

Estimulação magnética transcraniana no tratamento do transtorno bipolar

Dr. Roni Broder Cohen

1.0. INTRODUÇÃO

A Estimulação Magnética Transcraniana (*Transcranial Magnetic Stimulation — TMS*) é uma técnica de abordagem e tratamento de desordens neuropsiquiátricas que permite a exploração, ativação ou inibição das funções cerebrais, de maneira segura, específica, não invasiva e indolor. Introduzida por Barker, em 1985, o método consiste em atingir o cérebro de forma dirigida, através de pulsos magnéticos sobre o crânio, os quais, atravessando os tecidos, geram uma fraca corrente elétrica capaz de provocar alterações na atividade das células nervosas. Quando uma determinada região do córtex cerebral é estimulada, a área motora, por exemplo, os músculos do corpo referentes àquela região apresentam sinais elétricos ou movimentos perceptíveis, podendo-se assim “mapear” o cérebro através das respostas fisiológicas resultantes da estimulação magnética.

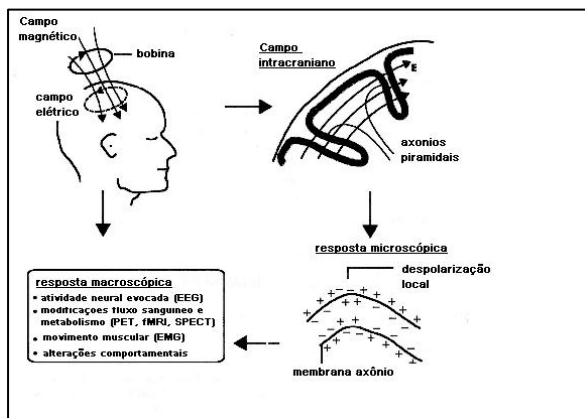


Figura 1.0 Representação gráfica da TMS e respostas macro e microscópicas

Inicialmente usada com fins diagnósticos, para medir o tempo de condução central-motora em várias doenças neurológicas (Cracco, 1987; Starr et al., 1988) e no estudo das funções cognitivas superiores (Hallet & Cohen, 1989), a rTMS despertou crescente interesse no meio científico após as primeiras observações dos seus efeitos terapêuticos, tais como o alívio da acinesia em pacientes com Parkinson (Britton et al., 1993; Pascual-Leone, 1991, 1994) e melhora do humor em pacientes com depressão (Grisaru et al., 1994; Hoflich et al., 1993; Kolbinger et al., 1995).

Distintos grupos de investigação neste campo têm acumulado evidências positivas e significativas com relação ao efeito antidepressivo da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (*repetitive Transcranial Magnetic Stimulation — rTMS*), particularmente com uso de alta frequência (10 a 20 Hz) sobre o córtex prefrontal esquerdo—CPFE (Avery et al., 1999; Berman et al., 2000; Epstein et al., 1998; Figiel et al., 1998, George et al., 1996, 1997, 2000; Grunhaus et al., 2000; Pascual-Leone et al., 1996; Pridmore, 1999; Triggs et al., 1999).

Comprovou-se que os benefícios da estimulação magnética sobre casos de depressão resistente a tratamento

farmacológico eram comparáveis à eletroconvulsoterapia (ECT), destacando-se que com a TMS o paciente permanece acordado durante a aplicação, não apresentando distúrbios de memória ou consciência, que são efeitos adversos observados com a ECT (Janicak et al., 2002; Grunhaus et al., 2003; Pridmore et al., 2000).

Foi descrito ainda, nos primeiros estudos sobre mania aguda, que a estimulação da região prefrontal direita com alta frequência resultava em declínio dos sintomas maníacos (Belmaker et al., 1998; Grisaru et al., 1998, Kapsan et al., 2003; Yaroslavsky et al., 1999), levando à conclusão de que a lateralidade da rTMS rápida necessária para efeitos antimaniacos é oposta à necessária para os efeitos antidepressivos.

Dependendo da frequência, a estimulação repetitiva pode produzir ativação ou inibição da excitabilidade cortical. Por exemplo, séries de rTMS de baixa frequência (0.9 ou 1 Hz) reduzem a excitabilidade do córtex motor (Chen et al., 1997; Maeda et al., 2000; Pascual-Leone et al., 1998), diminuição esta que pode ser detectada em estudos da taxa metabólica cerebral (Wassermann et al., 1998) e fluxo sanguíneo cerebral (Fox et al., 1997). Por outro lado, altas frequências (5 a 25 Hz) umentam a excitabilidade cortical, o que foi demonstrado em vários estudos através do aumento da amplitude dos potenciais motores evocados (Berardelli et al., 1999) ou da atividade metabólica cerebral (Pascual-Leone et al., 1997).

Partindo das constatações do efeito antidepressivo derivado da ativação do Córtex Prefrontal Dorsolateral Esquerdo (CPFDLE) com altas frequências, postulou-se que a inibição do córtex prefrontal direito com baixas frequências poderia indiretamente produzir efeitos benéficos. De fato, pesquisas conduzidas por Klein e colaboradores (1998, 1999) com a rTMS de baixa frequência (1 Hz) sobre o córtex prefrontal direito alcançaram resposta terapêutica igualmente satisfatória em indivíduos com depressão maior. É importante notar que, devido à sua ação inibitória, a estimulação magnética lenta tem propriedades anticonvulsivantes (Menkes & Gruenthal, 2000) e pode, assim, ser utilizada em situações de maior vulnerabilidade, sem aumentar o risco de convulsões.

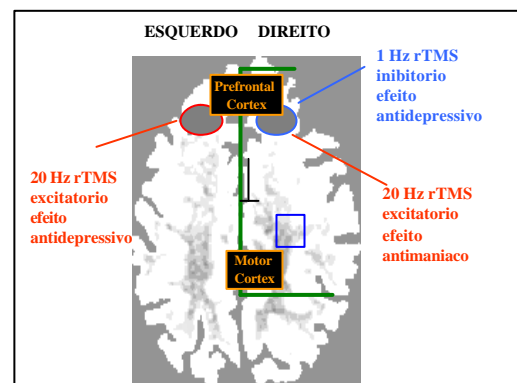


Figura 2.0 Frequência, localização e efeito terapêutico sobre o Córtex Prefrontal.

Os dados iniciais indicam que a rTMS prefrontal confere efeitos antidepressivos ou antimaniacos, mostrando, assim, que a modulação focal da excitabilidade cortical tem propriedades terapêuticas. A TMS confere provas e informações sobre a anatomia e fisiologia dos sistemas nervosos envolvidos na aquisição dos efeitos terapêuticos (George et al., 1999).

2.0 FUNDAMENTOS

O eletromagnetismo é um fenômeno bastante conhecido e foi descrito por Faraday em 1831 por meio de experiências que demonstraram o fato de que cargas elétricas em movimento eram capazes de gerar um campo magnético, e que, como enunciado pela lei da indução mútua, a variação de um campo magnético induz a produção de corrente elétrica em meio condutores. O campo magnético atravessa facilmente materiais condutores como o osso humano sem ser defletido ou atenuado, de forma que a corrente induzida através do crânio pode se restringir a uma pequena área. Essa possibilidade contrasta com a estimulação global produzida pela eletroconvulsoterapia (ECT) uma vez que o crânio atua como massa resistente à condução de corrente elétrica, levando à necessidade de alta densidade de corrente para se provocar a despolarização neuronal. A técnica de induzir pequena corrente elétrica cortical focalizada utilizando pulsos magnéticos é denominada Estimulação Magnética Transcraniana.

Os registros de aplicações de energia elétrica no cérebro humano com propósitos de pesquisa, diagnóstico e terapêuticos têm apresentado íntima associação com a psiquiatria desde o século passado. Berger foi o primeiro a registrar atividade elétrica cerebral em 1929. Cerletti e Beni publicaram os resultados do uso da eletroconvulsoterapia em 1938 e o campo dos potenciais evocados continua a progredir desde sua introdução por Dawson em 1949.

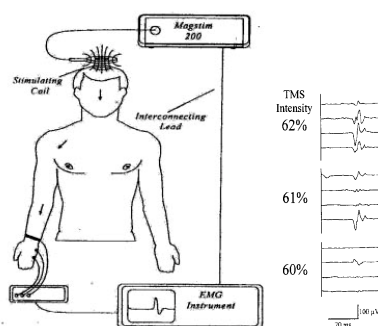
O primeiro exemplo de um efeito fisiológico devido a um campo magnético variável no tempo foi descrito por d'Arsonval em 1886 o qual observou o aparecimento de "fosfenos" (flash de luz percebido pelo indivíduo), contrações musculares e vertigem quando o indivíduo colocava a cabeça no interior de uma bobina elétrica com frequência de descarga de 42 Hz. Poucos estudos dos efeitos da variação de campos magnéticos foram conduzidos durante a primeira metade do século passado. Bickford e Freming em 1965 demonstraram a estimulação magnética não-invasiva dos nervos faciais.

A estimulação cerebral por meio de ondas magnéticas foi introduzida por Barker et al. em 1985, que desenvolveram um neuroestimulador com utilidade clínica, capaz de gerar pulsos suficientemente breves que permitiam a obtenção de potenciais nervosos e motores evocados. Desde o desenvolvimento dos estimuladores com bobinas compactas, a estimulação magnética de pulsos simples tornou-se uma ferramenta singular na avaliação do sistema motor humano em indivíduos sãos ou enfermos (Mills, 1991; Rothwell et al. 1991, Murray, 1992). O desenvolvimento recente de estimuladores capazes de estímulos com frequência superior a 60 Hz permitiu grande expansão nas aplicações da TMS no estudo das funções cognitivas superiores (Cadwell, 1991; Pascual-Leone, Gates e Duna, 1991). A estimulação magnética transcraniana pode prover informações ímpares sobre a topografia e organização temporal do processo cognitivo humano e permite correlacionar os efeitos comportamentais objetivos dos estímulos em relação a percepção subjetiva dos indivíduos.

