Treatment of Autism, Alzheimer's and Smoking Cessation*. Obtido em 9 de Maio de 2013, de Brainsway:  
<http://www.brainsway.com/Brainsway/Templates/showpage.asp?DBID=1&LNGID=1&TMID=178&FID=565&PID=0&IID=3873>
- Brainsway. (3 de Abril de 2011). *Brainsway Receives CE Mark Approval for the Treatment of Parkinson's Disease and as an Add-On Treatment for Depression*. Obtido em 9 de Maio de 2014, de Brainsway:  
<http://www.brainsway.com/Brainsway/Templates/showpage.asp?DBID=1&LNGID=1&TMID=178&FID=555&PID=0&IID=2133>
- Brainsway. (2012). *CE mark approval for the treatment of chronic neuropathic pain with Brainsway's deep TMS*. Obtido em 3 de Maio de 2014, de Brainsway:  
<http://www.brainsway.com/Brainsway/Templates/showpage.asp?DBID=1&LNGID=1&TMID=178&FID=557&PID=0&IID=3007>

- Brainsway. (21 de Fevereiro de 2012). *Deep TMS to Open the Blood-Brain Barrier in Patients with Brain Tumors*. Obtido em 7 de Maio de 2014, de Brainsway Ltd.: <http://www.brainsway.com/Brainsway/Templates/ShowPage.asp?DBID=1&LNGID=1&TMID=178&FID=557&IID=2711>
- Brainsway. (10 de Janeiro de 2013). *Press release: Brainsway Receives FDA Approval*. Obtido em 9 de Maio de 2014, de Brainsway: <http://www.brainsway.com/Brainsway/Templates/showpage.asp?DBID=1&LNGID=1&TMID=178&FID=565&PID=0&IID=3442>
- BrightFocus Foundation. (2014). *Alzheimer's disease research - current awards*. Obtido em 13 de Abril de 2014, de BrightFocus Foundation: <http://www.brightfocus.org/research/grants/migrated/deep-rtms-alzheimer.html>
- Butterwick, A., Vankov, A., Freyvert, Y., & Palanker, D. (2007). Tissue damage by pulsed electrical. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54, 2261-2267.
- Chacón, L., Fernández, L., Quincoses, O., Vinajera, G., Pedre, L., Bermudes, M., et al. (2013). Transcranial Magnetic Stimulation and Refractory Partial Epilepsy. In L. Rocha, & E. Cavalheiro, *Pharmacoresistance in Epilepsy* (pp. 265-289). Springer.
- Chen, J., Zhou, C., Wu, B., Wang, Y., QiLi, Wei, Y., et al. (2013). Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychiatry Research*, 210, 1260-1264.
- Chew, K., Ng, T., & How, Z. (2013). Conductivity and microstructure study of PLA-based polymer electrolyte salted with lithium perchloride, LiClO<sub>4</sub>. *International Journal of Electrochemical Science*, 8, 6354 - 6364.
- Chieffo, R., Ferrari, F., Battista, P., Houdayer, E., Nuara, A., Alemanno, F., et al. (2013). Excitatory deep transcranial magnetic stimulation with H-coil over the right homologous Broca's region improves naming in chronic post-stroke aphasia. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 1-8.
- Chieffo, R., Prezzo, S., Houdayer, E., Nuara, A., Maggio, G., Coppi, E., et al. (2014). Deep repetitive transcranial magnetic stimulation with H-coil on lower limb motor function in chronic stroke: a pilot study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* .
- Chokroverty, S. (2010). Overview of sleep & sleep disorders. *Indian Journal of Medical Research*, 126-140.
- Civardi, C., Collini, A., Monaco, F., & Cantello, R. (2009). Applications of transcranial magnetic stimulation in sleep medicine. *Sleep Medicine Reviews*, 13, 35-46.

- Classen, J. (2013). Plasticity. In A. Lozano, & M. Hallett (Edits.), *Handbook of clinical neurology, Brain stimulation* (Vol. 116, pp. 525-534). Elsevier.
- Cordell, R. (2012). The relationship between the blood-brain barrier and cerebral ischemia. *Aus der Abteilung Experimentelle Neurologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, Tese de doutoramento*.
- Cotelli, M., Manenti, R., Cappa, S. F., Zanetti, O., & Miniussi, C. (2008). Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *European Journal of Neurology*, 15, 1286-1292.
- Cross, A. (2012). Introduction. In J. Albert, & M. Wood, *Targets and emerging therapies for schizophrenia*. John Wiley & Sons, Inc.
- Daveya, K., Epsteinb, C., Georgec, M., & Bohning, D. (2003). Modeling the effects of electrical conductivity of the head on the induced electric field in the brain during magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 114, 2204–2209.
- Dawber, M. (2011). *Lecture 19 - Biot-Savart Law*. Obtido em 29 de Maio de 2014, de PHY 142 - Classical Physics II Honors Stony Brook Physics phy142: <http://www.ic.sunysb.edu/Class/phy141md/doku.php?id=phy142:lectures:19>
- Deng, Z., Lisanby, S., & Peterchev, A. (2013). Electric field depth focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulation*, 6, 1e13.
- Deus, J., Pimenta, M., Noronha, A., Peña, T., & Brogueira, P. (2000). *Introdução à física* (2ª ed.). McGraw-Hill.
- Dias Silva, M., & Vieira Ferreira, C. (2012). *Optimização de um dispositivo para estimulação magnética transcraniana*. Tese de Licenciatura, Instituto Superior de Engenharia de Coimbra, Coimbra.
- Dias Silva, M., Ferreira, C., Oliveira, H., Fonte, P., Jesus, L., Salvador, R., et al. (2012). Multiple coils in a conducting liquid for deep and whole-brain transcranial magnetic stimulation. II- Multiple-frequency excitation. *Bioengineering (ENBENG)*. Coimbra.
- Direção Geral da Saúde. (2008). *Elementos Estatísticos, Informação Geral, Saúde 2008*. Direção Geral da Saúde, Divisão de Estatísticas de Saúde.
- Downar, J., & Daskalakis, Z. J. (2013). New targets for rTMS in depression: a review of convergent evidence. *Brain Stimulation*, 6, 231-240.
- Furse, C., Christensen, & Durney, C. (2009). *Basic Introduction to Bioelectromagnetics* (2ª ed.). CRC Press.
- Ganong, W. (2005). *Review of medical physiology* (22ª ed.). McGraw-Hill.

- García, N., Armony, J., Soto, J., Trejo, D., Alegría, M., & Colín, R. (2011). Effects of rTMS on Parkinson's disease: a longitudinal fMRI study. *Journal of Neurology*, *258*, 1268-1280.
- Gross, H. B. (2008). Human eye. In *Handbook of optical systems: survey of optical instruments* (Vol. 4). Wiley-vch.
- Guerra, A., Assenza, F., Bressi, F., Scrascia, F., Duca, M., Ursini, F., et al. (2011). Transcranial magnetic stimulation studies in Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*.
- Guyton, A., & Hall, J. E. (2006). *Physiology* (11<sup>a</sup> ed.). Elsevier.
- Haggard, P. (2008). Human volition: towards a neuroscience of will. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*, 934-946.
- Halliday, D., & Resnick, R. (1984). *Física* (4<sup>a</sup> ed., Vol. 3). (A. Luz, B. Alvarez, J. Oliveira, & M. Moreno, Trans.) Livros técnicos e científicos.
- Hescham, S., Lim, L., Jahanshahi, A., Blokland, A., & Temel, Y. (2013). Deep brain stimulation in dementia-related disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*, 2666-2675.
- HyperPhysics. (2013, Outubro 5). Retrieved from Georgia State University: <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/vision/eyescal.html>
- ICNIRP. (1998). For limiting exposure to time-varying electric, magnetic and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Physics*, *74*, 494-522.
- Inquimbert, P., & Scholz, J. (2012). Pain. In S. Brady, G. Siegel, A. Wayne, & D. Price, *Basic neurochemistry* (8<sup>a</sup> ed., pp. 928-941). Elsevier.
- Jiang, C., Zhang, T., Yue, F., Yi, M., & Gao, D. (2013). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with chronic primary insomnia. *Cell Biochemistry and Biophysics*, *67*, 169–173.
- Jucaite, A., & Nyberg, S. (2012). Dopaminergic hypothesis of schizophrenia: a historical perspective. In J. Albert, & M. Wood, *Targets and emerging therapies for schizophrenia*. John Wiley & Sons, Inc.
- Kinoshita, M., Ikeda, A., Begum, T., Yamamoto, J., Hitomi, T., & Shibasaki, H. (2005). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for seizure suppression in patients with extratemporal lobe epilepsy—A pilot study. *Seizure*, *14*, 387—392.
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, *201*, 239–243.

- Kowalski, T., Silny, J., & Buchner, H. (2002). Current density threshold for the stimulation of neurons in the motor cortex area. *Bioelectromagnetics*, *23*, 421-428.
- Laakso, I., & Hirata, A. (2012). Computational analysis of thresholds for magnetophosphenes. *Physics in Medicine and Biology*, *57*, 6147–6165.
- Lampman, S. (2003). Effects of composition, processing, and structure on properties of engineering plastics. In *Characterization and failure analysis of plastics*. ASM International.
- Laxton, A., Tang-Wai, D., McAndrews, M., Zumsteg, D., Wennberg, R., Keren, R., et al. (2010). A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *68*, 521-534.
- Lee, J., Kim, S., Ko, A., Lee, J., Yu, J., Seo, J., et al. (2013). Therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in an animal model of Parkinson's disease. *Brain Research*, *1537*, 290-302.
- Lefaucheur, J. (2013). Pain. In M. Aminoff, F. Boller, & D. Swaab, *Handbook of clinical neurology* (3<sup>a</sup> ed., Vol. 116, pp. 423-440). Elsevier.
- Levkovitz, Y., Harel, E., Roth, Y., Braw, Y., Most, D., Katz, L., et al. (2009). Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients. *Brain Stimulation*, *2*, 188-200.
- Levkovitz, Y., Rabany, L., Harel, E., & Zangen, A. (2011). Deep transcranial magnetic stimulation add-on for treatment of negative symptoms and cognitive deficits of schizophrenia: a feasibility study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1-6.
- Limousin, P., & Martinez-Torres, I. (2008). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurotherapeutics: The Journal of American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *5*, 309-319.
- Loureiro, J., Gomes, B., Coelho, M., Pereira, M., & Rocha, S. (2013). Immunoliposomes for Alzheimer's disease therapy. *Bioengineering (ENBENG)* (pp. 1-4). IEEE.
- Lovsund, P., Oberg, P., Nilson, S., & Reuter, T. (1980). Magnetophosphenes: a quantitative analysis of thresholds. *Medical & Biological Engineering & Computing*, *18*, 326-334.
- Luber, B., McClintock, S. M., & Lisanby, S. H. (2013). Applications of transcranial magnetic stimulation and magnetic seizure therapy in the study and treatment of disorders related to cerebral aging. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *15*, 87-98.

