

# O retorno da estimulação cerebral na terapêutica dos transtornos neuropsiquiátricos: o papel da estimulação magnética transcraniana na prática clínica

The Answer of the Transcranial Magnetic Stimulation in the Brain Disorders:  
Transcranial Magnetic Stimulation in the Clinical Practice

FELIPE FREGNI<sup>1</sup>  
MARCO ANTONIO MARCOLIN<sup>2</sup>

---

## Resumo

Estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma nova técnica capaz de estimular o cérebro humano com algumas vantagens sobre as já existentes. A EMT é indolor, não-invasiva, simples de ser aplicada e, mais importante, é considerada de baixo risco para pesquisas em seres humanos. Essa nova ferramenta tem sido proposta para ser usada como tratamento de diversas doenças neurológicas e psiquiátricas. A EMT pode atuar modulando a excitabilidade cortical no cérebro humano. Portanto, essa técnica pode ser usada no tratamento de patologias cerebrais que cursem com alterações de excitabilidade cortical, como epilepsia, acidente vascular cerebral, distonia, doença de Parkinson, depressão e esquizofrenia. Alguns desses transtornos têm sido extensivamente estudados, tal como a depressão, porém os resultados ainda não permitem a aplicação desse método na prática clínica. Entretanto, no futuro, a EMT pode se tornar uma poderosa ferramenta na terapêutica em neuropsiquiatria. O objetivo do autor nesta revisão foi de apresentar os princípios básicos da EMT e discutir os resultados preliminares dos estudos publicados sobre o uso dessa técnica no tratamento das doenças psiquiátricas e neurológicas.

Palavras-chave: Estimulação magnética transcraniana, eletroconvulsoterapia, depressão, esquizofrenia, epilepsia, AVC, distonia e doença de Parkinson.

---

## Abstract

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a new technique capable of stimulating the brain with some advantages over existing ones. TMS is painless, non-invasive, simple to apply and, more importantly, it is considered of low

---

Recebido: 12/09/2004 - Aceito: 01/10/2004

1 Médico neurologista e doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pós-doutorando do Centro de Estimulação Cerebral Não-Invasiva da Harvard Medical School.

2 Doutor pela Universidade de Illinois, em Chicago. Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Felipe Fregni, 330, Brookline Ave – KS 452 – Boston, MA – 02215 – USA. Telefone: +1 (617) 667-5272. Fax: +1 (617) 975-5322. E-mail: ffregni@bidmc.harvard.edu

risk for research in human. This new tool has been proposed to be used in several neurologic and psychiatric diseases. The mechanism of TMS action might be based on the modulation of cortical brain excitability. Therefore, brain disorders with cortical excitability dysfunction such as epilepsy, stroke, dystonia, Parkinson disease, depression and schizophrenia may be benefited from this method. Some of these disorders have been extensively studied during the last decade – such as depression – but the results to date are still not strong enough to prove the real clinical benefit of this technique. TMS is still experimental and more work is needed, but in the future, TMS may become a major therapeutic tool in neuropsychiatry. The objective of the authors in this article is to review the basic principles of TMS and discuss the results of published studies about the clinical applications of TMS.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation, electroconvulsive therapy, depression, schizophrenia, epilepsy, stroke dystonia, Parkinson's disease.

## Introdução

A estimulação cerebral através de corrente elétrica tem sido usada desde o início da era cristã. Registros históricos relatam a utilização dessa terapia desde o ano 46 a.C. Scribonius Largus descreve a melhora do quadro clínico de cefaléia após a indução de uma corrente elétrica de alta intensidade no escalpe usando-se um peixe elétrico. Os estudos de Galvani, no final do século XVIII, deram um novo impulso à terapia elétrica nos distúrbios cerebrais. Finalmente, a introdução da eletroconvulsoterapia (ECT) no final da primeira metade do século XX marcou definitivamente a posição da terapia elétrica no arsenal terapêutico psiquiátrico. Entretanto, a introdução dos antidepressivos no começo da segunda metade do século XX colocou a ECT e, conseqüentemente, as outras terapias de estimulação cerebral em um segundo plano. A razão dessa mudança não foi devida à eficácia da técnica e sim devida à facilidade do uso dos antidepressivos.

A estimulação magnética transcraniana (EMT) trouxe uma nova mudança para esse cenário, pois, pela primeira vez, conseguiu oferecer uma estimulação elétrica cerebral não-invasiva de modo indolor e com um perfil benigno de efeitos colaterais. Adicionalmente, este método apresenta uma característica que as outras terapias elétricas falharam em demonstrar: ação focal no córtex cerebral. Portanto, logo após a publicação dos primeiros estudos demonstrando o papel da EMT repetitiva (EMTr) na modulação da atividade cerebral, houve um grande interesse no uso dessa técnica no tratamento de distúrbios psiquiátricos e neurológicos. Simultaneamente, o aumento do entendimento da fisiopatologia dos distúrbios psiquiátricos e neurológicos através das novas técnicas de neuroimagem ajudou a programar e dirigir melhor o tratamento com EMT.

