



USO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NA REDUÇÃO DE SINTOMAS NEGATIVOS DA ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

¹ Saulo Henrique Campello de Freitas; ² Joana D'arc Oliveira de Mendonça; ³ Livia Milena Raposo de Lima, ⁴ Katerine Karla Souza da Silva

¹ Graduando em Psicologia pela Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS; ² Graduanda em Psicologia pela Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS; ³ Graduanda em Enfermagem pela Universidade Federal de Pernambuco - UFPE; ⁴ Mestranda em Neurociências e Processos Cognitivos Básicos em pela Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Área temática: Temas transversais

Modalidade: Pôster - Comunicação Oral Presencial

E-mail dos autores: saulohenrique15@outlook.com¹; joanadarc.mendonca@hotmail.com²; livia.raposo@ufpe.com³; katerine.souza@ufpe.br⁴

RESUMO

INTRODUÇÃO: Cerca de 30% dos pacientes com esquizofrenia apresentam resistência ao tratamento antipsicótico de primeira e segunda geração, urgindo a necessidade de estratégias de adaptação que contemplem melhorias na sua sintomatologia. Assim, a neuromodulação tem se mostrado eficaz, em específico, a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS), caracterizada como uma técnica de neuroestimulação que provoca uma modulação da rede neural por meio da aplicação repetitiva de pulsos magnéticos no couro cabeludo do paciente. **OBJETIVO:** Analisar a eficácia da estimulação magnética transcraniana na redução de sintomas negativos na esquizofrenia. **MÉTODOS:** A busca de artigos científicos foi realizada em três bases de dados: *PubMed*, *ScienceDirect* e *MEDLINE*, utilizando os descritores "*Schizophrenia*", "*Transcranial Magnetic Stimulation*" e "*Symptoms*" com o operador booleano "*AND*" do DeCS/MeSH. No total, foram encontradas 3.335 publicações nas bases de dados. **RESULTADOS:** 13 estudos foram selecionados a partir dos critérios de exclusão, sendo predominantemente ensaios clínicos randomizados de origem europeia ou asiática. Para avaliar os sintomas, foram utilizadas as escalas *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) e *Scale for Assessing Negative Symptoms in Schizophrenia* (SANS). **DISCUSSÃO:** Os estudos evidenciaram que a utilização da rTMS é um procedimento de eficácia rápida e efetiva para a redução dos sintomas negativos na esquizofrenia, atingindo efeitos mais significativos no embotamento afetivo, anedonia, discurso desorganizado e déficits atencionais. Em relação aos efeitos no sistema nervoso, foi visto que a redução desses sintomas se associou ao aumento da conectividade funcional do cerebelo na linha média com o córtex pré-frontal. No entanto, alguns estudos demonstraram ausência de efeitos significativos da rTMS nos sintomas da esquizofrenia. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que a rTMS configura-se como uma alternativa viável de tratamento para pacientes com esquizofrenia refratária. No entanto, apesar do potencial tecnológico da neuroestimulação, reforça-se a necessidade de mais estudos voltados para este procedimento.

Palavras-chave: Estimulação Magnética Transcraniana; Esquizofrenia; Sintomas Negativos.





1 INTRODUÇÃO

Wagner *et al.* (2019) preconiza que cerca de 30% dos pacientes com esquizofrenia apresentam resistência ao tratamento antipsicótico de primeira e segunda geração, urgindo a necessidade de estratégias de adaptação que contemplem melhorias na sintomatologia da esquizofrenia, caracterizada por sintomas positivos, como alucinações, delírios e distúrbios do pensamento, e negativos como déficits sociais/afetivos e comprometimento cognitivo e executivo, sendo o último àquele com maior probabilidade de remissão, apresentando dificuldades de adesão terapêutica farmacológica, descritos por Basavaraju *et al.* (2021) como um grande desafios para o campo. Em consonância, Huang *et al.* (2022) revela que, em sintomas positivos, os antipsicóticos apresentam maior eficácia em comparação com os sintomas negativos, apresentando resultados fracos que prejudicam o prognóstico global da psicopatologia.