- Mackway, W. (2009). *Neurofisiologia sem lágrimas* (4<sup>a</sup> ed.). (J. Abreu, Trad.) Fundação Calouste Gulbenkian.
- Málly, J., & Dinya, E. (2008). Recovery of motor disability and spasticity in post-stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Brain Research Bulletin*, 76, 388-395.
- Malmivuo, J., & Plonsey, R. (1995). Magnetic stimulation of neural tissue. In *Bioelectromagnetism*. Oxford University Press.
- Marangell, L. B., Martinez, M., Jurdi, R. A., & Zboyan, H. (2007). Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116 (3), 174-181.
- Marcus, M. B. (2009). *Sleep disorders*. Chelsea House publishers.
- Marquet, F., Tung, Y., Teichert, T., Ferrera, V., & Konofagou, E. (2011). Noninvasive, transient and selective blood-brain barrier opening in non-human primates in vivo. *Plos One*, e22598-e22598.
- Mayberg, H., Lozano, A., Voon, V., McNeely, H., Seminowicz, D., Hamani, C., et al. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45, 651–660.
- Mhalla, A., Baudic, S., Andrade, D., Gautron, M., Perrot, S., Teixeira, M., et al. (2011). Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain*, 1478–1485.
- Miranda, P. (2013). Physics of effects of transcranial brain stimulation. In A. Lozano, & M. Hallet (Edits.), *Handbook of clinical neurology, Brain Stimulation* (Vol. 116, pp. 353-366). Elsevier.
- Mohamed, M., Darwish, E., Khedr, E., El Serogy, Y., & Ali, A. (2012). Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. *Journal of Neurology*, 259, 83-92.
- Murdoch, B., Ng, M., & Barwood, C. (2012). Treatment of articulatory dysfunction in Parkinson's disease using repetitive transcranial magnetic stimulation. *European Journal of Neurology*, 19, 340-347.
- Naeser, M., Martin, P., Ho, M., Treglia, E., Kaplan, E., Bashir, S., et al. (2012). Transcranial magnetic stimulation and aphasia rehabilitation. *American congress of rehabilitation medicine*, 93, 26-34.
- Nardone, R., Holler, Y., Brigo, F., Tezzon, F., Golaszewski, S., & Trinka, E. (2013). Transcranial magnetic stimulation and sleep disorders: pathophysiologic insights. *Sleep Medicine*, 14, 1047-1058.

- O'Connell, N., Wand, B., Marston, L., Spencer, S., & DeSouza, L. (2010). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain (Review). *The Cochrane Librar* , 1-128.
- Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H., & Jonsson, B. (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology* , 19, 155–162.
- Oliveira, H., & Jesus, L. (2011). *Estimulação biomagnética transcutânea e transcraniana superficial e profunda*. Tese de licenciatura em Engenharia Biomédica- Ramo Bioeletrónica, Instituto Superior de Engenharia de Coimbra, Coimbra.
- Oliveira, H., Silva, M., Ferreira, C., Fonte, P., Jesus, L., Salvador, R., et al. (2012). Multiple coils in a conducting liquid for deep and whole-brain transcranial magnetic stimulation. I-Single-frequency excitation. *Bioengineering (ENBENG)*. Coimbra.
- Onesti, E., Gabriele, M., Cambieri, C., Racciah, R., Stefano, G., Biasiotta, A., et al. (2013). H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic neuropathy. *European Journal of Pain*, 17, 1347-1356.
- Paulus, W., Peterchev, A., & Ridding, M. (2013). Transcranial electric and magnetic stimulation: technique and paradigms. In A. Lozano, & M. Hallett (Edits.), *Handbook of clinical neurology* (Vol. 116, pp. 329-342). Elsevier.
- Peppe, A., Pierantozzi, M., Baiamonte, V., Moschella, V., Caltagirone, C., & Stanzione, P. (2012). Deep brain stimulation of pedunculopontine tegmental nucleus: role in sleep modulation in advanced Parkinson disease patients—one-year follow-up. *Sleep*, 35, 1637-1642.
- Plow, E., Pascual-Leone, A., & Machado, A. (2012). Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain. *The Journal of Pain*, 411-424.
- Poulet, E., Brunelin, J., Kallel, L., D'Amato, T., & Saoud, M. (2008). Maintenance treatment with transcranial magnetic stimulation in a patient with late-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 537-538.
- Poulet, E., Haesebaert, F., Saoud, M., Suaud-Chagny, M., & Brunelin, J. (2010). Treatment of schizophrenic patients and rTMS. *Psychiatria Danubina*, 22, pp. 143-146.
- Randhawa, B., Farley, B., & Boyd, L. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation improves handwriting in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, 2013, 1-9.
- Rosenberg, O., Gersner, R., Klein, L. D., Kotler, M., Zangen, A., & Dannon, P. (2012). Deep transcranial magnetic stimulation add-on for the treatment of auditory hallucinations: a double-blind study. *Annals of General Psychiatry*, 10.

- Rosenberg, O., Roth, Y., Kotler, M., Zangen, A., & Dannon, P. (2011). Deep transcranial magnetic stimulation for the treatment of auditory hallucinations: a preliminary open-label study. *Annals of General Psychiatry, 10*.
- Rotenberg, A. (2013). Epilepsy. In M. Aminoff, F. Boller, & D. Swaab, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier.
- Roth, Y., & Zangen, A. (2013). Basic principles and methodological aspects of transcranial magnetic stimulation. In C. Miniussi, P. Walter, & P. Rossini (Edits.), *Transcranial brain stimulation* (pp. 4-34). CRC Press.
- Roth, Y., & Zangen, A. (2006). Transcranial magnetic stimulation of deep brain stimulations. In *Biomedical engineering fundamentals* (J. Bronzino, Trad., 3<sup>a</sup> ed.). Taylor & Francis Group.
- Roth, Y., Padberg, F., & Zangen, A. (2007). Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: principles and methods. *Advances in Biological Psychiatry, 23*, 204-225.
- Salvador, R., & Miranda, P. (2009). Transcranial magnetic stimulation of small animals: a modeling study of the influence of coil geometry, size and orientation. *31st Annual International Conference of the IEEE EMBS*, (pp. 674-677). Minneapolis, Minnesota, USA.
- Sandrini, M., & Cohen, L. (2013). Noninvasive brain stimulation in neurorehabilitation. In M. Aminoff, F. Boller, & D. Swaab, *Handbook of clinical neurology* (pp. 449-524). Elsevier.
- Santiago-Rodríguez, E., Cárdenas-Morales, L., Harmony, T., Fernanández-Bouzas, A., Porrás-Kattz, E., & Hernández, A. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy. *Seizure, 17*, 677-683.
- Schmitt, A., Hasan, A., Gruber, O., & Falkai, P. (2011). Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, S150–S154.
- Shorvon, S. (2010). *Handbook of epilepsy treatment* (3<sup>a</sup> ed.). A John Wiley & Sons, Ltd.
- Simões, H., Silva, M., Ferreira, C., Jesus, L., Oliveira, H., Miranda, P., et al. (2013). Experimental demonstration of induction by means of a transcranial magnetic stimulator coil immersed in a conducting liquid. *Bioengineering (ENBENG)*. Braga.
- Soliveu, B., & Papko, B. (2012). Peripheral neuropathy: neurochemical and molecular mechanisms. In S. Brady, G. Siegel, R. Albers, & D. Price, *Basic neurochemistry* (8<sup>a</sup> ed., pp. 679-690). Elsevier.

- Spagnolo, F., Volonté, M., Fichera, M., Chieffo, R., Houdayer, E., Bianco, M., et al. (2013). Excitatory deep repetitive transcranial magnetic stimulation with H-coil as add-on treatment of motor symptoms in Parkinson's disease: an open label, pilot study. *Brain Stimulation*, 1-4.
- Sun, W., Mao, W., Meng, X., Wang, D., Qiao, L., Tao, W., et al. (2012). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia*, 53, 1782-1789.
- Takeuchi, N., & Izumi, S. (2012). Noninvasive brain stimulation for motor recovery after stroke: mechanisms and future views. *Stroke Research and Treatment*.
- Taki, M., Suzuki, Y., & Wake, K. (2003). Dosimetry considerations in the head and retina for extremely low frequency electric fields. *Radiation Protection Dosimetry*, 106, 349–356.
- Tan, T., Liu, T., Chen, X., Zheng, X., Tong, Z., & Tian, X. (2013). Low-frequency (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) reverses A $\beta$ <sub>1-42</sub>-mediated memory deficits in rats. *Experimental Gerontology*, 48, 786-794.
- Tenforde, T. (1991). Biological interactions of extremely low-frequency electric and magnetic fields. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 25, 1-17.
- The Internet Stroke Center. (2014). *About stroke*. Obtido em 17 de Abril de 2014, de The Internet Stroke Center: <http://www.strokecenter.org/patients/about-stroke/ischemic-stroke/>
- Theodore, W., & Fisher, R. (2004). Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurology*, 3, 111–118.
- Trebbastoni, A., Gilio, F., D'Antonio, F., Cambieri, C., Ceccanti, M., Lena, C., et al. (2012). Chronic treatment with rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: a study on primary motor cortex excitability tested by 5 Hz-repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 123, 902-909.
- Treister, R., Lang, M., Klein, M., & Oaklander, A. (2013). Non-invasive transcranial magnetic stimulation (TMS) of the motor cortex for neuropathic pain- at the tipping point? *Rambam Maimonides Medical Journal*, 1-11.
- Tsuyama, S., Hyodo, A., Sekino, M., Hayami, T., Ueno, S., & Iramina, K. (2008). The numeric calculation of eddy current distributions in transcranial magnetic stimulation. *30th Annual International IEEE EMBS Conference*, (pp. 4286-4289). Vancouver, British Columbia, Canadá.
- Tzabazis, A., Aparici, C., Rowbotham, M., Schneider, M., Etkin, A., & Yeomans, D. (2013). Shaped magnetic field pulses by multi-coil repetitive transcranial magnetic stimulation

- (rTMS) differentially modulate anterior cingulate cortex responses and pain in volunteers and fibromyalgia patients. *Molecular Pain*, 1-9.
- Ustohal, L., Prikryl, R., Kucerova, H. P., & Ceskova, E. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depressive disorder. *Activitas Nervosa Superior Reditiva*, 53.
- Vanegas, M. (2013). Vagus nerve stimulation for intractable seizures. In L. Rocha, & E. Cavalheiro, *Pharmacoresistance in Epilepsy*. Springer.
- Vidal-Dourado, M., Conforto, A., Caboclo, L., Guilhoto, L., & Yacubian, E. (2013). Magnetic fields in noninvasive brain stimulation. *The Neuroscientist*, 1-10.
- Volkman, J., Herzog, J., Kopper, F., & Deuschl, G. (2002). Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Movement Disorders*, 17, pp. S181-S187.
- Wagner, T., Rushmore, J., Eden, E., & Valero-Cabre, A. (2009). Biophysical foundations underlying TMS: setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences. *Cortex*, 45, 1025-1034.
- Wagner, T., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive human brain stimulation. *The Annual Review of Biomedical Engineering*, 527-565.
- Wichman, T., & DeLong, M. (2012). Neurotransmitters and disorders of the basal ganglia. In S. Brady, G. Siegel, R. Albers, & D. Price, *Basic neurochemistry: principles of molecular, cellular, and medical neurobiology* (8<sup>a</sup> ed., pp. 856-871). Elsevier.
- Wong, P., Savonenko, A., Tong, L., & Price, D. (2012). Neurobiology of Alzheimer's disease. In S. Brady, G. Siegel, R. Albers, & D. Price, *Basic neurochemistry: principles of molecular, cellular, and medical neurobiology* (8<sup>a</sup> ed., pp. 815-828). Elsevier.
- World Health Organization: media centre, epilepsy. (Outubro de 2012). Obtido em 23 de Fevereiro de 2014, de World Health Organization: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
- World Health Organization-Mental Health. (10 de Outubro de 2012). Obtido em 15 de Fevereiro de 2014, de World Health Organization: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/sections/news/2012/10/depression-in-europe>
- World Health Organization-mental health. (2014). *Mental health*. Obtido em 1 de Março de 2013, de World Health Organization: [http://www.who.int/mental\\_health/management/schizophrenia/en/](http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/)
- Yadollahpour, A., Firoozabadi, S., & Mirnajafizade, S. (2013). Investigating the anticonvulsant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on perforant path kindling model in rats. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 29-33.