Os estudos de aplicação clínica da EMT ainda são tímidos e dependem de grupos esporádicos de pesquisas independentes, geralmente financiados por

órgãos governamentais de pesquisa. A falta de suporte econômico, comparado com as pesquisas clínicas de medicação antidepressiva, tem influenciado na lentidão do desenvolvimento dessa técnica. Entretanto, apesar de ser uma técnica recente, com menos de 20 anos, a pesquisa do seu uso na prática clínica tem mostrado resultados promissores.

## Princípios básicos da EMTr que favorecem o seu uso clínico

A EMTr é baseada no princípio de indução eletromagnética, descoberto por Michael Faraday em 1838. Uma bobina pequena que recebe uma corrente elétrica alternada extremamente potente é colocada sobre o crânio humano na região do córtex cerebral (Pascual-Leone, 2002). A mudança constante da orientação da corrente elétrica dentro da bobina é capaz de gerar um campo magnético que atravessa alguns materiais relativamente isolantes como a pele e os ossos (com uma atenuação praticamente inexistente). Esse campo magnético gera uma corrente elétrica dentro do crânio, restrita a pequenas áreas dependendo da geometria e forma da bobina (Hallett, 2000). A corrente induzida pode despolarizar neurônios que estão em uma orientação apropriada ao campo magnético e, conseqüentemente, gerar potenciais de ação (Pascual-Leone, 2002).

Nos últimos 15 anos, o termo “estimulação magnética transcraniana” (ou no inglês, *transcranial magnetic stimulation*) tem sido usado correntemente, apesar de não ser totalmente apropriado. Primeiramente, o termo “estimulação” não é adequado. Apesar de os neurônios poderem ser despolarizados transcranialmente pela bobina de EMT colocada no escalpe, os efeitos da EMT são devidos a uma interferência na atividade cerebral ao invés de uma real estimulação. Segundo, o campo magnético não é o responsável direto pelos efeitos observados. Esse campo induz uma corrente elétrica no cérebro que é

responsável pelos efeitos biológicos. Portanto, a estimulação magnética transcraniana deveria ser chamada de uma “interferência elétrica transcraniana” aplicada sem o uso de eletrodos e através de um campo magnético.

Quando a EMTr é aplicada sobre o córtex motor, uma corrente elétrica é induzida nessa região, produzindo uma resposta muscular no membro contralateral. Analogamente, quando a EMT é aplicada sobre outras regiões do córtex cerebral, os resultados irão depender da função da área escolhida, logo, efeitos cognitivos e emocionais são possíveis (Pascual-Leone *et al.*, 1999; Pascual-Leone *et al.*, 1996; Pascual-Leone *et al.*, 1998).

Existem dois tipos de EMT: a de pulso único e a repetitiva (EMTr) (*repetitive transcranial magnetic stimulation - rTMS*). A EMT de pulso único foi a primeira a ser desenvolvida. Nesse caso, em cada aplicação, uma corrente única é levada ao córtex. Na EMTr, os pulsos são aplicados com uma frequência constante que pode variar entre 0,1 Hz e 60 Hz (Fregni e Pascual-Leone, 2001). Com a EMTr, os pulsos repetidos têm algumas vantagens em relação aos pulsos únicos. Os neurônios que são estimulados por essa técnica repetitiva apresentam descargas frequentes, gerando, subsequentemente, um aumento no tempo de refratariedade desses neurônios. Tal efeito pode gerar uma mudança na atividade cortical cerebral da área estimulada por um período prolongado e, portanto, ocasionar efeitos comportamentais (Pascual-Leone *et al.*, 1999; Pascual-Leone *et al.*, 1992).

Geralmente, a frequência da EMTr varia entre um estímulo por segundo (1 Hz ou menos) até 20 ou mais estímulos por segundo (20 Hz ou mais). Quanto maior a frequência e intensidade de estimulação, maior será a interferência na função cortical durante o período de estimulação. Porém, seguindo esses efeitos imediatos, as séries de EMTr podem induzir uma modulação na excitabilidade cortical. Essa modulação pode variar entre a inibição e facilitação da atividade cerebral, dependendo da frequência e dos parâmetros de EMTr utilizados (Maeda *et al.*, 2000b; Pascual-Leone *et al.*, 1998; Rossini *et al.*, 1994). Baixas frequências de EMTr (como 1 Hz ou menos) aplicadas ao córtex motor, por exemplo, causam uma supressão da excitabilidade cortical motora (Chen *et al.*, 1997). Uma estimulação de 20 Hz (alta frequência), por outro lado, pode levar a um aumento temporário na excitabilidade cortical (Gangitano *et al.*, 2002; Maeda *et al.*, 2000a).