É imperativo ressaltar a urgência de desenvolver estratégias de adaptação que englobam reduções na sintomatologia da esquizofrenia, dessa forma, a neuromodulação tem se mostrado eficaz (KUMAR *et al.*, 2020; GAN *et al.*, 2021; ZHU *et al.*, 2021; HUANG *et al.*, 2022), em específico, a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS), caracterizada como uma técnica de neuroestimulação que provoca uma modulação da rede neural, por meio da aplicação repetitiva de pulsos magnéticos no couro cabeludo do paciente.

Diante disso, o presente artigo se propõe a elaborar uma revisão sistemática dos dados, tendo em vista a escassez de terapêuticas que visem a redução de sintomas negativos da esquizofrenia.

2 MÉTODOS

Foi realizado um estudo de revisão sistemática da literatura científica, em julho de 2023, acerca das publicações mais relevantes no que tange aos efeitos da estimulação magnética transcraniana para a diminuição dos sintomas negativos na esquizofrenia. Sendo assim, as bases de dados selecionadas para a busca dos artigos científicos foram *United States National Library of Medicine* (PubMed), *ScienceDirect* e a *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), utilizando-se os descritores encontrados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) “*Schizophrenia*”, “*Transcranial Magnetic Stimulation*” e “*Symptoms*” mediante o operador booleano “AND”.

À luz do processo de seleção de artigos, foram encontrados no total 3.335 publicações disponíveis nas bases de dados escolhidas, de forma que na PubMed, inicialmente, foram encontrados



197 artigos científicos, sendo 6 deles selecionados para a pesquisa. Já na busca na ScienceDirect, foram encontrados 2.986 artigos científicos, de forma que 2 deles foram escolhidos. Por fim, na busca realizada na MEDLINE, encontrou-se um quantitativo de 172 estudos, sendo utilizado 5 deles, como detalhado na Tabela 1, que descreve o processo para realização da presente revisão. Portanto, se utilizou 13 artigos científicos para a realização da pesquisa.

3 RESULTADOS

Após a análise dos títulos e resumos, foram selecionados 13 artigos que apresentavam proximidade com a temática em questão. Tais resultados revelam que a neuromodulação por Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (rTMS) tem sido amplamente estudada em pacientes com esquizofrenia, buscando entender sua eficácia no tratamento dos sintomas negativos da doença. Diversos estudos clínicos randomizados, duplo-cego e controlados foram conduzidos em diferentes países de origem europeia e asiática com o objetivo de investigar os efeitos da rTMS em pacientes esquizofrênicos, utilizando diversas abordagens de intervenção e escalas como a *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) e a *Scale for Assessing Negative Symptoms in Schizophrenia* (SANS) para mensuração dos sintomas negativos da esquizofrenia. Dessa forma, apresentaram-se desfechos que preconizam um bom prognóstico, bem como resultados que não demonstram diferenças entre o grupo controle e experimental,

4 DISCUSSÃO

A grande parte dos artigos investigou a eficácia do uso de rTMS para a redução dos sintomas negativos na esquizofrenia. Assim, a utilização dessa forma de intervenção em pacientes que realizam uso de Clozapina (fármaco antipsicótico geralmente utilizado na esquizofrenia refratária) acarreta melhorias relatadas na Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), tanto em sintomas positivos quanto em sintomas negativos, revelando respostas adaptativas da sintomatologia negativa a neuroestimulação empregada (WAGNER *et al.*, 2019; SU *et al.*, 2022). Tais achados corroboram parcialmente com o estudo de Jin *et al.* (2023), o qual observou que a administração acelerada de rTMS no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo melhorou significativamente os sintomas negativos, mas não houve mudanças significativas nos sintomas positivos.