Zheng, J., Li, L., & Huo, X. (2005). Analysis of electric field in real rat head model during transcranial magnetic stimulation. *Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*, (pp. 1529-1532). Shanghai, China.

# Anexos

---



## **Anexo I**

### **Descrição do *software* e *hardware* utilizados para a realização das simulações**

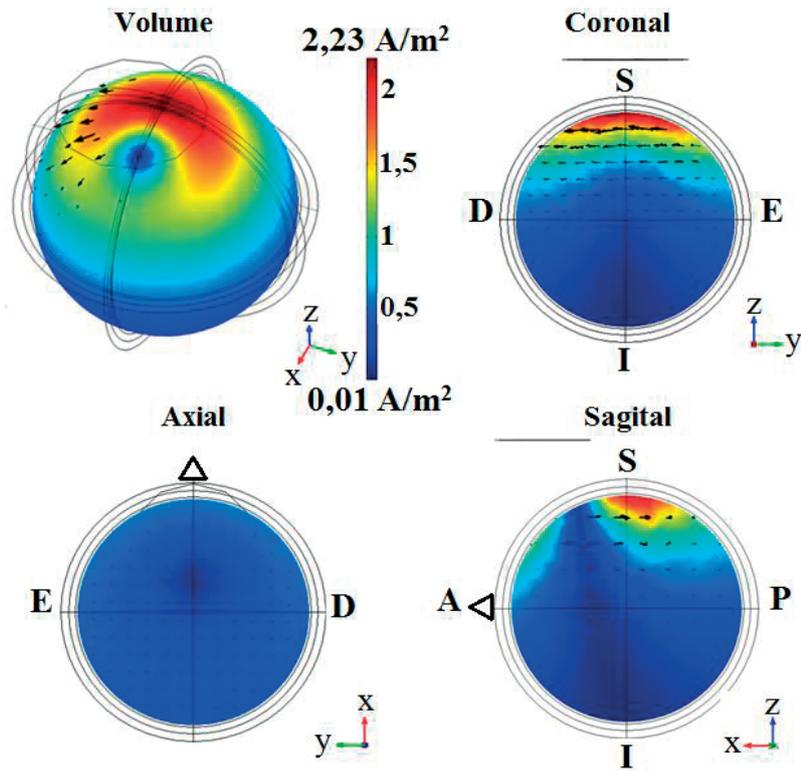
Neste trabalho as simulações foram executadas com recurso ao *software Comsol Multiphysics AC/DC*. O *software* foi utilizado a partir de um computador *Dell Optiplex 7010* que inclui 4 CPUs i7, 3,4 GHz e memória RAM de 8 Gb.

O *software* mencionado permitiu implementar o método de elementos finitos (em inglês, *finite element method*, FEM). Após a construção de cada modelo a simular calculou-se a malha de elementos finitos. O tamanho de cada elemento finito pode variar em 9 níveis definidos entre *extremely coarse* e *extremely fine*. Para garantir resultados precisos o tamanho de cada elemento finito foi geralmente definido como *finer*. A duração habitual do cálculo da solução para cada simulação variou entre 15 e 30 minutos.

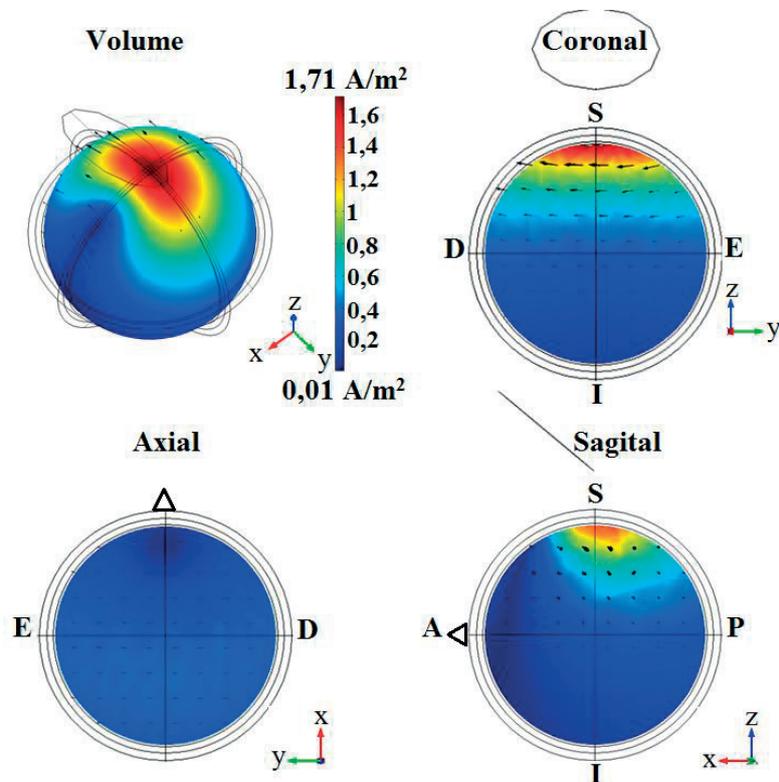
## **Anexo II**

### **Estudo do efeito da variação da inclinação de uma bobina circular sobre a distribuição de densidade de corrente induzida no cérebro**

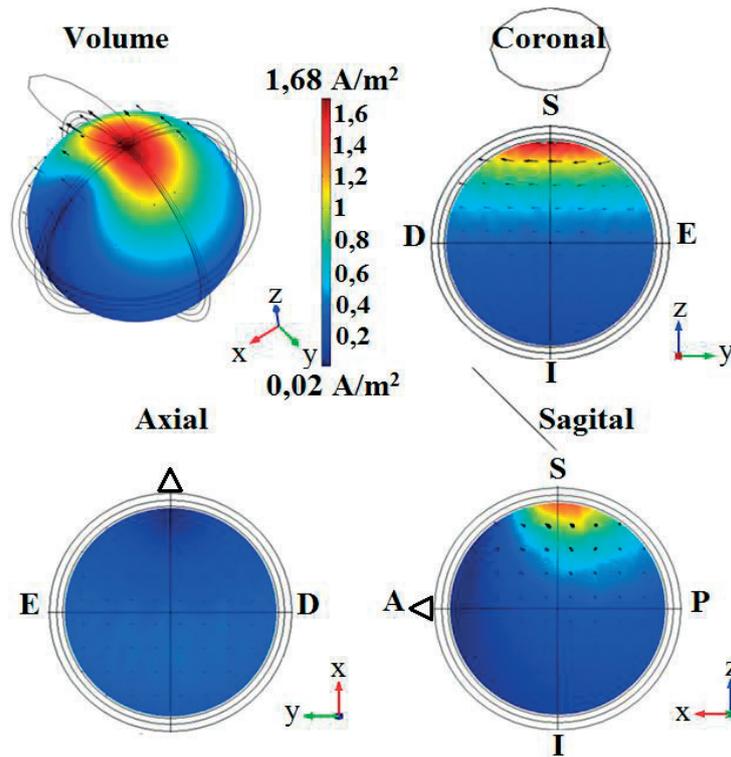
A distribuição de densidade de corrente induzida no cérebro varia de acordo com a inclinação da bobina indutora. O efeito da inclinação em diferentes graus ( $0^\circ$ ,  $40^\circ$ ,  $45^\circ$ ,  $60^\circ$ ,  $80^\circ$ ) de uma bobina circular simples foi analisado. Portanto são apresentadas as distribuições de densidade de corrente induzida no volume e cortes coronal, axial e sagital do cérebro para cada valor de inclinação mencionado (**Figuras II- 1 a 5**). A bobina e o modelo da cabeça estão imersos em líquido condutor contido numa esfera com um raio igual a 1 m. A condutividade elétrica do líquido condutor é igual a 40 S/m. Com o aumento do valor de inclinação ocorre a deslocação da região do mínimo de densidade de corrente em direção à região anterior.



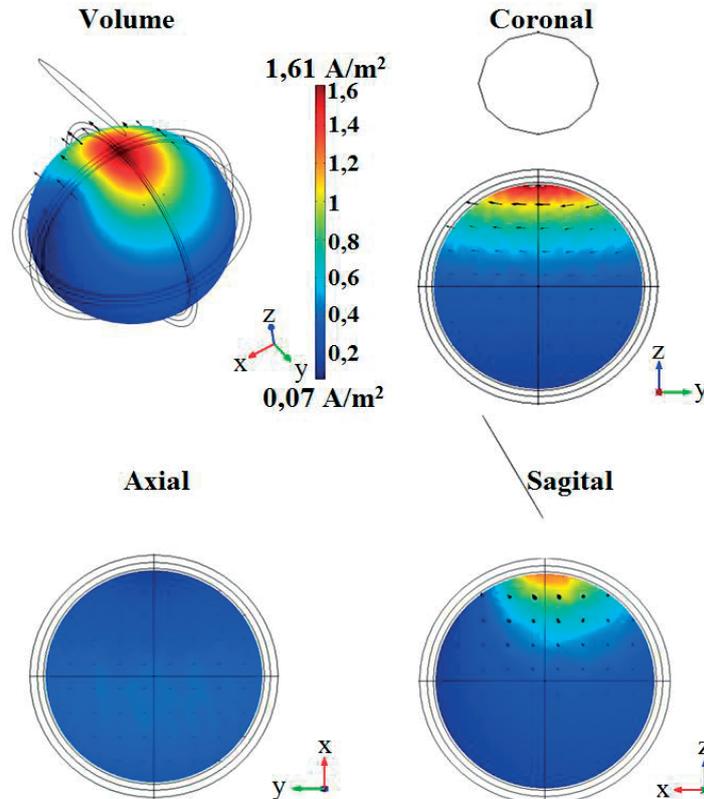
**Figura II- 1** Densidade de corrente induzida por uma bobina circular paralela ao modelo da cabeça (inclinação  $0^\circ$ ) e envolta em líquido condutor. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.