3.0 ASPECTOS TÉCNICOS

A TMS implica na colocação de uma bobina eletromagnética em contato com o crânio. Descargas de corrente de alta intensidade oriundas dos capacitores atravessam as espirais metálicas produzindo um campo magnético variável com duração de 100 a 200 microsegundos. O campo magnético gerado tipicamente é da ordem de 2 Tesla (40.000 vezes o campo magnético da Terra ou aproximadamente da mesma intensidade que o campo magnético estático utilizado na clínica para imagem por ressonância magnética). A proximidade do cérebro com o campo magnético resulta em fluxo de corrente no tecido neural. O tamanho da corrente induzida no cérebro é de aproximadamente 1/100.000 da corrente induzida. A energia usada pela TMS é por volta de um milhão de vezes menor que a usada para o estímulo provocado pela ECT.

Um efeito visível da TMS ocorre quando se coloca a bobina na região craniana sobre o córtex motor. Um pulso simples de TMS de intensidade suficiente é capaz de causar movimentos involuntários. A intensidade do campo magnético necessária para produzir movimentos motores varia consideravelmente entre os indivíduos e é conhecida como Limiar Motor (em inglês, *motor threshold*, MT). O limiar para se produzir as reações motoras observáveis na musculatura contralateral é facilmente mensurável, mas ainda é incerta a relevância deste nível em outras regiões do córtex. Todavia, a maioria dos autores utiliza como referencial este parâmetro. Por definição o limiar motor é a intensidade mínima de estímulo capaz de produzir pelo menos 5 potenciais acima de 50 microvolts no músculo abductor breve do polegar em 10 pulsos emitidos sobre a região do córtex motor.



Dependendo da frequência de estimulação, intensidade e duração — denominados parâmetros da TMS, os pulsos repetitivos da TMS (rTMS) podem bloquear/ inibir transitoriamente a função ou região do córtex cerebral ou podem aumentar a excitabilidade de estruturas corticais atingidas. Por exemplo, rTMS rápida (frequência > 1 Hz) produz facilitação da excitabilidade cortical enquanto que a rTMS lenta (frequência ≤ 1 Hz) produz inibição da excitabilidade cortical.

O campo magnético pode ativar neurônios a uma profundidade de 20 mm a 30 mm e em uma área de 30 mm de comprimento por 20 mm de largura a partir da superfície da bobina, alcançando, desse modo, a superfície branca mais externa na transição com o córtex, e ativando, portanto, tanto a substância branca quanto a cinzenta dos giros mais superficiais (Bohning, 2000).

A forma da bobina é responsável pelas características do campo magnético. Existem diferentes formatos de bobina, com diferentes resultados sobre a distribuição da corrente induzida. As bobinas circulares são relativamente poderosas. As bobinas em forma de oito ("borboleta") são as mais frequentemente usadas por produzirem um campo magnético

mais focal, proporcionando um controle maior sobre a área estimulada (Hallet, 2000).

3.1 TERMINOLOGIA DA TMS

(De acordo com a Conferência Internacional de Consenso de Segurança do TMS, Junho de 1996, Bethesda, adotado pela Federação Internacional de Clínica Neurofisiológica)

Em função dos estudos realizados na última década, dos princípios técnicos da TMS e de suas bases neurofisiológicas, distinguem-se dois tipos de aplicação: TMS simples e TMS repetitiva ou rTMS. A TMS simples faz referência à aplicação de estímulos únicos. A rTMS é a aplicação de estímulos regularmente repetidos a uma mesma zona do córtex cerebral. Estabelece-se a diferenciação entre rTMS rápida ou de alta frequência quando se utilizam frequências acima de 1 Hz e rTMS lenta ou de baixa frequência quando se utilizam frequências de 1 Hz ou inferiores. Essa classificação se baseia tanto nos efeitos fisiológicos como no risco relativo de efeitos secundários de diferentes parâmetros da TMS.

- 1) Pulso simples
Um estímulo simples a cada 5 a 10 segundos.
- 2) Pulsos pareados
Um estímulo subliminar seguido de um estímulo supraliminar depois de 1 a 20 mseg, aplicados através de uma bobina única em uma única região do cérebro.
- 3) TMS repetitiva (rTMS)
Série de estímulos aplicados através de uma bobina única em uma única região do cérebro.

rTMS lenta (de baixa frequência) ≤ 1 Hz

rTMS rápida (de alta frequência) > 1 Hz

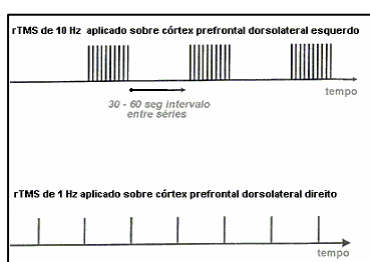


Figura 4.0 Representação de 10 Hz e 1 Hz

3.2 ASPECTOS NEUROFISIOLÓGICOS

As desordens psiquiátricas vem sendo progressivamente descritas em termos de disfunções a nível celular ou molecular; os tratamentos visam alterações da estrutura, fisiologia e comportamento a longo prazo da trama neuronal. Tradicionalmente os psiquiatras têm usado técnicas incluindo psicoterapia, farmacoterapia e eletroconvulsoterapia para indiretamente atingir o objetivo de alterar os padrões de expressão genética. Vários estudos demonstram que as interconexões cerebrais estão implicadas na fisiopatologia de distúrbios como a depressão, doença obsessivo-compulsiva e esquizofrenia.

Austin e Mitchell (1995) enfatizaram que disfunções da região prefrontal, particularmente a esquerda e dos gânglios basais se correlacionam com a depressão. Bench et. Al. descreveram que o retorno a normalidade da hipoperfusão do

córtex prefrontal esquerdo está associado à remissão da depressão.

Estudos preliminares de dominância hemisférica da linguagem usando a rTMS encontraram reações afetivas em um considerável número de indivíduos após a estimulação do córtex frontal esquerdo (dominante). Esses pacientes relatavam tristeza e apresentavam choro. Lesões isquêmicas do córtex frontal esquerdo estão frequentemente associadas com a depressão pós-traumática. Pacientes com esclerose múltipla que tem comorbidade com depressão apresentam significativamente mais placas na substância branca do hemisfério esquerdo que os pacientes com esclerose múltipla não deprimidos. Durante procedimento de sódio amobarbital intracarótida, a inativação do esquerdo, mas não do direito, frequentemente produz um estado de humor negativo. Pardo et. Al. mostraram que a atividade do córtex prefrontal esquerdo aumenta quando o indivíduo é solicitado a pensar em coisas tristes. Finalmente, estudos estruturais (TC e RMN) e funcionais (SPECT e PET) tem descrito anormalidades no córtex prefrontal esquerdo na depressão primária e secundária.

Estudos de neuroimagem e estudos pós lesionais sugerem a implicação de um circuito formado pelo córtex cerebral e os gânglios basais, que inclui áreas de hipoatividade no córtex prefrontal dorsolateral esquerdo (CPFDLE) no contexto fisiopatológico de depressões primárias e reativas (Austin & Mitchell, 1995). Tem se demonstrado que a resposta clínica da rTMS de alta frequência (10 a 20 Hz) sobre o córtex prefrontal esquerdo é acompanhada por um aumento no metabolismo cerebral observável mediante PET com 18 FDG (George et al., 1996), constatando-se também aumento do fluxo sanguíneo cerebral, através do SPECT, após o tratamento (Tormos et al., 1996). Deste modo, os dados disponíveis sugerem que o efeito antidepressivo da TMS se baseia na normalização de áreas corticais com níveis de excitabilidade alterados.

O córtex PREFRONTAL é implicado na motivação e na busca de satisfações por meio da concretização dos objetivos, que é um fenômeno comum em pessoas saudáveis. Ao contrário, tais processos desaparecem em indivíduos deprimidos, o que explica sua pobre iniciativa e incapacidade de experimentar prazer. Talvez os circuitos da serotonina e da noradrenalina tenham como uma de suas funções manter ativado o córtex prefrontal, mas são necessários estudos experimentais e clínicos para confirmar esta hipótese. Os neurônios pré-frontais mantêm também inibida a amígdala cerebral, uma estrutura situada na profundidade do lóbulo temporal que está vinculada com estados emocionais negativos, como a ansiedade e as respostas exagerada ao estresse. Esse bloqueio desaparece nas pessoas com depressão, favorecendo o aparecimento de sintomas autonômicos e psíquicos indesejáveis. (Christos Constantinidis, 2002).

Pacientes com depressão maior apresentam diferenças significativas no padrão de assimetria inter-hemisférica em relação aos indivíduos normais; nos deprimidos encontra-se menor excitabilidade do hemisfério esquerdo em relação ao direito, ou seja, um limiar motor mais alto no esquerdo (Maeda, Keenan e Pascual-Leone, 2000; Moore, 2000).