Em relação aos sintomas negativos em que a diminuição esteve associada ao uso de rTMS, foi visto que, de acordo com Kumar *et al.* (2020) e Gan *et al.* (2021), o embotamento afetivo, a anedonia, o discurso desorganizado e os déficits atencionais são sintomas que obtiveram reduções mais significativas, de acordo com o que foi mensurado pela Escala de Sintomas Negativos (SANS). Além disso, tais estudos evidenciaram um efeito a longo prazo do uso de rTMS para a diminuição dos





sintomas, de maneira que a diferença entre os scores da PANSS dos grupos intervenção e controle se manteve 4 meses após o tratamento, o que converge com outros estudos que apresentaram permanência da redução sintomática negativa semanas após a aplicação da estimulação (ZHU *et al.*, 2021).

No que diz respeito ao funcionamento encefálico envolvido na diminuição da sintomatologia negativa da esquizofrenia, foi relatado um aumento da conectividade funcional do cerebelo na linha média com o córtex pré-frontal pela ressonância magnética funcional (fMRI) em pacientes com sintomas negativos pós rTMS (BASAVARAJU *et al.*, 2021). Além disso, Orlov *et al.* (2022) abordou o aumento da atividade insular e redução da ativação da amígdala associados ao declínio da sintomatologia negativa no transtorno esquizofrênico.

Diante disso, tal achado corrobora com o estudo de Zhu *et al.* (2021), o qual evidenciou que a estimulação cerebelar de alta frequência altera a excitabilidade do núcleo dentado, induzindo mudanças nos neurônios corticais. Assim, tais mudanças promovem o estímulo de áreas do córtex pré-frontal medial/dorsolateral e no córtex cingulado, áreas as quais estão associadas com sintomas negativos da esquizofrenia. Dessa maneira, adicionalmente, os estudos trazem a rede córtico-subcortical-cerebelar como um biomarcador da sintomatologia negativa, abrindo caminhos para futuras terapêuticas que explorem a cirurgia de maneira a reduzir os sintomas do grupo negativo. Em complemento, o estudo de Huang *et al.* (2022) buscou explorar os biomarcadores da esquizofrenia, relatando reduções na variabilidade temporal da conectividade funcional do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo na esquizofrenia, induzido por rTMS de alta frequência, resultando na melhora dos sintomas da esquizofrenia.

Em contrapartida, alguns estudos observaram que, apesar da segurança da rTMS ter sido garantida, a sua utilização não promoveu uma melhora significativa nos sintomas da esquizofrenia, sejam positivos ou negativos (GUAN *et al.*, 2020; CHAUHAN *et al.*, 2020). Em consonância, o estudo de Bodén *et al.* (2021) comparou a utilização da estimulação “theta-burst” para o tratamento de anedonia, avolição e embotamento afetivo em pacientes depressivos esquizofrênicos, de forma que nenhum sintoma de esquizofrenia obteve melhora significativa. Portanto, diante da contradição entre os diferentes achados, levanta-se a importância da realização de mais estudos voltados para a temática em questão, dado o tamanho potencial da rTMS para o tratamento do transtorno em casos refratários.

5 CONCLUSÃO





Os achados da vigente revisão permitem aos autores concluir que a utilização da rTMS é um procedimento eficaz para a redução dos sintomas negativos na esquizofrenia, sendo uma alternativa de tratamento interessante para os casos de transtorno refratário. Os efeitos da técnica de neuromodulação se mostraram rápidos e efetivos, principalmente na melhora de sintomas como embotamento afetivo, discurso desorganizado, anedonia e déficits atencionais como a memória imediata.

Nesse contexto, os efeitos na sintomatologia negativa estiveram associados ao aumento da conectividade funcional entre o cerebelo e áreas corticais, permitindo concluir que a rede córtico-subcortical-cerebelar pode ser vista como um biomarcador dos sintomas negativos. Em contrapartida, alguns estudos mostraram que a rTMS não atingiu resultados significativos na sintomatologia negativa do transtorno, reforçando a necessidade de mais estudos voltados para esta temática.