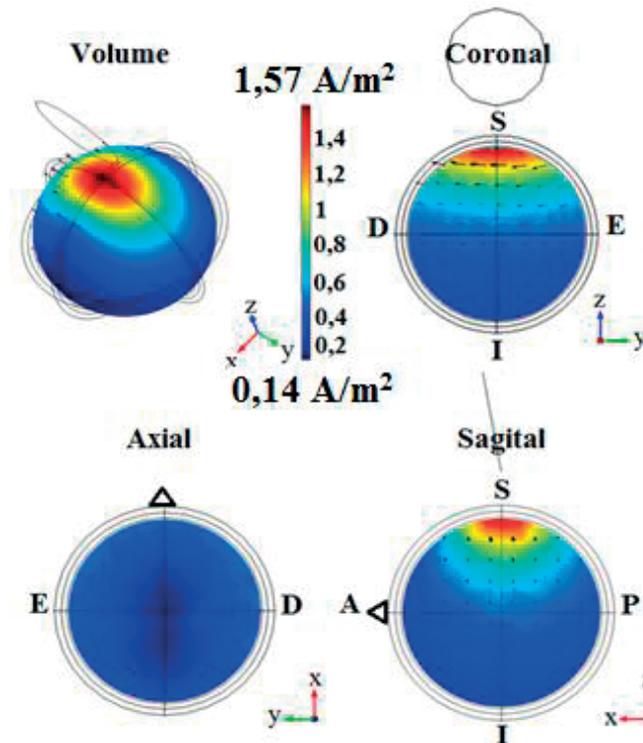
**Figura II- 2** Densidade de corrente induzida por uma bobina circular com inclinação de  $40^\circ$  e envolta em líquido condutor. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.



**Figura II- 3** Densidade de corrente induzida por uma bobina circular com inclinação de  $45^\circ$  e envolta em líquido condutor. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.



**Figura II- 4** Densidade de corrente induzida por uma bobina circular com inclinação de  $60^\circ$  e envolta em líquido condutor. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.

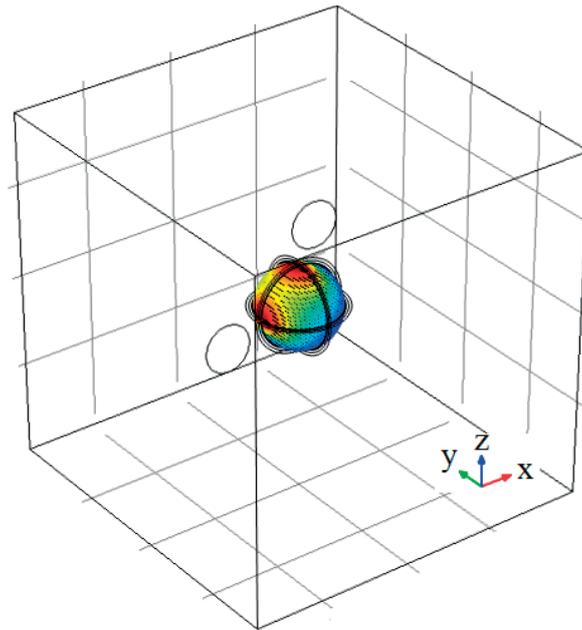


**Figura II- 5** Densidade de corrente induzida por uma bobina circular com inclinação de  $80^\circ$  e envolta em líquido condutor. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.

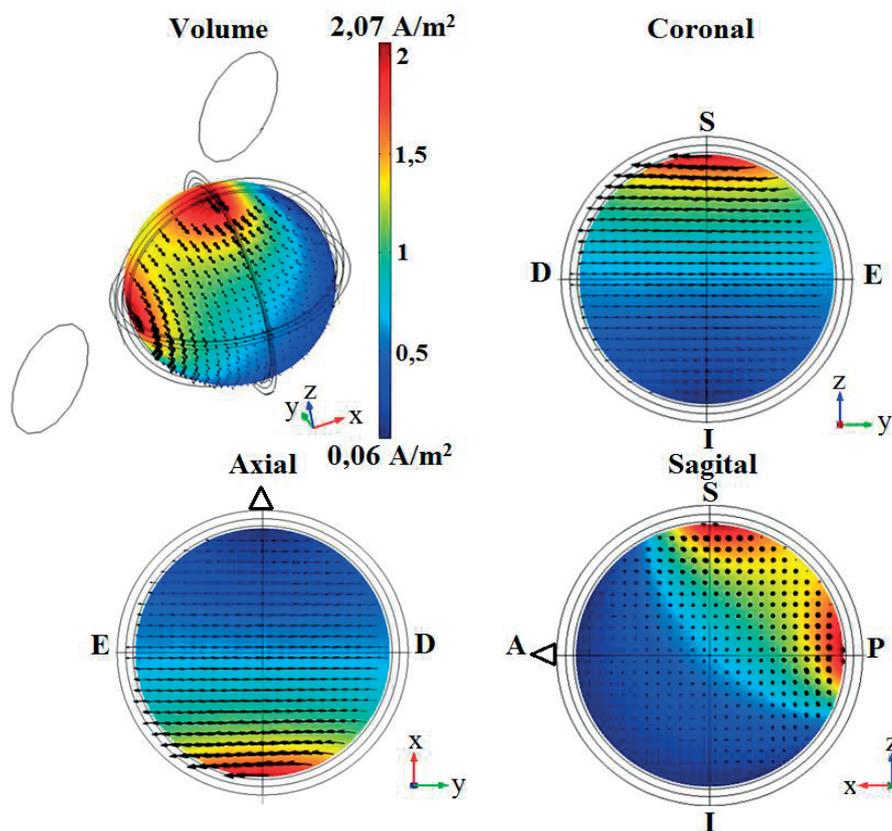
### Anexo III

#### Bioindução no cérebro através de uma configuração formada por duas bobinas circulares

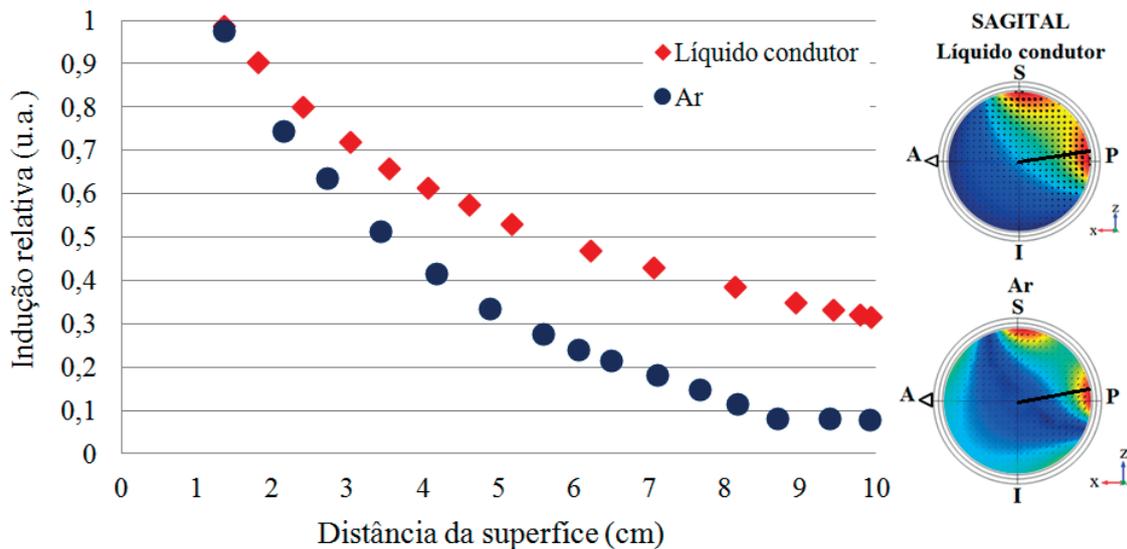
Foi feito o estudo da capacidade de bioindução no cérebro através de uma configuração formada por 2 bobinas circulares. Estas estão ambas inclinadas  $45^\circ$  e afastadas 3 cm em relação à superfície do modelo da cabeça. As bobinas e o modelo da cabeça estão imersas em líquido condutor dentro de um contentor cúbico (**Figura III- 1**). Tanto as bobinas como o modelo da cabeça estão localizadas no centro do contentor. A distribuição de densidade de corrente no volume e cortes (coronal, axial e sagital) do cérebro é apresentada na **Figura III- 2**. A vantagem da presença de líquido condutor relativamente ao ar é visível na **Figura III- 3**, onde é apresentada a relação entre a indução relativa e a distância à superfície do cérebro. A indução diminui com o aumento de profundidade muito mais lentamente se o líquido condutor estiver presente pois resulta na atenuação do efeito de superfície.



**Figura III- 1** Indicação da posição do conjunto de bobinas e do modelo da cabeça no contendor cúbico com um comprimento de aresta igual a 75 cm. Ainda é apresentada a distribuição de densidade de corrente induzida no cérebro.



**Figura III- 2** Distribuição da densidade de corrente induzida por uma configuração formada por duas bobinas com inclinação igual a  $45^\circ$  e envolta em líquido condutor. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.