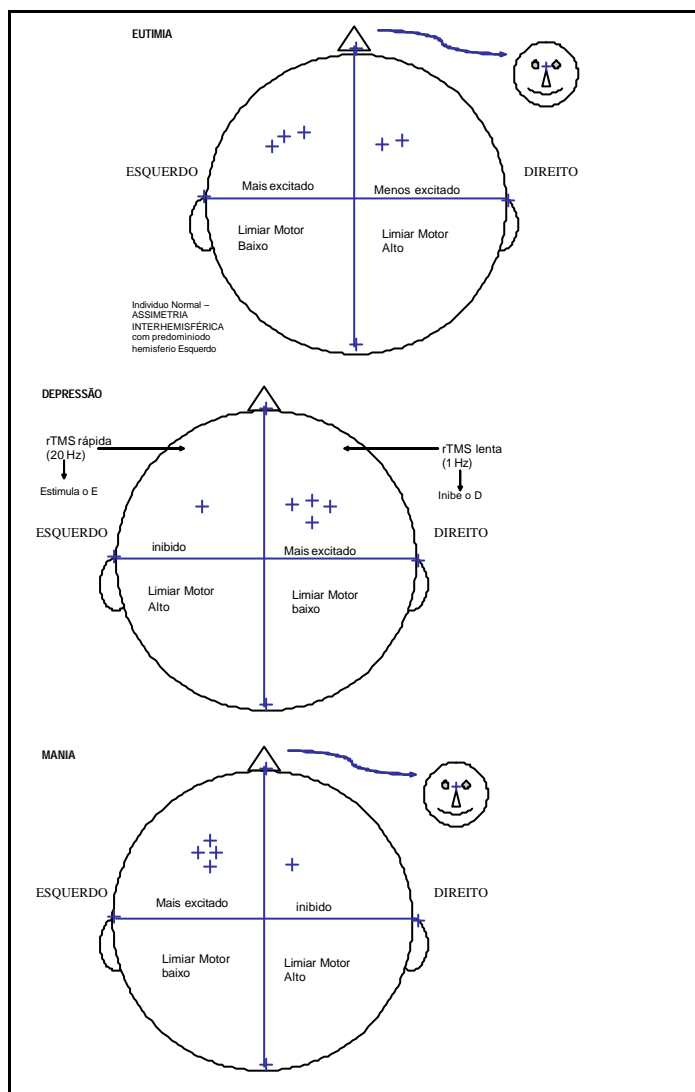


Figura 5.0

Um corpo crescente de dados experimentais demonstra ativação mais baixa no hemisfério esquerdo que no direito em síndromes depressivas, considerando que o oposto acontece na mania. A Estimulação magnética (TMS) tem um efeito lateralizado distinto em pacientes maníacos ou deprimidos. Garcia-Toro et al. (2001) vide figura 5.0

4.0 APLICAÇÕES CLÍNICAS DA MODULAÇÃO DA EXCITABILIDADE CORTICAL INDUZIDA PELA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA

4.1 Depressão:

A maior parte dos trabalhos nessa área foram conduzidos usando a rTMS em pacientes com Depressão Maior. Esses pacientes apresentam com frequência uma diminuição no nível de excitabilidade do córtex préfrontal e postula-se que o aumento da excitabilidade cortical mediante a rTMS poderia resultar numa melhora da sintomatologia. Distintos grupos de investigação neste campo e tem apontado dados significativos sobre o efeito antidepressivo da rTMS.

As primeiras demonstrações que a aplicação da rTMS apresentava correlação clínica com a afetividade datam de 1987, em trabalhos conduzidos por Bickford, os quais observaram que vários indivíduos normais, durante estudos de mapeamento cerebral, apresentavam elevação do humor após a estimulação magnética.

Höflich et al. (1993) aplicaram rTMS em dois pacientes com depressão e encontraram unicamente efeitos benéficos mínimos. Entretanto, o estudo foi conduzido aplicando uma única sessão de rTMS a uma frequência de 0,3 Hz e situando a bobina centrada sobre o vértex, de modo que afetava ambos hemisférios de forma simultânea. Mais tarde, Kolbinger et al. (1995) estudaram 15 pacientes com depressão maior distribuídos aleatoriamente em três grupos, utilizando os mesmos parâmetros de estimulação, encontrou uma melhora sintomatológica no grupo que recebeu 250 pulsos de TMS numa intensidade abaixo do limiar motor, durante 5 dias consecutivos. George e cols (1995) publicaram um estudo no qual descreviam resultados positivos da aplicação de 10 sessões de rTMS de alta frequência (10 Hz) sobre o córtex préfrontal esquerdo em dois de seis pacientes com depressão resistente a tratamento farmacológico. Entretanto, os estudos supracitados foram abertos, sem um controle sobre o potencial efeito placebo derivado da aplicação.

O primeiro trabalho significativo foi conduzido por Pascual-Leone et al (1996). Em ensaio clínico randomizado, controlado com grupo placebo, a rTMS 10 Hz foi aplicada sobre o córtex préfrontal dorsolateral esquerdo (CPFDLE) a pacientes com Depressão Maior subtipo psicótica, resistentes a tratamento. Após 5 sessões, em 11 dos 17 pacientes do grupo ativo observou-se uma marcada melhora clínica com decréscimo na escalas de avaliação de Hamilton e Beck. Todos toleraram o tratamento sem complicação. Num estudo subsequente deste autor a rTMS de alta frequência (10 a 20Hz) foi aplicada num grupo de 40 pacientes com Depressão Maior, observando-se uma melhora clínica em quase 70% dos pacientes. Em alguns pacientes essa melhora prolongou-se por mais de 6 meses.

Baseando-se em resultados terapêuticos em dois de seis pacientes com depressão refrataria, George e colaboradores mostraram posteriormente que a resposta clínica da rTMS de alta frequência (10 Hz) sobre o córtex préfrontal esquerdo (CPFE) é acompanhada por um aumento no metabolismo cerebral observável mediante PET com ¹⁸FDG. (George et al.,1996)

Em trabalho aplicando a estimulação magnética a uma frequência de 10 Hz e intensidade de 110% do limiar motor, durante 5 dias em 50 pacientes com depressão refratária, Figiel et al. (1998) alcançaram uma taxa média de 42% de resposta (decrécimo > 50% no Hamilton). Epstein et al. (1998), utilizando os mesmos parâmetros em 32 pacientes, encontraram resposta terapêutica significativa em 56% .

Nahas et al. (1998) e George et al. (1998), sugerem que a rTMS a uma frequência de 5Hz sobre o CPFE pode ser tão efetiva quanto a rTMS de 20 Hz na mesma área. Após duas semanas de aplicações, 6 de 10 pacientes com rTMS a 5 Hz, 3 de 10 pacientes com rTMS a 20 Hz e 0 de 10 pacientes com placebo responderam ao tratamento (decrécimo > 50% na HRDS).

Stikhina et al.(1999) publicaram estudo aplicando a estimulação magnética em combinação com psicoterapia em pacientes com depressão neurótica, incluindo 15 pacientes no grupo experimental e 14 no grupo controle. Durante 10 dias a rTMS foi aplicada com frequência de 40 Hz, intensidade de 0,015 T, durante 2 séries de 10 minutos cada com intervalo de 5 minutos entre as mesmas, com uma bobina de 5 cm aplicada sobre a área préfrontal esquerda. O grupo controle recebeu o mesmo tempo de estimulação simulada. A melhora do quadro ocorreu em 13 pacientes do grupo experimental e em 3 do grupo controle. O tratamento

com a rTMS produziu uma atenuação significativa na Escala de Hamilton (de 22,9 para 8,6) e no Inventário para Ansiedade (de 39,4 para 26,6), que foi significativamente maior em comparação ao grupo controle. Não se observou nenhuma alteração nos níveis pressóricos sanguíneos, frequência cardíaca nem quaisquer alterações patológicas nos registros eletroencefalográficos.

Em ensaio clínico randomizado, pacientes com depressão maior recebendo rTMS em concomitância ao uso de antidepressivos (n=12), foram comparados a um grupo tratado apenas com antidepressivos (n=12). (Conca et al., 2000). Evidenciou que logo após a 3ª sessão de TMS ocorreu remissão estatisticamente significativa dos sintomas depressivos (p=0,003) em relação ao grupo controle. Esta diferença tornou-se ainda mais evidente no último dia do estudo (p=0,001, Wilcoxon).

A rTMS é um método praticamente inócuo que pode ser utilizado com segurança em situações clínicas específicas nas quais o uso de antidepressivo pode acarretar consequências indesejáveis e arriscadas ou mesmo ser contra-indicado, como, por exemplo, durante a gravidez ou no pós-parto. Considerando esta questão um recente estudo publicado por Nahas et al. (1999) descreveu o primeiro relato da aplicação da rTMS em paciente gestante demonstrando sua eficácia, tolerabilidade e segurança, merecendo posteriores replicações para consolidar o uso da técnica nesse tipo de paciente.

4.2 Bipolar:

No primeiro estudo sobre mania aguda, Belmarker e Grisaru (1998) e Grisaru et al. (1998) randomizaram 17 pacientes com rTMS rápida sobre a região prefrontal direita ou esquerda, em adição com os cuidados farmacológicos padrão. Durante o período de 2 semanas do estudo, o grupo com prefrontal direita apresentou um maior declínio dos sintomas maníacos, sugerindo que a lateralidade da rTMS rápida necessária para efeitos antimaníacos é o oposto da necessária para os efeitos antidepressivos.

Apesar dos ensaios clínicos envolvendo pacientes uni e bipolares com depressão maior não terem evidenciado indução de mania (Conca 2002; Dolberg 2002; Epstein/Figiel 1998; Figiel/Epstein 1998; George 1995, 1997; Grunhaus 2003; Janicak 2002; Kimbrell /Post 1999; Klein 1999; Loo 1999, 2003; Manes 2001; Menkes 1999; Pridmore 1999, 2000), ver Tabela 1.0, há relatos de casos que evidenciaram tal ocorrência com a rTMS rápida sobre o CDFDL (Dolberg et al 2001, Sakkas et al 2003) e um relato após o uso da rTMS lenta sobre o CPFDL (Ella et al 2002)

Pesquisas conduzidas em nosso meio desde 2000, sob aprovação do comitê de ética da UNIFESP, tem aplicado a rTMS de baixa frequência para depressão resistente uni e bipolar (Broder Cohen, R. 2000) . Os pacientes recebem rTMS (1 Hz) sobre o CPFDL (1600 pulsos dia, 100% LM, 10 a 30 dias), avaliados diariamente pela VAS pré e pós-sessão e no início e final de cada semana pela HAM-D 17 itens, Beck e HAD. Verificou-se que os pacientes bipolares (n=22) obtiveram resposta equivalente aos unipolares (n=155) . O tratamento com a rTMS foi associado com uma significativa melhora no humor, incluindo uma redução média de 55.0% na HAM-D 17 itens em 10 dias e 67.4% em 30 dias (20.7 ± 0.4 pré rTMS vs. 9,3 ± 1.4 após 10ª sessão vs. 6.8 ± 0.1 após última sessão rTMS). Não se observou diferença estatisticamente significativa entre ambos grupos (ver Tabela 2.0).