REFERÊNCIAS

BASAVARAJU, R; ITHAL, D; THANKI, M; *et al.* Intermittent theta burst stimulation of cerebellar vermis enhances fronto-cerebellar resting state functional connectivity in schizophrenia with predominant negative symptoms: A randomized controlled trial. **Schizophr Res**, p. 108–120, 2021. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-34653740>>. Acesso em: 20 jul. 2023.

BODÉN, R.; BENGTTSSON, J.; THÖRNBLÖM, E.; *et al.* Dorsomedial prefrontal theta burst stimulation to treat anhedonia, avolition, and blunted affect in schizophrenia or depression – a randomized controlled trial. **Journal of Affective Disorders**, v. 290, p. 308–315, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34020205/>>

CHAUHAN, P; GARG, S; TIKKA, S *et al.* Efficacy of Intensive Cerebellar Intermittent Theta Burst Stimulation (iCiTBS) in Treatment-Resistant Schizophrenia: a Randomized Placebo-Controlled Study. **The Cerebellum**, v. 20, n. 1, p. 116–123, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32964381/>>

GAN, H; ZHU, J; ZHUO, Kaiming; *et al.* High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsomedial prefrontal cortex for negative symptoms in patients with schizophrenia: A double-blind, randomized controlled trial. **Psychiatry Res**, p. 113876–113876, 2021. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-33770710>>. Acesso em: 20 jul. 2023.

GUAN, H; ZHAO, J; WANG, K; *et al.* High-frequency neuronavigated rTMS effect on clinical symptoms and cognitive dysfunction: a pilot double-blind, randomized controlled study in Veterans with schizophrenia. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32098946/>>

HUANG, H; ZHANG, B; MI, L; *et al.* Reconfiguration of Functional Dynamics in Cortico-Thalamo-Cerebellar Circuit in Schizophrenia Following High-Frequency Repeated Transcranial Magnetic Stimulation. **Front Hum Neurosci**, p. 928315–928315, 2022. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-35959244>>. Acesso em: 20 jul. 2023.

JIN, Y; TONG, J; HUANG, Y; *et al.* Effectiveness of accelerated intermittent theta burst stimulation for social cognition and negative symptoms among individuals with schizophrenia: A





randomized controlled trial. **Psychiatry Research**, v. 320, p. 115033, 2023. Disponível em: <
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178122006242>>

KUMAR, N; VISHNUBHATLA, S; WADHAWAN, A; *et al.* A randomized, double blind, sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of negative symptoms in schizophrenia. **Brain Stimulation**, v. 13, n. 3, p. 840–849, 2020. Disponível em: <
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289715/>>

NIKOLAOS, K; WOBROCK, T; GUSE, B; *et al.* Predicting Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Schizophrenia Using Structural Magnetic Resonance Imaging: A Multisite Machine Learning Analysis. v. 44, n. 5, p. 1021–1034, 2017. Disponível em: <
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28981875/>>

ORLOV, N D.; MUQTADIR, S; OROOJENI, H; *et al.* Stimulating learning: A functional MRI and behavioral investigation of the effects of transcranial direct current stimulation on stochastic learning in schizophrenia. **Psychiatry Research**, v. 317, p. 114908, 2022. Disponível em: <
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178122004991>>

SU, X; ZHAO, L; SHANG, Ye; *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for psychiatric symptoms in long-term hospitalized veterans with schizophrenia: A randomized double-blind controlled trial. **Front Psychiatry**, p. 873057–873057, 2022. Disponível em: <
<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-36213928>>. Acesso em: 20 jul. 2023.

WAGNER, E; WOBROCK, T; KUNZE, B; *et al.* Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients with treatment-resistant negative symptoms treated with clozapine. **Schizophr Res**, p. 370–376, 2019. Disponível em: <
<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-30704862>>. Acesso em: 20 jul. 2023.

ZHU, L; ZHANG, W; ZHU, Y; *et al.* Cerebellar theta burst stimulation for the treatment of negative symptoms of schizophrenia: A multicenter, double-blind, randomized controlled trial. **Psychiatry Research**, v. 305, p. 114204, 2021. Disponível em: <
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34587567/>>