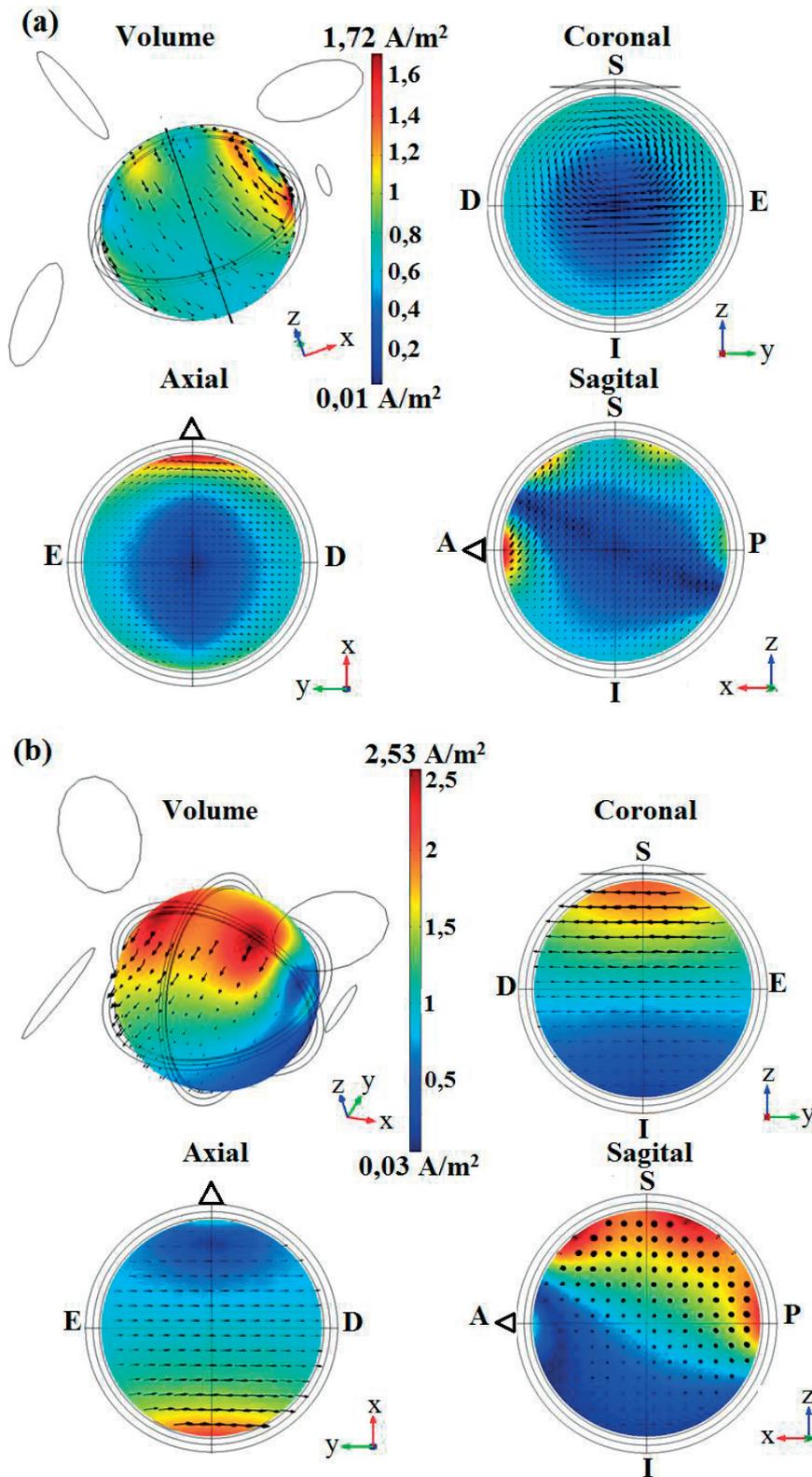


**Figura III- 3** Valores de indução relativa em função da distância à superfície obtidos ao longo da linha de cor preta marcada nas imagens do lado direito que correspondem ao corte sagital do cérebro. Nestas apresenta-se a distribuição de densidade de corrente induzida no caso das bobinas e o modelo da cabeça estarem envolvidos por líquido condutor ou ar. Ambas as bobinas estão inclinadas  $45^\circ$ . S, superior. I, inferior. A, anterior. P, posterior.

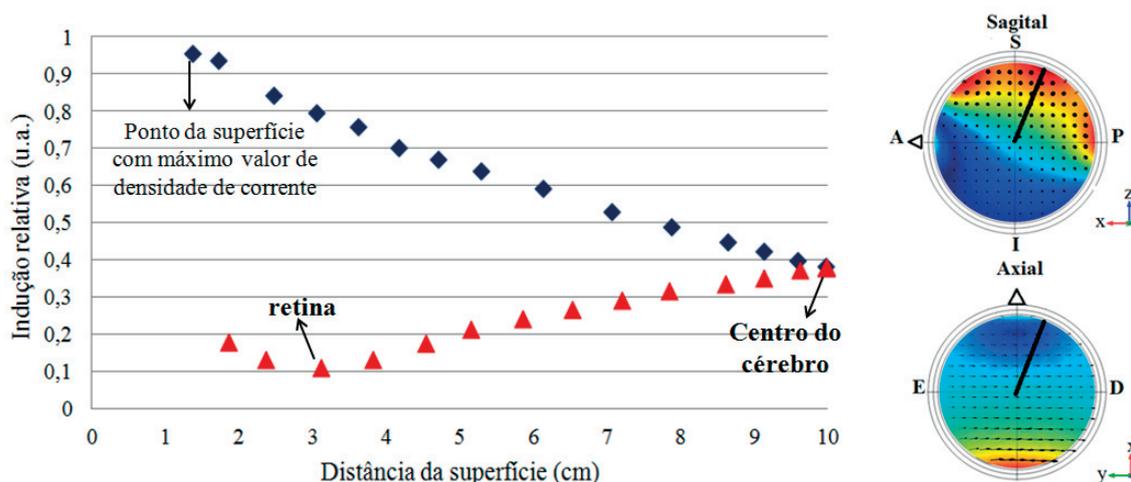
## Anexo IV

### Bioindução no cérebro através de uma configuração formada por três bobinas circulares

O desempenho da bioindução através de uma configuração formada por 3 bobinas circulares foi analisado neste trabalho. Sendo o efeito do líquido condutor face à presença de ar novamente comparado (**Figura IV- 1**). A consideração de 3 bobinas conduziu ao aumento do valor de indução relativa na retina, que excedeu os 16%. Como a estimulação cortical exige  $6 \text{ A/m}^2$  e o limiar de indução de magnetofosfenos adotado é de  $1 \text{ A/m}^2$  foi necessário ponderar uma solução para diminuir o valor em excesso. Para este efeito foi adicionada uma bobina em forma de elipse na região anterior do modelo da cabeça. Para maior compreensão dos resultados obtidos neste estudo, apresenta-se a relação entre indução relativa e aumento da distância à superfície no cérebro na **Figura IV- 2**, para duas linhas de pontos. Uma linha que une o máximo de densidade de corrente à superfície e o centro do cérebro. E, uma linha desde a superfície ao centro do cérebro, mas que inclui a posição estimada do olho humano.



**Figura IV- 1** Distribuição da densidade de corrente induzida por uma configuração formada por 3 bobinas quando estão envolvidas em conjunto com o modelo da cabeça em ar (a) e em líquido condutor (b). As bobinas posicionadas nas regiões anterior e posterior estão inclinadas  $45^\circ$  e a bobina localizada na região superior tem inclinação de  $67,5^\circ$ . S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.



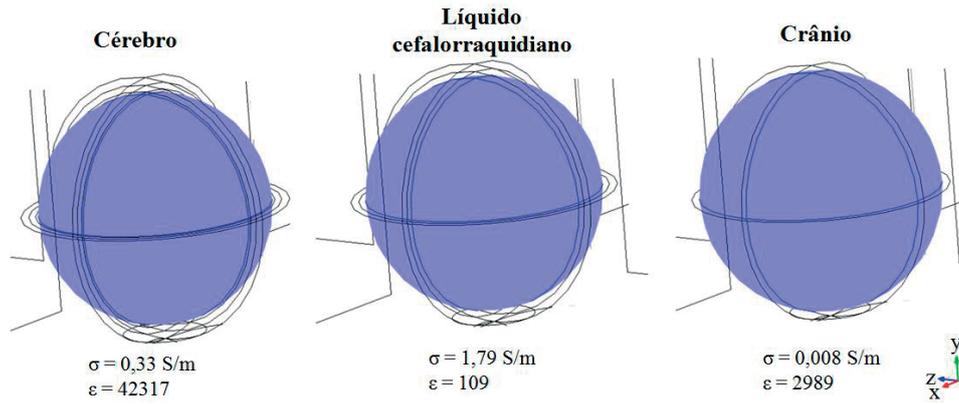
**Figura IV- 2** Resultados relativos à bioindução através da configuração formada por 3 bobinas circulares (e uma bobina em forma de elipse) imersas em líquido condutor. Apresenta-se a variação da indução relativa com aumento da profundidade no cérebro ao longo das linhas de cor preta marcadas nas imagens dos cortes sagital e axial. A linha desenhada no corte axial inclui a localização estimada da retina. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.

## Anexo V

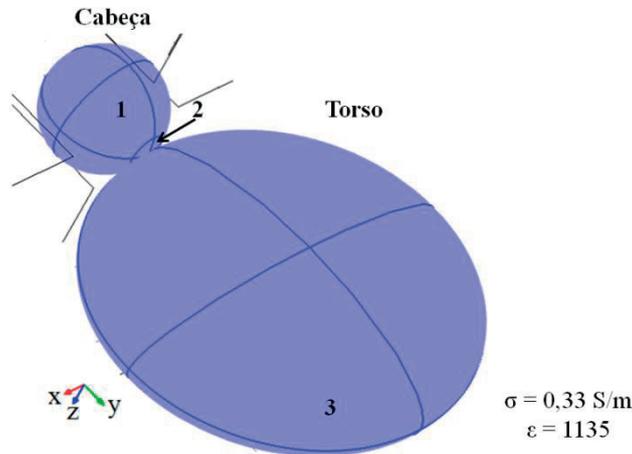
### Domínios definidos no *software Comsol Multiphysics AC/DC* para os modelos da cabeça e torso humanos

Para a realização das simulações, cujos resultados são apresentados neste trabalho, foi necessário construir um modelo da cabeça e do torso humanos. Ambos os modelos são representações simplificadas, porém são tidas em conta dimensões próximas das reais e as propriedades de diferentes tecidos. A diferenciação dos tecidos nos modelos mencionados é feita através da criação de domínios no *software* utilizado. As **Figuras V- 1** e **V- 2** mostram quais os domínios criados, nomeadamente do cérebro, líquido cefalorraquidiano, crânio e pele.

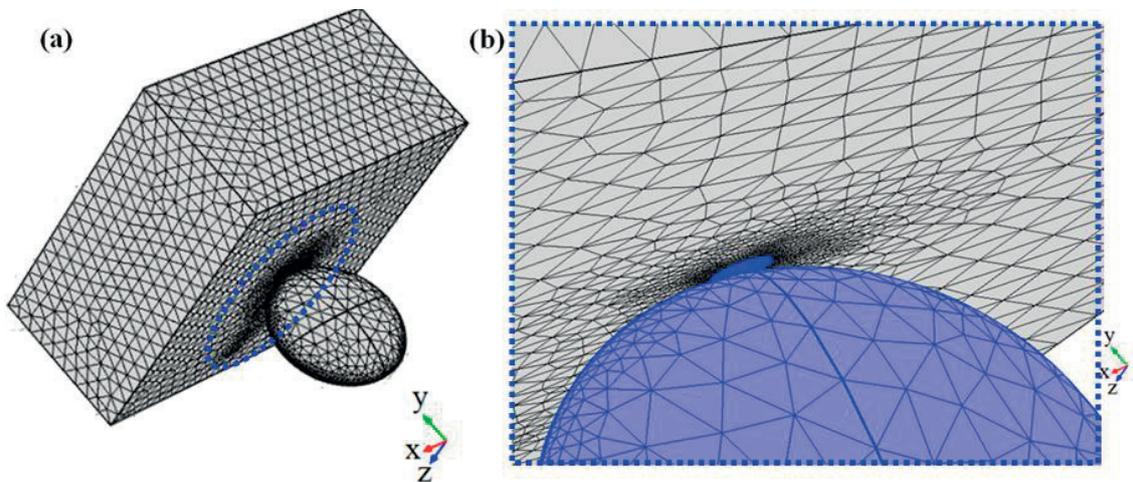
Cada simulação exige o cálculo da malha, sendo a malha da configuração ortogonal representada na **Figura V- 3 (a)**. A otimização da configuração ortogonal exigiu o posicionamento ótimo do contentor relativamente ao modelo do torso. Porém quando tal tarefa foi realizada o líquido condutor foi truncado sobre o modelo da cabeça. Consequentemente surgiram subdomínios de forma automática, e para os quais o cálculo da malha não foi possível. Isto porque a malha fica excessivamente densa para a região onde o líquido condutor é truncado, sendo este facto visível na região na **Figura V- 3**. Para resolver este problema foi necessário considerar 3 domínios com propriedades iguais, que caracterizam a pele, tal como indicado na **Figura V- 2**.