Tabela 2.0

Grupo	n	HAM-D 17 itens				D% over Tx 10 DIAS	d% over Tx 20 DIAS	d% over Tx 30 DIAS
		Dia 1	Dia 10	Dia 20	Dia 30			
Depressão unipolar	155	20,6	9,1	8,0	6,8	-55,8	-61,1	-67,3
Depressão bipolar	22	21,8	11,1	7,5	7,0	-49,1	-65,4	-67,9

Observou-se ocorrência de sintomas maníacos em 2 pacientes dessa amostra: no 1º paciente, masculino, 35 anos, bipolar com depressão grave, os sintomas maníacos ocorreram após 1 semana do término das 10 sessões e remiram espontaneamente. Na 2ª paciente, 45 anos, com o mesmo diagnóstico, os sintomas foram observados entre a 7ª e 8ª sessão do tratamento, interrompendo-se o mesmo. O Limiar Motor no início da 8ª sessão revelou abrupta inversão do padrão de assimetria inter-hemisférica em relação ao apresentado previamente pela paciente o que sugeriu a ocorrência de “virada” e nos conduziu a não proceder com a rTMS. A paciente foi acompanhada durante 1 semana, em dias intercalados, com finalidade de mensuração dos limiares e avaliação clínica. Os sintomas regrediram e não foi necessária abordagem específica (Broder Cohen, R. 2003).

Ziad Nahas et al. (2003) conduziram estudo com a rTMS prefrontal esquerda para determinar a segurança, viabilidade, e eficácia potenciais do uso da TMS para tratar os sintomas depressivos de desordem afetiva bipolar (BPAD). Eles recrutaram 23 pacientes BPAD deprimidos (12 BPI, nove BPII, dois BPI estado misto). Foram randomizados para receber rTMS prefrontal diária (5 Hz, 110% limiar motor, 8 segundos 22 segundos intervalo, por 20 min) ou placebo diariamente durante 2 semanas. Foram obtidas o limiar motor e escala de avaliação subjetiva diárias. A Hamilton (HRSD) e Escala Young para mania (YMRS) foram obtidas semanalmente. O tratamento foi bem tolerado sem eventos adversos significativos e sem indução de mania. Eles concluíram que a rTMS prefrontal E aparenta ser segura em pacientes bipolares deprimidos, e o risco de induzir mania em BPAD em uso de medicamentos é pequeno.

Bersudsky e colaboradores apresentaram estudo duplo cego controlado da TMS direita prefrontal versus placebo na mania, no Third International Conference on Bipolar Disorder . Dezesesseis pacientes (12 com mania não psicótica e 4 com mania psicótica) receberam 10 sessões consecutivas diárias, 20 séries por a sessão, 20 hertz por 2 segundos; Cada um dos participantes foi dado os estímulos sobre o córtex prefrontal direito ou esquerdo, randomizados. Para a escala ANOVA em dois sentidos de Mania com covariância para a linha de base mostrou um efeito altamente significativo do tempo (p < 0001) e a interação significativa do tempo e o lado de TMS (p = 012). O teste Borne-post-hoc mostrou um efeito significativo do lado de TMS no dia 7 (p = 03) e 14 (p < 001). Estes resultados sugerem que a estimulação com TMS na mania do córtex prefrontal direito tem efeitos terapêuticos. A BPRS mostrou a melhoria marcada no grupo que recebeu TMS ativa.

4.3 ECT X TMS

A estimulação magnética baixa frequência é capaz de inibir a atividade convulsiva em animais de uma maneira semelhante ao efeito anticonvulsivante ocorrido após a convulsão induzida pela estimulação elétrica. Em roedores recebendo estimulação sobre a tonsila cerebelar, sete dias de sessões com baixa frequência (1 Hz por 15 minutos) produz uma clara inibição em convulsões clônicas e melhora no limiar pós-descarga. (Weiss, 1995). A estimulação de baixa frequência e mais efetiva que a de alta frequência (10 ou 20 Hz) em atenuar convulsões. Embora a eletroconvulsoterapia reiterada também induza a um efeito anti-triggering, esse é rapidamente dissipado ao redor de cinco dias (Post, 1984).

Em estudo com modelos animais de depressão responsiva à ECT, demonstrou-se que 7 a 10 dias de sessões com rTMS aumentam de forma consistente a estereotipia induzida pela apomorfina à semelhança da ECT, enquanto que uma única sessão de rTMS não o faz. Duas sessões de tratamento com a rTMS reduzem marcadamente a imobilidade do teste de natação forçada de Porsolt, assim como a ECT. Uma única sessão de rTMS reduz marcadamente a porcentagem de convulsões em ratos em resposta a estímulos elétricos cerebrais, assim como o próprio tratamento com a ECT o faz, mas não como um estímulo elétrico sub-convulsivo no cérebro é capaz de fazer. Esses mesmos autores demonstraram que a rTMS reduz significativamente a densidade dos sítios de ligação do [3H]CGP-12177 (marcador radioativo com afinidade beta-adrenérgica) em membranas corticais ($p < 0,05$) mas não em hipocampus. Mudanças regiões específicas nos níveis cerebrais basais e taxas de turnover das monoaminas foram detectadas 10 segundos após administração de uma sessão única de rTMS. No striatum e hipocampo, os níveis de dopamina foram aumentados em 25 +/- 1,5% e 18 +/- 0,8%, respectivamente, mas nos ratos tratados com TMS houve redução no córtex frontal e decréscimo no striatum e hipocampo. A TMS causou um aumento nos níveis de serotonina e 5-HIAA no hipocampo mas não em outras regiões examinadas nesse estudo (Belmarker e Grisar 1998).

Embora os primeiros experimentos com modelos animais tenham demonstrado respostas comportamentais similares às encontradas com a ECT, os experimentos sobre a expressão genética imediata, em particular no núcleo paraventricular do tálamo e em outras regiões envolvidas na regulação do ritmo circadiano, em cérebro de ratos, mostram a existência de uma ativação dessas áreas com a rTMS diferente do padrão encontrado com a ECT (Ji et al., 1998). Estudos envolvendo a análise dos neurotransmissores em cérebros de ratos, conduzidos no Instituto Technion, demonstraram que após 10 dias de tratamento com a rTMS houve aumento significativo (up regulation) dos receptores beta-adrenérgicos no lobo frontal, diminuição no striatum e inalteração no hipocampo. Ao mesmo tempo os receptores 5-HT₂ foram diminuídos no córtex frontal e ficaram inalterados em outras regiões cerebrais. Não houve mudança nos receptores benzodiazepínicos no córtex frontal e cerebelo. Esses achados demonstraram alterações específicas e seletivas induzidas pela estimulação magnética transcraniana repetitiva que diferem daquelas induzidas por outros tipos de tratamentos antidepressivos. Os efeitos terapêuticos da TMS em humanos e os efeitos comportamentais e bioquímicos em animais sugerem que esta técnica possui um mecanismo de ação ímpar que requer investigações futuras (Ben-Shachar., 1998)

Estudos comparativos mostraram que, à semelhança com a ECT, a rTMS produz uma depressão da responsividade do sistema gerador de AMP cíclico ao estímulo noradrenérgico. Em contraste com a eletroconvulsoterapia, a estimulação magnética não produz efeitos comportamentais imediatos como analgesia e depressão da fase precoce da atividade locomotora. Esses dados sugerem que a rTMS produz em ratos respostas que são consideradas preditivas da atividade antidepressiva, similar às produzidas pela ECT, mas com menos efeitos adversos (Zyys et al, 1997).

Em trabalho recentemente conduzido com um paciente portador de crises parciais refratárias ao tratamento medicamentoso devido a uma displasia cortical focal a rTMS de baixa frequência foi aplicada a uma frequência de 0,5 Hz em cada sessão, duas vezes por semana durante 4 semanas. Os resultados demonstraram que o tratamento associou-se

com uma redução de 70% na frequência de convulsões e redução de 77% na frequência de espículas interictais quando comparados ao mês prévio ao tratamento. (Menkes et al., 2000) Esses dados reforçam o conceito que a rTMS de baixa frequência induz a uma inibição cortical.

Comparando as duas modalidades de estimulação, Grunhaus et al. (1998) em estudo aberto, com grupo paralelo, avaliaram 40 pacientes em tratamento com a rTMS rápida ou ECT. Sobre os pacientes não psicóticos, a estimulação magnética mostrou ter eficácia equivalente à ECT. Esse autor em trabalho aplicando a rTMS durante 4 semanas, observou que a intensidade de resposta clínica, mensurada através das escalas finais, revelava-se similar em ambos grupos. A rTMS foi bem tolerada, apenas com descrição de mínimos efeitos colaterais tais como cefaléia transitória, sendo que a tolerância em indivíduos idosos foi similar a de pacientes jovens (Grunhaus et al. 2000). Os dados deste estudo sugeriram também que a continuidade do tratamento com a rTMS por 4 semanas aumenta sua eficácia, porém se a resposta inicial fosse pequena em 2 semanas a continuidade desse tempo proveria um pequeno aumento na resposta final.