**Figura V- 1** Domínios construídos no *software Comsol Multiphysics AC/DC* para a formação do modelo da cabeça humana. Para cada domínio são indicados os valores de condutividade elétrica ( $\sigma$ ) e permitividade ( $\epsilon$ ) que caracterizam o tipo de tecido. O domínio associado à pele está descrito na **Figura V- 2**.



**Figura V- 2** Domínios construídos no *software Comsol Multiphysics AC/DC* para a representação da pele no modelo da cabeça e no modelo do torso. Os números indicam os 3 domínios distintos mas com propriedades iguais, que foram necessários criar para permitir o cálculo da malha exigida para a execução da simulação.

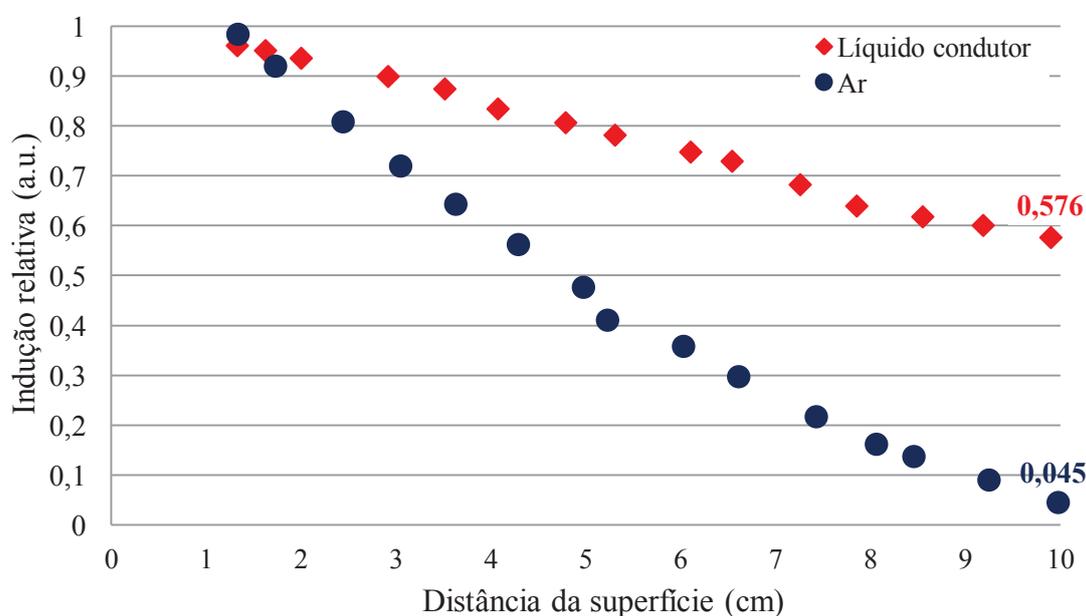


**Figura V- 3** Em (a) apresenta-se a malha criada pelo *software Comsol Multiphysics AC/DC* relativa à configuração ortogonal, sendo identificada a elevada densidade de elementos na região onde o líquido condutor é truncado. Esta região é ampliada e representada em (b).

## Anexo VI

### Configuração ortogonal otimizada: variação da indução relativa com o aumento da profundidade no cérebro

A **Figura VI- 1** apresenta a variação da indução relativa com o aumento da distância à superfície do cérebro associada à estimulação pela configuração ortogonal otimizada. Além disso, apresenta-se também a mesma relação, mas para o caso de o contentor do sistema da configuração ortogonal não estar preenchido por líquido condutor. A diminuição da capacidade de indução é favoravelmente mais lenta no caso de o líquido condutor estar presente.



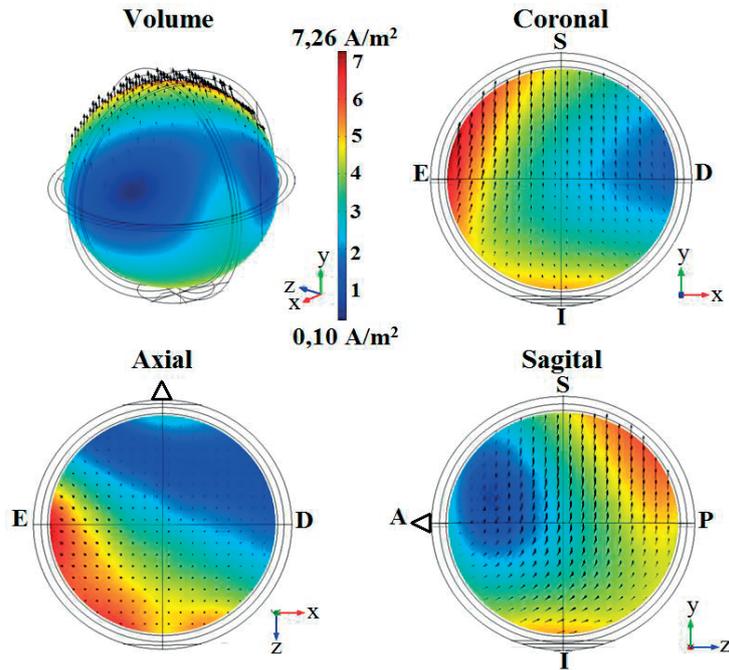
**Figura VI- 1** Indução relativa em função da distância à superfície para a estimulação cerebral através da configuração ortogonal otimizada, estando o contentor preenchido (♦) ou não (●) por líquido condutor.

## Anexo VII

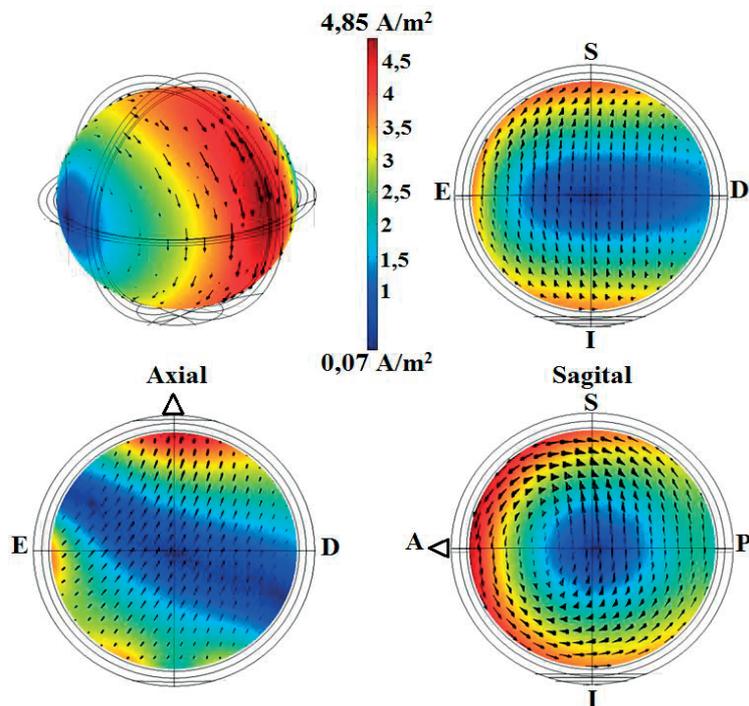
### Configuração ortogonal otimizada: estimulação do hemisfério cerebral esquerdo

Devido às potenciais aplicações da estimulação cerebral profunda de um só hemisfério foi analisada a hipótese da adaptação da configuração ortogonal otimizada para este efeito. Além disso foi analisado o efeito na estimulação de um só hemisfério através da configuração ortogonal, mas na ausência de líquido condutor. A distribuição

de densidade de corrente induzida no volume e cortes (coronal, axial e sagital) do cérebro, para cada uma das situações, estão apresentadas nas Figuras VII-1 e VII- 2.



**Figura VII- 1** Densidade de corrente induzida através da configuração ortogonal na ausência de corrente a passar pela espira lateral direita. Assim a estimulação ocorre maioritariamente sobre o hemisfério esquerdo. Tanto as espiras como parte do modelo da cabeça estão envolvidos por líquido condutor.



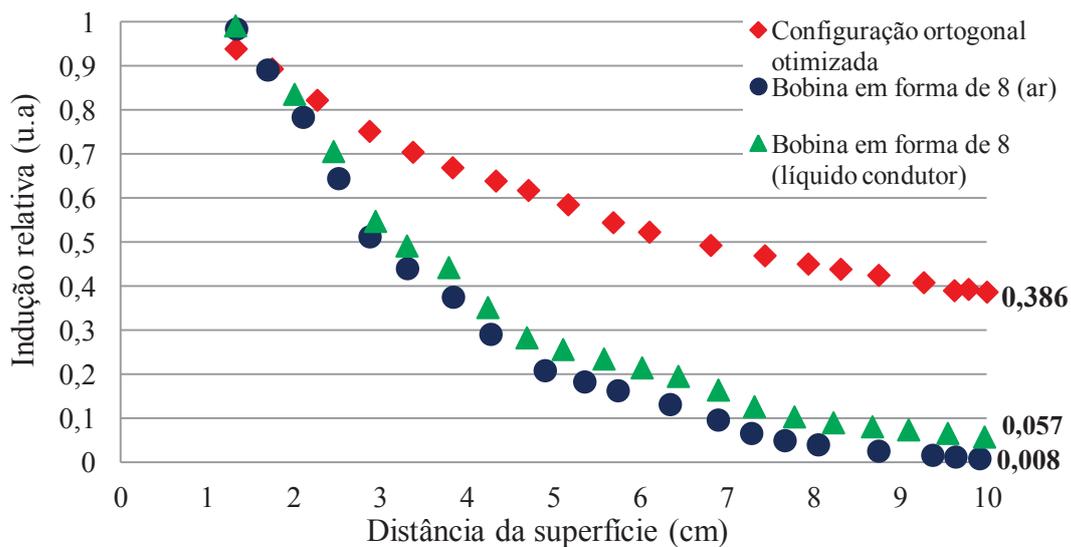
**Figura VII- 2** Densidade de corrente induzida através da configuração ortogonal otimizada na ausência de corrente a passar pela espira lateral direita. Se não existir líquido condutor a envolver tanto as espiras como parte do modelo da cabeça não se consegue estimular só um hemisfério, mas apenas a região superficial do cérebro.

## Anexo VIII

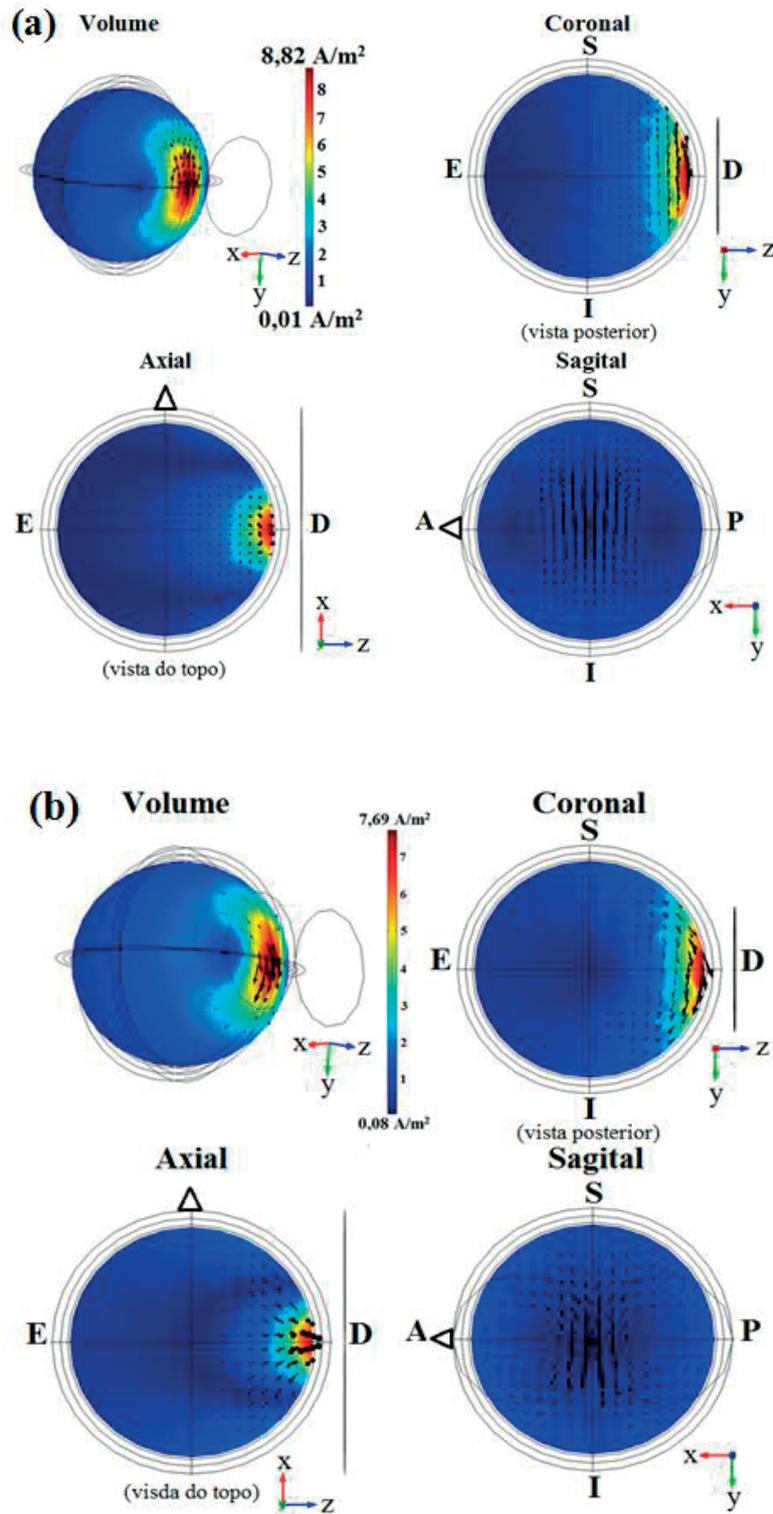
### Bobina em forma de 8: estimulação do hemisfério cerebral direito

O desempenho da bobina em forma de 8 na estimulação de apenas um hemisfério foi analisado. A estimulação através da bobina em forma de 8 realiza-se com a bobina envolvida por ar apenas. Porém foi também feita a simulação para averiguar se o desempenho desta bobina conseguiria ser mais favorável caso estivesse envolvida por líquido condutor. Para a comparação dos resultados apresenta-se a **Figura VIII- 1**. Nesta figura é visível que a presença de líquido condutor não teve um impacto significativo sobre a variação da indução relativa com o aumento da profundidade no cérebro.

Além disso através da **Figura VIII- 2**, que apresenta a distribuição de densidade de corrente induzida nas duas situações referidas, confirma-se esta conclusão.



**Figura VIII- 1** Relação entre a indução relativa e o aumento da distância à superfície resultante da estimulação de um hemisfério cerebral. A estimulação foi realizada através da bobina em forma de 8 no caso da presença (▲) e ausência (●) de líquido condutor. A configuração ortogonal otimizada, com uma bobina lateral sem corrente, foi também utilizada para a estimulação de apenas um hemisfério (◆).

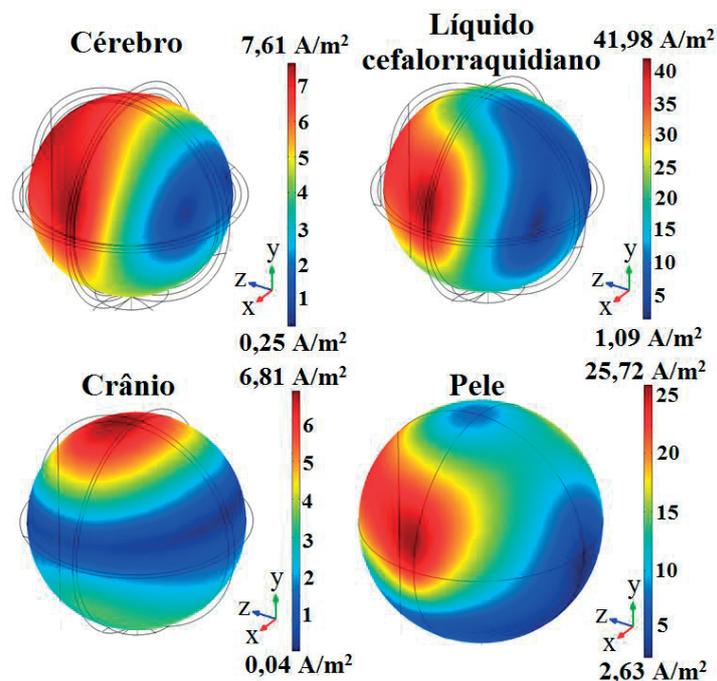


**Figura VIII- 2** Distribuição de densidade de corrente induzida através de uma bobina em forma de 8. O objetivo era estimular o hemisfério direito com a bobina em forma de 8, e em simultâneo averiguar o efeito da presença de líquido condutor sobre o seu desempenho nesta tarefa (a). Além disso também foi analisada a sua capacidade de estimulação do hemisfério direito estando envolvida simplesmente por ar (b). O efeito do líquido condutor não sobressai de forma significativa, mas é visível que caso o líquido condutor esteja presente o mínimo não passa pelo centro, tal como é mostrado no corte axial em (a). Se o líquido condutor não estiver presente o mínimo passa exatamente pelo centro (corte axial em (b)).

## Anexo IX

### Configuração ortogonal otimizada: valores de campo magnético e densidade de corrente para cada domínio do modelo da cabeça

O modelo da cabeça humana considerado neste trabalho inclui quatro domínios. Cada um deles representa o cérebro, o líquido cefalorraquidiano, o crânio e a pele (**Figura IX- 1**). De acordo com a condutividade elétrica dos tecidos os valores de densidade de corrente variam. Com o objetivo de mostrar tal variação apresenta-se a **Tabela IX- 1** que para cada tecido, ou seja para cada domínio, indica os valores mínimo e máximo de densidade de corrente. Além disso, nesta tabela, são também apresentados os valores de campo magnético mínimo e máximo.



**Figura IX- 1** Domínios que constituem o modelo da cabeça humana e respectivos intervalos de densidade de corrente. Para cada domínio apresenta-se a distribuição de densidade de corrente induzida pela configuração ortogonal otimizada imersa em líquido condutor.

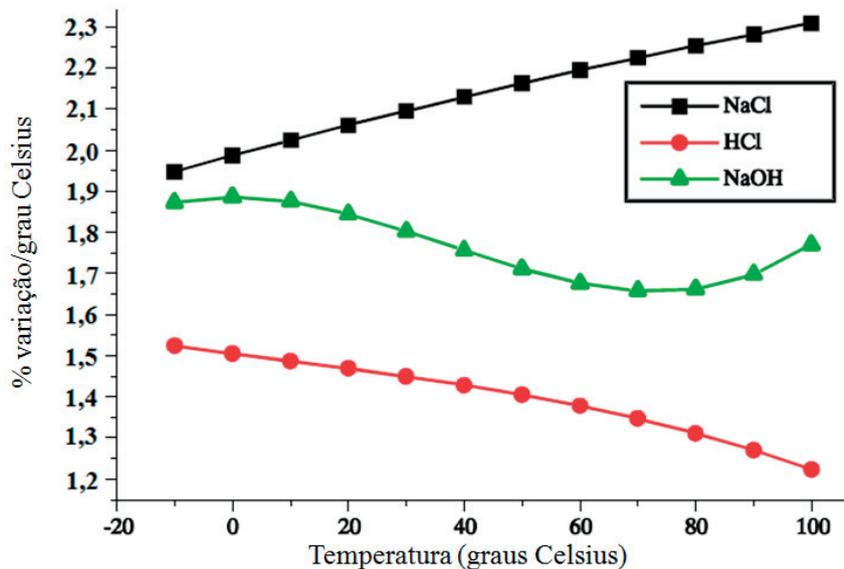
**Tabela IX- 1** Intervalos dos valores de campo magnético (Tesla) e densidade de corrente (Amperes por metro quadrado) para cada domínio do modelo da cabeça humana.