Pridmore et al. (1999) estudaram 22 pacientes em 2 semanas de tratamento com ECT unilateral esquerdo ou 1 eletroconvulsoterapia por semana seguida de 4 dias de rTMS. Ao final de 2 semanas, os dois grupos tiveram resposta equivalente, com média de decréscimo de 75 % no HDRS. Infelizmente o estudo não teve um grupo controle de 1 dia de ECT com rTMS placebo para formalmente testar o papel da rTMS.

Em estudo duplo cego randomizado (Janicak et al., 2002), vinte e cinco pacientes com depressão maior (unipolar ou bipolar) apropriados clinicamente para ECT, foram distribuídos fortuitamente para tratamento com a rTMS (10-20 sessões, 10 Hz, 110% limiar de motor sobre o córtex préfrontal dorsolateral esquerdo, total de 10,000-20,000 pulsos) ou um curso de bitemporal ECT (4-12 tratamentos). Os resultados alcançados de porcentagem de melhora na HAM-D não diferiram significativamente entre os dois tratamentos (i.e., 55% para a rTMS vs. 64% para a ECT [$p = ns$]). Com resposta definida como uma redução de 50% da linha de base e uma contagem final $< \text{ou} = 8$ na HAM-D, também não houve nenhuma diferença significativa entre os dois grupos. Não se observou nenhuma diferença entre grupos nas medidas secundárias. Concluiu-se que 2 a 4 semanas de tratamento randomizado com a rTMS ou a ECT produziram efeitos terapêuticos comparáveis em pacientes severamente deprimidos.

Grunhaus et al., 2003, publicou uma comparação randomizada controlada de ECT e rTMS em pacientes com depressão não psicótica. Foram incluídos quarenta pacientes que haviam recebido indicação para ECT. A Eletroconvulsoterapia foi executada de acordo com protocolos estabelecidos. A TMS repetitiva foi executada sobre o córtex de préfrontal dorsolateral esquerdo. Foram tratados os pacientes com 20 sessões (cinco vezes por semana por 4 semanas) com 10-Hz (1200 pulsos por tratamento-dia) a 90% do limiar motor. Resposta para tratamento estava definida como uma diminuição de pelo menos 50% na Hamilton (HRSD), e um HRSD final igual ou menor de 10 pontos. A taxa de resposta global foi 58% (23 entre 40 pacientes responderam ao tratamento). No grupo de ECT, responderam 12 e oito não; no grupo de rTMS, responderam 11 e nove não ($\chi^2 = .10, ns$). Assim, pacientes responderam tão bem para a ECT como para rTMS.

Um estudo comparativo de follow-up de pacientes com depressão grave após 3 e 6 meses de tratamento com a

eletroconvulsoterapia (ECT) (n = 20) ou estimulação magnética transcraniana (rTMS) (n = 21) foi publicado por Dannon et al., 2002. Quarenta pacientes com depressão maior grave, com ou sem características psicóticas, que haviam tido indicação para ECT, foram randomizados para receber ECT ou rTMS. Foram seguidos mensalmente e avaliados pelas escalas de Hamilton -17 itens (HRSD) e a Avaliação Funcional Global (GAF). Foram prescritos medicamentos habituais. O resultado do estudo demonstrou que não houve nenhuma diferença no 6º mês na taxa de recaída entre os grupos. No global, 20% dos pacientes recaíram (quatro do ECT e quatro do grupo da rTMS). Pacientes informaram igualmente pontuações baixas e não significativamente diferentes na HRSD (ECT= 8.4 +/- 5.6 e TMS = 7.9 +/- 7.1) e no GAF (ECT 72.8 +/- 12 e TMS 77.8 +/- 17.1) no 6º mês de seguimento. Concluiu-se que Pacientes tratados com rTMS respondem tão bem como os tratados com a ECT ao 3º e 6º mês de seguimento. Estes dados sugerem que os ganhos clínicos obtidos com a rTMS duram pelo menos tanto como os obtidos com a ECT.

5.0 SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

A segurança da TMS está fundamentada pela larga experiência derivada de 15 anos de estudos com estimulação elétrica cortical em animais ou humanos, assim como nos estudos específicos em matéria de segurança utilizando a TMS em humanos (Chokroverty et al., 1995; Eyre et al., 1990; Gates et al., 1992; Wassermann, 1998).

Por tratar-se de um método praticamente inócuo, a estimulação magnética pode ser utilizada com segurança em situações clínicas específicas nas quais o uso de antidepressivo pode acarretar conseqüências indesejáveis, arriscadas ou mesmo ser contra-indicado, como, por exemplo, durante a gravidez ou no pós parto (Nahas et al., 1999).

Gates et al. 1992 não encontraram alterações histopatológicas evidentes à microscopia óptica em tecidos cerebrais de 2 pacientes que receberam mais de 2000 estímulos num estudo de lateralização da fala, 2 a 4 semanas anteriores à lobectomia anterotemporal para epilepsia. Chokroverty et al. 1995 não observaram déficit a curto e longo prazo na função cognitiva, EEG quantitativo e nível plasmático de cortisol e prolactina em 10 voluntários que haviam recebido 35 a 50 TMS a 120-125% LM. Eyre et al. 1990 não encontraram alterações em acompanhamento EEG, fluxo sanguíneo cortical, pressão arterial ou frequência cardíaca em gatos submetidos à TMS.

Estudos da Universidade de Yale publicados no ano 2000 em 10 pacientes submetidos à rTMS rápida (vinte séries de 20 Hz com duração de 2 segundos a 80% do limiar motor) demonstraram que em nove pacientes que apresentavam EEG basal normal durante os 10 dias de aplicação de estímulos não se observou mudança no traçado eletroencefalográfico. Um dos pacientes que demonstrava lentificação difusa no traçado EEG na linha de base (7,5 Hz) sem correlação com desordem cerebral orgânica não teve qualquer alteração no padrão elétrico cerebral durante o tratamento com a rTMS. Um dos pacientes, portador de enxaqueca crônica, desenvolveu crise séria de enxaqueca na manhã da 3ª aplicação que lhe foi típica, isto é, idêntica aos seus episódios usuais e associada a lentificação mínima (atividade teta) em regiões occipitais, achado este que se normalizou no dia seguinte.

Os efeitos sobre as funções cognitivas e humor (Triggs et al., 1999) resultantes da aplicação de 10 sessões de 20 Hz sobre o CPFDE (2000 estímulos por sessão) em 10 pacientes com depressão resistente, evidenciaram que o tratamento com a

rTMS esteve associado com uma melhora significativa no humor, incluindo uma redução média de 41% na HAM-D 24 itens (37 ± 8 pré rTMS vs. 22 ± 11 após 10ª sessão rTMS) e uma redução média de 40% nos escores da Escala de Beck (32 ± 8 pré rTMS vs. 19 ± 11 após 10ª sessão rTMS). A melhora nos escores da escala de Beck comparados ao pré-tratamento — linha de base (32 ± 8) mostrou-se ainda significativa após 1 mês (25 ± 11 ; $z = -2.366$; $p < 0.02$; Wilcoxon) e após 3 meses (22 ± 9 ; $z = -2.521$; $p < 0.01$; Wilcoxon). Todos pacientes toleraram bem o tratamento havendo apenas relato de desconforto transitório na região do crânio relativa à bobina e cefaléia leve em 3 pacientes aliviadas com acetaminofeno. Os seguintes testes neuropsicológicos foram aplicados: Mini Mental Status Exam (MMSE), Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) série 3 e após 20 minutos, Digit Span (porcentagens forward e backward), Controlled Oral Word Association (COWA) e Boston Naming Test (BNT). Em todos os testes a rTMS não demonstrou efeitos adversos sobre a cognição, ao contrário, o tratamento com a estimulação magnética foi consistentemente associado com melhora na performance nos testes neuropsicológicos. Os autores demonstraram que logo após o tratamento alcançou-se melhora com significância estatística no Digit Span (forward) e COWA e 3 meses após o tratamento as melhoras no HVLT, COWA e BNT continuavam estatisticamente significantes.

Uma bateria de testes neurocognitivos pertinentes para atenção, função da memória-executiva de trabalho, memória objetiva e velocidade motora foram administrados a 15 pacientes com depressão maior resistente (unipolar e bipolar), antes e depois de um curso de rTMS. Foram computadas contagens z para os 4 domínios cognitivos usando análise de covariância multivariada. Foram clarificadas interações significantes usando análise univariada de discrepância. Não houve nenhuma agravamento de desempenho em quaisquer dos domínios cognitivos após o período de rTMS em relação à linha de base. Pelo contrário, evidência de modesto mas estatisticamente melhoria significativa no desempenho em função de trabalho da memória-executiva, memória objetiva e velocidade motora Concluiu-se não haver nenhuma evidência de efeito neurocognitivo adverso após 3 semanas de tratamento com a rTMS. Melhorias significantes em vários domínios observados após o período de tratamento com a rTMS não puderam ser explicadas através de humor melhorado. São discutidos efeitos práticos e também outros fatores que contribuem potencialmente a estes achados. Brian Martis et al. 2003

6.0 EFEITOS COLATERAIS

A maioria dos efeitos colaterais da rTMS são considerados triviais, tais como cefaléia em 3 a 10% dos pacientes, decorrente da estimulação dos músculos do couro cabeludo, que é tratada com analgésicos comuns (Stikhina et al., 1999; Teneback et al., 1999; Triggs et al., 1999). Devido ao ruído dos pulsos magnéticos quando em contato com o crânio existe um risco de perda transitória da audição ou zumbidos na ordem de aproximadamente 10%, o qual é totalmente eliminado com o uso de tampão de ouvido (Pascual-Leone et al., 1996).