Componentes dos modelos/meio	Campo magnético (T)		Densidade de corrente (A/m <sup>2</sup> )	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
Cérebro	$1,020 \times 10^{-3}$	0,016	0,251	7,614
Líquido cefalorraquidiano	$8,938 \times 10^{-4}$	0,016	1,086	41,976
Crânio	$1,112 \times 10^{-3}$	0,018	0,036	6,807
Pele	$6,869 \times 10^{-4}$	0,022	2,629	25,724
Líquido condutor	$4,853 \times 10^{-5}$	2,802	7,925	$1,438 \times 10^4$

## Anexo X

### Relação entre a variação de condutividade elétrica de uma solução com o aumento de temperatura

O movimento iônico varia com a alteração da temperatura e, portanto, a condutividade elétrica também sofre alteração. O efeito é previsível e repetível para a maior parte das substâncias químicas, porém é único para cada uma das substâncias (IC Controls, 2005). Se considerarmos uma solução com temperatura inicial e final de 20° e 30°, respetivamente, e um valor condutividade elétrica inicial igual a 10 S/m, o valor final de condutividade seria 12,01 S/m.



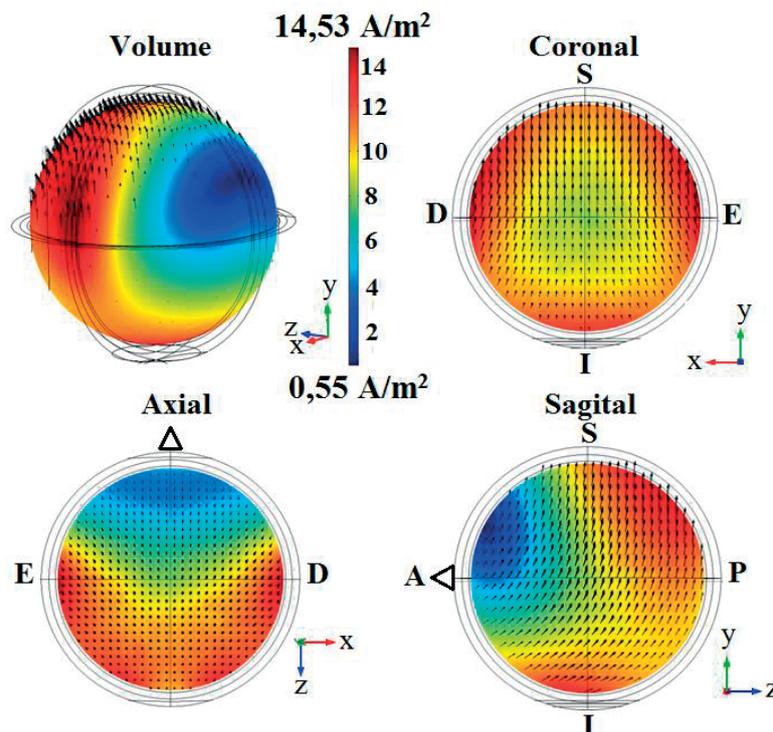
**Figura X- 1** Percentagem de variação por grau Celsius com função da temperatura relativamente à condutividade elétrica para três substâncias, inclusive para cloreto de sódio (NaCl). Adaptada de (IC Controls, 2005).

## Anexo XI

### Distribuição da densidade de corrente induzida através da configuração ortogonal adaptada para a validação experimental

Apresenta-se a distribuição de densidade de corrente induzida através da configuração ortogonal otimizada após alterações que permitem a validação experimental (**Figura XI-1**). As alterações mencionadas foram especificamente as seguintes:

- contendor com largura, altura e profundidade iguais a 94, 94 e 70 cm, respetivamente;
- largura igual a 22,8 cm e altura de 44,5 cm para a espira menor;
- largura e altura das 4 espiras maiores iguais a 27 e 45 cm, respetivamente;
- relação entre os valores de corrente das cinco espiras é igual a  $i_1 = -8 I_0$ ,  $i_2 = 2 I_0$ ,  $i_{3,5} = -2 I_0$  e  $i_4 = I_0$ ;
- condutividade elétrica da solução condutora a preencher o contendor igual a 10 S/m.



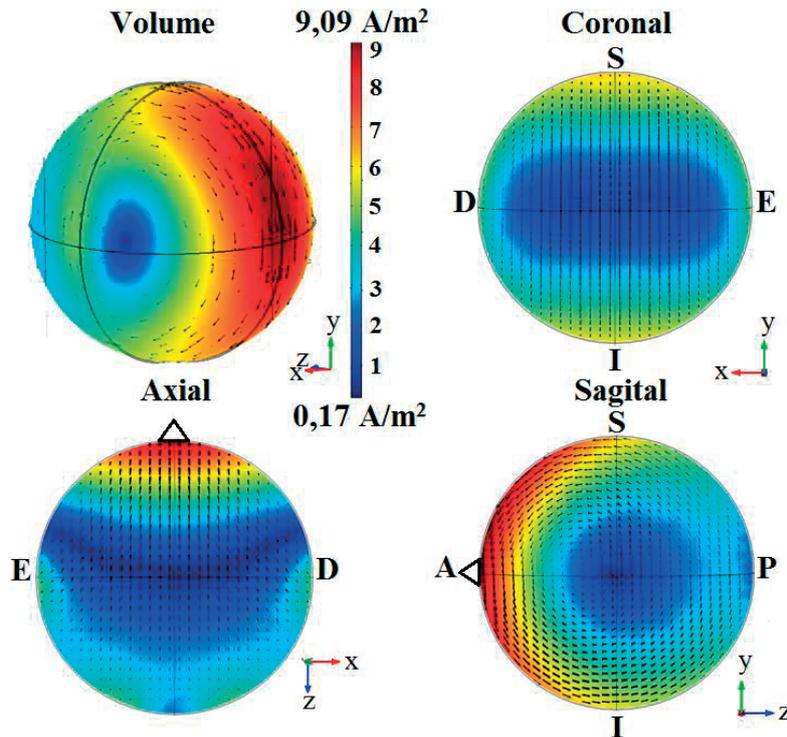
**Figura XI-1** Distribuição de densidade de corrente induzida no volume e cortes (coronal, axial e sagital) do cérebro através da configuração ortogonal otimizada após várias alterações essenciais para que a realização dos testes experimentais seja possível.

## Anexo XII

### Distribuição da densidade de corrente induzida no interior de uma esfera de POM

Um dos componentes necessários para os testes experimentais é uma esfera que represente o modelo da cabeça esférico utilizado nos testes de simulação. O material da primeira esfera construída é o POM (*polyoxymethylene*). A averiguação dos valores de densidade de corrente induzida que seriam medidos experimentalmente realizou-se por simulação.

Constatou-se que a distribuição de densidade de corrente não era favorável e consequentemente foi necessário avaliar se tal resultado seria devido à espessura da esfera. Então realizou-se uma nova simulação em que se definiu um valor de espessura da esfera muito inferior a 1,3 cm, nomeadamente 1 mm. Os resultados são apresentados na **Figura XII- 1**. Embora a espessura tenha sido diminuída a distribuição de densidade de corrente permaneceu desfavorável, sendo este facto devido ao baixo valor de condutividade elétrica do POM.



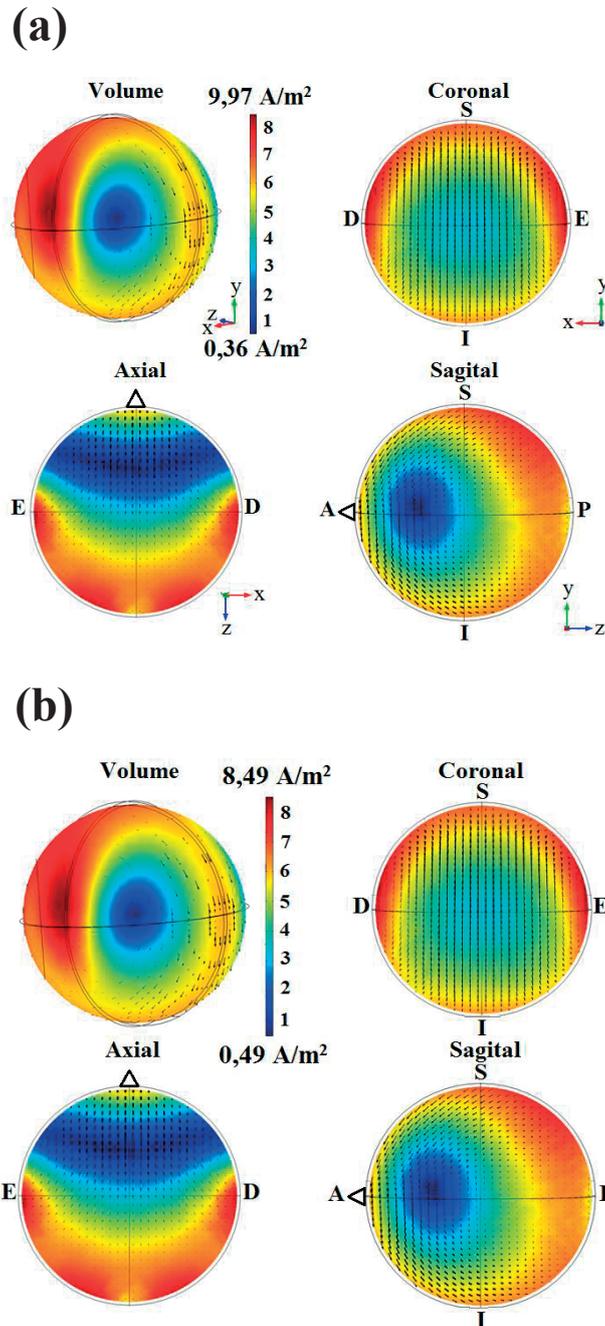
**Figura XII- 1** Distribuição de densidade de corrente induzida no volume interior de uma esfera de POM (*polyoxymethylene*) com uma espessura igual a 1 mm. O interior da esfera mencionada apresenta as propriedades do tecido cerebral. Na simulação o contentor da configuração ortogonal estava preenchido por líquido condutor com condutividade elétrica igual a 10 S/m. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.

### Anexo XIII

#### Distribuição da densidade de corrente induzida no interior de uma esfera oca com condutividade elétrica igual a $1,29 \times 10^{-3}$ S/m

Em relação à esfera a utilizar nos testes experimentais foi necessário avaliar qual o valor de condutividade elétrica mínimo do material para a sua fabricação. Além disso foi também analisado o efeito da espessura da esfera. Para um material com condutividade elétrica igual a  $1,29 \times 10^{-3}$  S/m o valor de espessura poderá variar, pelo

menos, entre 1 e 3 mm. A distribuição de densidade de corrente induzida no interior da esfera encontra-se representada na **Figura XIII- a e b**.



**Figura XIII- 1** Distribuição de densidade de corrente induzida no interior de uma esfera de PLA-CE-LiClO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> com espessura igual a 2 mm (a) e igual a 3 mm (b), sendo os valores de indução relativa no centro da esfera iguais a 50,0% e 38,7%, respetivamente. A estimulação realizou-se através da configuração ortogonal após as alterações que permitem a sua adaptação aos testes experimentais. A condutividade elétrica do interior da esfera é igual à do cérebro (0,33 S/m). A condutividade elétrica do líquido condutor é igual a 10 S/m. S, superior. I, inferior. D, direito. E, esquerdo. A, anterior, P, posterior.