A TMS pode induzir a atividade epileptiforme em pacientes epiléticos nos quais a medicação foi reduzida antes da aplicação; no entanto, nenhuma seqüela foi observada. Em pacientes no pré-operatório para cirurgia de epilepsia a rTMS não foi capaz de induzir atividade paroxística (Menkes et al., 2000; Zyss et al., 1997).

A experiência acumulada desde 1985 sugere a ausência de efeitos adversos colaterais derivados da aplicação de pulsos simples em sujeitos normais, ainda que pode induzir crise convulsiva em indivíduos predispostos. Antes das normas de segurança para a aplicação da rTMS serem estabelecidas, Pascual-Leone et al. (1993) relatou a indução de crises convulsivas em 2 voluntários saudáveis, sem seqüelas clínicas tardias. De acordo com os estudos realizados na última década esse risco seria menor que 1:1000 (0,1%)

Em 1996 foi realizada uma conferência Internacional em Bethesda (EUA) para considerar os tópicos de segurança para a condução de pesquisas e aplicação clínica da rTMS (Wasserman, 1998). Após a definição e aplicação desses critérios não foram mais observados o aparecimento de crises convulsivas nos pacientes submetidos à rTMS (Grunhaus et al., 2003; Janicak et al., 2002; Nahas et al., 1998; Pridmore et al., 2000)

7.0 CONTRA-INDICAÇÕES

A aplicação da rTMS é contra indicada especificamente nos seguintes casos:

- 1) Objeto metálico em qualquer região da cabeça, excluindo a boca (Clipes cirúrgicos, implante coclear, etc.)
- 2) Marcapassos cardíacos
- 3) Bombas de infusão medicamentosa

Não há outras contra-indicações formais. Um antecedente de epilepsia ou situações clínicas que predisponham à convulsão encontram relativa contra-indicação com a rTMS de alta frequência, mas não com a de baixa frequência, que possui em si efeito anticonvulsivante.

8.0 CONCLUSÃO

Um número crescente de pesquisas tem evidenciado os efeitos terapêuticos da rTMS. A ECT é considerada atualmente o tratamento antidepressivo mais poderoso, porém requer anestesia e perturbações da memória podem complicar o seu curso. Os fármacos antidepressivos representam a terapêutica de escolha nesses pacientes, sendo uma forma prática de tratamento, porém 1/3 dos pacientes não são responsivos à farmacoterapia. Clinicamente a TMS oferece uma alternativa para a ECT em depressões graves ou refratárias à farmacologia, particularmente porque seu perfil de efeitos colaterais é benigno. A estimulação repetitiva não envolve administração de anestesia ou indução de convulsões e não tem seqüelas cognitivas. Considerando a substancial demora de melhora sintomática com os antidepressivos, outro uso potencial da TMS pode ser o de agente catalisador da resposta farmacológica. A Estimulação Magnética Transcraniana pode ser utilizada em situações clínicas específicas nas quais o uso de antidepressivo pode acarretar conseqüências indesejáveis e arriscadas ou mesmo ser contra-indicado, como durante a gravidez ou no pós-parto. Os resultados apresentados até o momento tornam a TMS uma ferramenta potencial no arsenal terapêutico das desordens neuropsiquiátricas.

9.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andrews RJ. Neuroprotection--the next generation: neuromodulation I. Techniques--deep brain stimulation, vagus nerve stimulation, and transcranial magnetic stimulation. *Ann N Y Acad Sci.* May;993:1-13; discussion 48-53, 2003.

Avery DH, Claypoole K, Robinson L, Neumaier JF, Dunner DL, Scheele L, Wilson L, Roy-Byrne P: Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of medication-resistant depression: preliminary data. *J Nerv Ment Dis*; 187(2):114-7, 1999.

Belmaker RH; Grisaru N. Magnetic stimulation of the brain in animal depression models responsive to ECS. *J ECT*; 14(3):194-205, 1998.

Belmaker, Robert H Antipolar potential for transcranial magnetic stimulation. *Bipolar Disorders* 1 (2), 71-72, 1999.

Ben-Shachar D; Gazawi H; Riboyad-Levin J; Klein E. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT2 receptor characteristics in rat brain. *Brain Res*; 816(1):78-83, 1999.

Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, Charney DS, Boutros NN: A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry*; 47(4):332-7, 2000.

Boutros NN, Gueorguieva R, Hoffman RE, Oren DA, Feingold A, Berman RM: Lack of therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression. *Psychiatry Res*; 113:245-54, 2002.

Brandt SA, Davis TL, Obrigg H, Meyer BU, Belliveau JW, Rosen BR, Villringer A. Functional magnetic resonance imaging shows localized brain activation during serial transcranial stimulation in man. *Neuroreport*; 7(3):734-6, 1999.

Brasil-Neto JP, Boechat-Barros R, da Mota-Silveira DA [The use of slow-frequency transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression at Brasilia University Hospital: preliminary findings] [Article in Portuguese] *Arq Neuropsiquiatr.* 61(1):83-6, 2003.

Brian Martis, Danesh Alam, Sheila M. Dowd, et al.. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clinical Neurophysiology* Volume 114, Issue 6, Pages 1125-1132, June 2003.

Broder Cohen, Roni – A Estimulação Magnética Transcraniana em psiquiatria. Simpósios Temáticos Pesquisa em Psiquiatria XVIII Congresso Brasileiro de Psiquiatria 25 a 28 de outubro de 2000

Broder Cohen, Roni – Estudo da eficácia terapêutica da Estimulação magnética Transcraniana de baixa frequência na Depressão Maior em comparação à abordagem farmacoterápica convencional: ensaio clínico duplo-cego, randomizado. Tese de Mestrado do departamento de Psiquiatria da UNIFESP. Em conclusão, 2000.

Broder Cohen, Roni. Aplicabilidade terapêutica da Estimulação Magnética Transcraniana (Transcranial Magnetic Stimulation – TMS) na depressão maior: resultados preliminares XIX Congresso Brasileiro de Psiquiatria, 2001

Broder Cohen, Roni. Diagnóstico da depressão pela Estimulação Magnética Transcraniana (TMS): padrão de assimetria inter-hemisférica. Em conclusão, 2003.

Cohrs S; Tergau F; Riech S; Kastner S; Paulus W; Ziemann U; Ruther E; Hajak G. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep. *Neuroreport*;9(15):3439-43, Oct 1998.

Conca A, Di Pauli J, Beraus W, Hausmann A, Peschina W, Schneider H, Koenig P, Hinterhuber H: Combining high and low frequencies in rTMS antidepressive treatment: preliminary results. *Human Psychopharmacology*; 17:353-6, 2002.

Conca A, Koppi S, Konig P, Swoboda E, Krecke N: Transcranial magnetic stimulation: a novel antidepressive strategy? *Neuropsychobiology*;34(4):204-7, 1996.

Conca A, Swoboda E, Koenig P, Koppi S, Beraus W, Huernz A, Fritzsche H, WeiB P: Clinical impacts of single transcranial magnetic stimulation (sTMS) as an add-on therapy in severely

- depressed patients under SSRI treatment. *Human Psychopharmacology*; 15:429-38, 2000.
- Dannon PN, Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals--preliminary report. *Biol Psychiatry*; Apr 15;51(8):687-90, . 2002.
- Dolberg O, Schreiber S, Grunhaus L: Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: a report of two cases. *Biological Psychiatry*;49 (March 1):468-470, 2001. From Tel Aviv University, Israel. See related story in *Psychiatry Drug Alerts*;15 (March):19-20, 2001.
- Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, Grunhaus L: Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disorders*; 4(Suppl 1):94-95, 2002.
- Drevets WC: Functional neuroimaging studies of depression: The anatomy of melancholia [review] [76 refs]. *Ann Rev Med*; 49:341-61, 1998.
- Ella et al. Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex. *J Clin Psychiatry*;63(3):249, . 2002.
- Epstein CM, Figiel GS, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L: Rapid rate transcranial magnetic stimulation in young and middle-aged refractory depressed patients. *Psychiatric Annals*; 28(1):36-39, 1998.
- Eschweiler GW, Plewnia C, Bartels M. [Which patients with major depression benefit from prefrontal repetitive magnetic stimulation] [Article in German] *Fortschr Neurol Psychiatr*;69(9):402-9, 2001.
- Eschweiler GW, Wegerer C, Schlotter W, Spandl C, Stevens A, Bartels M, Buchkremer G: Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Res*; 99(3):161-72, 2000.
- Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, Klein E: Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress Anxiety*; 7(2):65-8, 1998.
- Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A, Glover S: The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 10(1):20-5, 1998.
- Fleischmann A, Hirschmann S, Dolberg OT, Dannon PN, Grunhaus L: Chronic treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation inhibits seizure induction by electroconvulsive shock in rats. *Biol Psychiatry* 45:759-763, 1999.
- Fleischmann A, Prolov K, Abarbanel J, et al: The effect of transcranial magnetic stimulation of the rat brain on behavioral models of depression. *Brain Res*, 699:130-132, 1995.
- Fleischmann A, Steppel J, et al: The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation compared with electroconvulsive shock on rat apomorphine-induced stereotypy. *Eur Neuropsychopharmacol*; 4:449-450, 1994.
- Fleischmann A, Sterneheim A, et al: Transcranial magnetic stimulation downregulates beta-adrenoreceptors in rat cortex. *J Neural Transm*, 103:1361-1366, 1996.
- Frank Padberg; Hans-Jürgen Möller. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: Does it Have Potential in the Treatment of Depression? *CNS Drugs* Volume: 17 Number: 6 Page: 383 - 403, 2003.
- Frithjof Tergau Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy.(Research Letters) June 26, The Lancet, 1999.
- Fujiki M, Steward O. High frequency TMS mimics the effects of ECS upregulating astroglial gene expression in the murine CNS & Brain Research, 44, 301-308, 1997.
- Garcia-Toro M, Mayol A, Arnillas H, Capllonch I, Ibarra O, Crespi M, Mico J, Lafau O, Lafuente L: Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *J Affect Disord*; 64(2-3):271-5, 2001.
- Garcia-Toro M, Montes JM, Talavera JA. Functional cerebral asymmetry in affective disorders: new facts contributed by transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord*. Oct;66(2-3):103-9, 2001.
- Garcia-Toro M, Pascual-Leone A, Romera M, Gonzalez A, Mico J, Ibarra O, Arnillas H, Capllonch I, Mayol A, Tormos JM: Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 71(4):546-8, 2001.
- Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM, Lemberg T, Belmaker RH: Slow magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog Neuro-psychopharmacol & Biol Psychiat*; 21:105-110, 1997.
- George MS, Nahas Z, Kozel FA, Li X, Denslow S, Yamanaka K, Mishory A, Foust MJ, Bohning DE. Mechanisms and state of the art of transcranial magnetic stimulation. *J ECT*. Dec;18(4):170-81, 2002.
- George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li X, Arana GW, Risch SC, Ballenger JC: A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry*; 48(10):962-70, 2000.
- George MS, Nahas Z, Speer A, Avery D, Molloy M, Risch SC, et al: How does TMS improve depression? Current hints about the role of intensity, frequency, location and dose. *Biol Psychiatry* (1998)43(suppl):76.
- George MS, Speer A, Molloy M, Nahas Z, Teneback CC, Risch SC, et al: Low frequency daily left prefrontal rTMS improves mood in bipolar depression: A placebo-controlled case report. *Hum Psychopharmacol*, 13:271-275, 1998.
- George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, et al: Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression—a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* . 154:1752-1756, 1997.
- George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM: Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*; 6(14):1853-6, Oct 2, 1995.
- Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry*.;160(5):835-45, 2003.
- Grafman J, Wassermann I. Transcranial magnetic stimulation can measure and modulate learning and memory. *Neuropsychologia*, 37, 159-167, 1999.
- Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry*. 155(11):1608-10, 1998.
- Grisaru N, Yaroslavsky U, Abarbanel J, Lamberg T, Belmaker RH: Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*;4:287-288 (abstract), 1994.
- Grunhaus L, et al: Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depression: an open study. *Biological Psychiatry*;47:314-324, 2000.
- Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN: A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and

- repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry*; 53:324-331, 2003.
- Gur E, Lerer B, Dremencov E, Newman ME. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation induces subsensitivity of presynaptic serotonergic autoreceptor activity in rat brain. *Neuroreport*, Sep 11;11(13):2925-9, 2000.
- Hasey G. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of mood disorder: a review and comparison with electroconvulsive therapy. *Can J Psychiatry*. Oct;46(8):720-7, 2001.
- Helmuth L: Boosting brain activity from the outside in. *Science*;292 (May 18):1284-1286, 2001.
- Hoflich G, Kasper S, Hufnagel A, et al: Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression -- a report of two cases. *Human Psychopharmacology*; 8:361-365, 1993.
- Janicak PG, Dowd SM, Martis B, Alam D, Beedle D, Krasuski J, Strong MJ, Sharma R, Rosen C, Viana M: Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trial. *Biol Psychiatry*; 51:659-67, 2002.
- Janicak PG, Martis B, Krasuski JK, Beedle DB, Sharma RP: RTMS vs. ECT for major depressive episode. *New Research Abstracts of the American Psychiatric Association Annual Meeting Chicago*; NR # 546, 205, 2000.
- Janicak PG, Sharma, RP, Israni T, Dowd S, Altman E, Davis JM: Effects of unilateral-nondominant vs. bilateral ECT on memory and depression: A preliminary report. *Psychopharmacol Bull*;27:353-357, 1991.
- Ji RR; Schlaepfer TE; Aizenman CD; Epstein CM; Qiu D; Huang JC; Rupp F. Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA*;95(26):15635-40, 1998.
- Kahkonen S, Kesaniemi M, Nikouline VV, Karhu J, Ollikainen M, Holi M, Ilmoniemi RJ. Ethanol modulates cortical activity: direct evidence with combined TMS and EEG. *Neuroimage*.;14(2):322-8, 2001.
- Kaptsan A, Yaroslavsky Y, Applebaum J, Belmaker RH, Grisaru N. Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar Disord*;5(1):36-9, 2003.
- Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, Repella JD, Danielson AL, Willis MW, Benson BE, Speer AM, Osuch E, George MS, Post RM: Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry*; 46:1603-1613, 1999.
- Kirkcaldie MT, Pridmore SA, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation as therapy for depression and other disorders. *Aust N Z J Psychiatry*;31(2):264-72. Related Articles, 1997.
- Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, Ben-Shachar D, Feinsod M: Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry*; 56(4):315-20, 1999.
- Kolbinger HM, Hoflich G, Hufnagel A, et al: Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression - a pilot study. *Human Psychopharmacology*;10:305-310, 1995.
- Krystal AD, West M, Prado R, Greenside H, Zoldi S, Weiner D: EEG effects of ECT: Implications for rTMS. *Depress Anxiety*; 12:157-165, 2000.
- Levy N, Janicak PG, Martis B, et al: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) after ECT: A case report. *Psychline*; 3:31-33, 2000.
- Li X, Nahas Z, Lomarev M, Denslow S, Shastri A, Bohning DE, George MS. Prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation does not change local diffusion: a magnetic resonance imaging study in patients with depression. *Cogn Behav Neurol*;16(2):128-35, 2003.
- Lisanby SH, Belmaker RH. Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depress Anxiety*;12(3):178-87, 2000.
- Lisanby SH, Datto CJ, Szuba MP: ECT and rTMS: Past, present, and future. *Depress Anxiety*, 12:115-117, 2000.
- Lisanby SH, Gutman D, Luber B, Schroeder C, Sackeim HA: Sham TMS: Intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry*, 49:460-463, 2001.
- Lisanby SH, Kinnunen LH, Crupain MJ. Applications of TMS to therapy in psychiatry. *J Clin Neurophysiol*;19(4):344-60, 2002.
- Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, Devanand DP, Sackeim HA: The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Arch Gen Psychiatry*; 57:581-590, 2000.
- Lisanby SH, Morales O, Payne N, Kwon E, Fitzsimons L, Luber B, Nobler MS, Sackeim HA. Mechanisms and the current state of deep brain stimulation in neuropsychiatry. *CNS Spectr*.;8(7):529-36, 2003.
- Lisanby SH, Pascual-Leone A, Sampson SM, Boylan LS, Burt T, Sackeim HA: Augmentation of sertraline antidepressant treatment with transcranial magnetic stimulation. *Biol Psychiatry*; 49, 81S, 2001.
- Lisanby SH, Schlaepfer TE, Fisch HU, Sackeim HA: Magnetic seizure therapy of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 58:303-305, 2001.
- Little JT, Kimbrell TA, Wassermann EM et al: Cognitive effects of 1 and 20 hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: Preliminary report. *Neuropsychol Behav Neurol*; 13:119-124, 2000.
- Loo C, et al: Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biological Psychiatry*;49 (April 1):615-623, 2001.
- Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC, Sachdev PS: Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med*; 33(1):33-40, 2003.
- Maeda F; Keenan JP; Pascual-Leone A Interhemispheric asymmetry of motor cortical excitability in major depression as measured by transcranial magnetic stimulation. *Br J Psychiatry*;177:169-73, 2000.
- Manes F, Jorge R, Morcuende M, Yamada T, Paradiso S, Robinson RG: A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. *Int Psychogeriatr* 13(2):225-31, 2001.
- Mark Hallett. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, Volume 406 Number 6792 Page 147 - 150, 2000.
- Martis B, Carson V, Sharma RP, Martin E, Janicak PG, Verma M, Chase C: Cognitive effects of rTMS in depressed patients. *Young Investigator New Research Abstracts of the American Psychiatric Association Annual Meeting Chicago*, NR # 81:77, 2000.
- Martis B, Janicak PG: Transcranial magnetic stimulation and psychopharmacotherapy for major depression: Therapeutic possibilities. *Int Drug Therapy Newsletter*, 35:1-11, 2000.

- Mayberg HS: Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. [review] [135 refs]. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci*; 9:471–481, 1997.
- McDonald WM, Greenberg BD. Electroconvulsive therapy in the treatment of neuropsychiatric conditions and transcranial magnetic stimulation as a pathophysiological probe in neuropsychiatry. *Depress Anxiety*;12(3):135-43, 2000.
- McNamara B, Ray JL, Arthurs OJ, Boniface S. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med*;31(7):1141-6, 2001.
- Menkes DL, Bodnar P, Ballesteros RA, Swenson MR: Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF r-TMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 67:113-115, 1999.
- Menkes DL; Gruenthal M. Slow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*;41(2):240-2, 2000.
- Michael N, Gosling M, Reutemann M, Kersting A, Heindel W, Arolt V, Pfeleiderer B. Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. *Eur J Neurosci*;17(11):2462-8, 2003.
- Moore, B. J. Transcranial magnetic stimulation: asymmetrical excitability and depression *The British Journal of Psychiatry*; 177: 468, 2000.
- Mosimann UP, Rihs TA, Engeler J, Fisch HU, Schlaepfer TE: Mood effects of repetitive transcranial stimulation (rTMS) of left prefrontal cortex in healthy volunteers. *Psychiatry Research*; 94:251-256, 2000.
- Nahas Z, Kozel A, Li X, Anderson B, George MS: Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipol Disord*; 5(1):40-7. February 2003.
- Nahas Z, Teneback CC, Kozel A, Speer AM, DeBrux C, Molloy M, Stallings L, Spicer KM, Arana G, Bohning DE, Risch SC, George MS. Brain effects of TMS delivered over prefrontal cortex in depressed adults: role of stimulation frequency and coil-cortex distance. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. Fall;13(4):459-70, 2001.
- Nahas Z; Bohning DE; Molloy MA; Oustz JA; Risch SC; George MS. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. *J Clin Psychiatry*; 60(1):50-2, Jan 1999.
- O'Connor M, Brenninkmeyer C, Morgan A, Bloomingdale K, Thall M, Vasile R, Leone AP. Relative effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy on mood and memory: a neurocognitive risk-benefit analysis. *Cogn Behav Neurol*;16(2):118-27, Jun 2003.
- Ornah T, Schreiber, Grunhaus L: Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: A report of two cases. *Biol Psychiatry*; 49:468–470, 2001.
- P. Zwanzger ; T.C. Baghai ; F. Padberg et al. The combined dexamethasone-CRH test before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression *Psychoneuroendocrinology*; Volume: 28 Number: 3 Page: 376 – 385, 2003.
- Padberg F, et al: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Research*;88:163–171, 1999.
- Padberg F, Zwanzger P, Keck M, Kathmann N, Mikhael P, Ella R, Rupprecht P, Thoma H, Hampel H, Toschi N, Moeller HJ: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology*; 27(4):638-45, 2002.
- Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, Hampel H, Moller HJ: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res*; 88(3):163-71, 1999.
- Pascual-Leone A, Alonso M, et al. Lasting beneficial effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation on slowness in Parkinson's disease. *Neurology*;45:550P,A315, 1995.
- Pascual-Leone A, Catalá MD, Pascual-Leone AP: Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology*; 46:499-602, 1996.
- Pascual-Leone A, Cohen LG, Hallett M. Demonstration of cortical plasticity in humans with non-invasive transcranial stimulation. *TINS*;15:13-14, 1992.
- Pascual-Leone A, Grafman J, Cohen LG, Roth BJ, Hallett M: Transcranial magnetic stimulation: a new tool for the study of higher cognitive functions in humans, in *Handbook of Neurophysiology*, vol 2. Edited by Grafman J, Boller F., Amsterdam, Elsevier, pp 267-290, 1997.
- Pascual-Leone A, Houser C, Reese K, Shotland L, Grafman J, Sato S, Valls-Solé J, Brasil-Neto J, Wassermann EM, Cohen L, Hallett M. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*;89:120-130, 1993.
- Pascual-Leone A, Pujol J, Valls-Sole J Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor cortex activity during a rate controlled motor task as measured by functional magnetic resonance imaging. *Neurology*; 48:A106, 1997.
- Pascual-Leone A, Rubio B, Pallard OF, Catalá MD: Beneficial effects of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*; 348:233-8, 1996.
- Pascual-Leone A, Tarazona F, Keenan J, Tormos JM, Hamilton R, Catala MD. Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity *Neuropsychologia*. Feb;37(2):207-17, 1999.
- Pascual-Leone A, Valls-Solé J Akinesia in Parkinson's disease Part 1: Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology*;44:884-891, 1994.
- Pascual-Leone A, Valls-Solé J, et al. Akinesia in Parkinson's disease. II Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology*;44:892-898, 1994.
- Pascual-Leone A, Valls-Solé J, et al. Resetting of essential tremor and postural tremor in Parkinson's Disease with transcranial magnetic stimulation. *Muscle & Nerve*;17:800-807, 1994.
- Pascual-Leone A, Valls-Solé J, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*;117:847-858, 1991.
- Pascual-Leone A, Wassermann EM. Repetitive transcranial magnetic stimulation: applications and safety considerations. In: Nilson J. Panizza M. Graandori F. eds. *Advances in magnetic stimulation: mathematical modeling and clinical applications*. Advances in occupational medicine and rehabilitation. Pavia. Italy: Fondazione Salvatore Maugeri Edizioni, 1996.
- Post A, Keck ME. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatr Res*.;35(4):193-215, Jul-Aug 2001.

- Post R, Kimbrell T, Frye M, et al: Implications for kindling and quenching for the possible frequency dependence of rTMS. *CNS Spectrum*, 2:54–60, 1997.
- Post RM; Kimbrell TA; McCann UD; Dunn RT; Osuch EA; Speer AM; Weiss SR Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: present status and future potential. *J ECT* ;15(1):39-59, 1999.
- Pridmore S, Belmaker R. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of psychiatric disorders. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53, 541-548, 1999.
- Pridmore S, Bruno R, Turnier-Shea Y, Reid P, Rybak M. Comparison of unlimited numbers of rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT treatment sessions in major depressive episode. *Int J Neuropsychopharmacol*; 3(2):129-134, Jun 2000.
- Pridmore S, Fernandes JA, Nahas Z, Liberatos C, George MS: Motor threshold in transcranial magnetic stimulation — a comparison of a neurophysiological method and a visualization of movement method. *J ECT*; 14:25–27, 1998.
- Pridmore S, Rybak M, Turnier-Shea Y, Reid P, Bruno R, Couper D: A naturalistic study of response in melancholia to transcranial magnetic stimulation (TMS). *German Journal of Psychiatry*; 2:13-21, 1999.
- Pridmore S. Rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and normalisation of the dexamethasone suppression test (DST). *Psychiatry and Clinical Neuroscience*; 53, 33-37, 1999.
- Pridmore S: Rapid transcranial magnetic stimulation and normalization of the dexamethasone suppression test. *Psychiatry Clin Neurosci*; 53(1):33-7, 1999.
- Pridmore S: Substitution of rapid transcranial magnetic stimulation treatments for electroconvulsive therapy treatments in a course of electroconvulsive therapy. *Depress Anxiety*; 12:118–123, 2000.
- Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, et al: Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry*; 153:985–992, 1996.
- Reid P, Pridmore S. DST reversal in rTMS treated depression. *Australian and New Zealand journal of Psychiatry*; 33, 274-277, 1999.
- Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al: Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: A multicenter study. *Biol Psychiatry*, 47:276–286, 2000.
- Sackeim HA: Repetitive TMS: What are the next steps? *Biol Psychiatry*; 48:959–961, 2000.
- Sakkas et al. Induction of mania by rTMS: report of two cases. *Eur Psychiatry*;18(4):196-8, Jun 2003.
- Saltuari L, et al: Impaired driving fitness after electrical or magnetic cortical stimulation. *Lancet*;336:563, 1990.
- Schlaepfer TE, Kosel M, Nemeroff CB. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of affective disorders. *Neuropsychopharmacology*;28(2):201-5, Feb 2003.
- Shajahan PM, Glabus MF, Steele JD, Doris AB, Anderson K, Jenkins JA, Gooding PA, Ebmeir KP: Left dorso-lateral repetitive transcranial magnetic stimulation affects cortical excitability and functional connectivity, but does not impair cognition in major depression. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*; 26:945-954, 2002.
- Shaldivin A, Kaptan A, Belmaker RH, Einat H, Grisaru N. Transcranial magnetic stimulation in an amphetamine hyperactivity model of mania. *Bipolar Disord*;3(1):30-4, Feb 2001.
- Stikhina NI, Lyskov EB, Lomarev MP, Aleksanian ZA, Mikhailov VO, Medvedev SV: Transcranial magnetic stimulation in neurotic depression. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*; 99(10):26-9. Russian, 1999.
- Sturm R, Wells KB: How can care for depression become more cost-effective? *JAMA*; 273:51–58, 1995.
- Szuba MP, O'Reardon JP, Evans DL: Physiological effects of electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in major depression. *Depress Anxiety*; 12:170–177, 2000.
- Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Stallings LE, Spicer KM, Risch SC, George MS: Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 11(4):426-35, 1999.
- Terman JS, Terman M, Lo ES, Cooper TB: Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry*, 48:60–75, 2001.
- Thase ME: How should efficacy be evaluated in randomized clinical trials of treatments for depression? *J Clin Psychiatry*, 60:23–32, 1999.
- Triggs W, McCoy K, Greer R, Rossi F, Bowers D, Kortenkamp S, Nadeau S, Heilan K, Goodman W. Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biological Psychiatry*, 45, 1440-1446, 1999.
- Verinder Sharma ET AL. An MRI study of subgenual prefrontal cortex in patients with familial and non-familial bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders* Volume 77, Issue 2, Pages 167-171, November 2003.
- Wassermann EM: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: Report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108:1–16, 1998.
- Y. Bersudsky, J. Applebaum, Y. Yaroslavsky, N. Grisaru, RH Belmaker Right Prefrontal TMS vs Sham TMS in Mania: A Controlled Follow-up Study THIRD INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIPOLAR DISORDER 2000
- Yaroslavsky Y, Grisaru N, Chudakov B, Belmaker RH Is TMS therapeutic in mania as well as in depression? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*;51:299-303, 1999.
- Yvonne Turnier-Shea, Marzena Rybak, Phil Reid, Saxby Pridmore Update on psychotropic medication used concurrently with transcranial magnetic stimulation *German J Psychiatry*; 2: 46-59, 1999.
- Ziad Nahas, Monica A Molloy, Patrick L Hughes, Nicholas C Oliver, George W Arana, S Craig Risch and Mark S George Repetitive transcranial magnetic stimulation: perspectives for application in the treatment of bipolar and unipolar disorders. *Bipolar Disorders* Volume 1 Issue 2 Page 73 - December 1999
- Zyss T; Gorka Z; Kowalska M; Vetulani J Preliminary comparison of behavioral and biochemical effects of chronic transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive shock in the rat. *Biol Psychiatry*, Nov 15;42(10):920-4, 1997.