A modulação em longo prazo da atividade cortical pela EMTr pode ser verificada clinicamente em estudos que avaliam as respostas comportamentais após a aplicação de EMTr. Estudos mostraram que a EMTr pode modular temporariamente áreas corticais envolvidas com a formação de imagens mentais após a estimulação da área visual (área de Brodmann 17)

(Kosslyn *et al.*, 1999), com a atenção ipsilateral após a estimulação de áreas parietais (Hilgetag *et al.*, 2001) e com a atividade motora ritmada após a estimulação do cerebelo (Theoret *et al.*, 2001).

Ainda não existem explicações convincentes para justificar a inibição da atividade cortical com frequências baixas, como 1 Hz, ou a estimulação com frequências altas, como 20 Hz. Alguns mecanismos, como a potencialização em longo prazo (*long-term potentiation*) (Gustafsson e Wigstrom, 1988), indução gênica (Ji *et al.*, 1998) e modulação de neurotransmissores (Ben-Shachar *et al.*, 1997) têm sido sugeridos. Keck *et al.* (2002) estudaram os efeitos agudos da EMTr de rápida frequência (20 Hz) em ratos Wistar. Esses animais foram sacrificados logo após o tratamento com EMTr. Imediatamente após serem sacrificados, os cérebros desses animais foram analisados em relação à concentração de dopamina e seus metabólitos. Os autores encontraram um aumento da concentração de dopamina extracelular na região do hipocampo, núcleo *acumbens* e *striatum* (Keck *et al.*, 2002). Hausmann *et al.* (2000) realizaram estudo que mostrou aumento da indução de atividade gênica após aplicação de EMTr. Os autores aplicaram EMTr de alta frequência por 14 dias em ratos. Em seguida, o fator de transcrição *c-fos* foi analisado no cérebro desses animais. Os autores observaram um aumento da concentração de *c-fos* após 14 dias de uso de EMTr (Hausmann *et al.*, 2000).

Entretanto, esses estudos podem mostrar apenas a consequência da estimulação magnética transcraniana – indução de mecanismos como potenciação ou depressão em longo prazo e indução gênica. A questão da relação dos efeitos da EMTr com a frequência aplicada – i.e., frequência baixa (até 1 Hz) relacionada a inibição e alta (maior que 1 Hz) relacionada a estimulação da área cortical – ainda não foi respondida. A questão não é simples e ainda não existem meios experimentais adequados que possam respondê-la. Um fato importante que pode estar relacionado com os mecanismos de ação desse método é a frequência da atividade cerebral. Frequências definidas como baixas na EMTr – até 1 Hz – são também frequências baixas de atividade cerebral e observadas nos estados de sono profundo (frequência *delta*), enquanto que frequências altas (10 ou 20 Hz) da EMTr se assemelham a frequências que caracterizam a atividade cerebral na vigília (frequência *theta*). Poderia, então, a EMTr ditar um novo ritmo de atividade cerebral, funcionando como um marca-passo cerebral temporário e, consequentemente, induzindo efeitos secundários sinápticos e elétricos? Estudos abordando esta questão ajudarão a elucidar o paradigma dos mecanismos de ação desse método.

Um aspecto importante é a duração dos efeitos da EMTr. Os estudos mostram que a duração dos

efeitos tem uma relação direta com o tempo de tratamento com EMTr. Enquanto que uma sessão de EMTr modula a atividade cortical por minutos (Romero *et al.*, 2002), sessões repetidas de EMTr podem ter um efeito prolongado de meses (Dannon *et al.*, 2002). Várias sessões de EMTr são necessárias para anular-se o efeito compensatório (*feedback*) do tecido cerebral.

Outro ponto importante é que a EMTr tem um efeito mais pronunciado sobre a atividade cerebral de pacientes com distúrbios neurológicos ou psiquiátricos do que em sujeitos normais. Uma possível explicação para esse fato seria que o cérebro doente teria um poder de compensação menor para retornar à atividade basal – pré-EMTr – do que o cérebro sadio. Alternativamente, a modulação da atividade em um cérebro patológico poderia restituir a atividade cerebral normal, portanto, mais resistente a possíveis efeitos compensatórios do tecido nervoso.

A modulação na excitabilidade cortical pode ser a responsável pelos efeitos terapêuticos dessa técnica. Resultados preliminares têm mostrado benefícios clínicos na aplicação terapêutica de EMTr. Porém, para se estabelecer uma indicação clínica segura, estudos bem controlados, randomizados e com um número suficiente de pacientes ainda são necessários.

## Uso da EMTr na prática clínica neurológica

Não existem ainda tratamentos satisfatórios para a maior parte das doenças neurológicas. Após uma lesão estrutural do cérebro, como, por exemplo, após um acidente vascular cerebral (AVC) ou doença de Parkinson (DP), a função da área acometida é permanentemente afetada e pouco pode ser feito para readquirir a habilidade que foi perdida. Entretanto, uma lesão focal ocasiona distúrbios em outras áreas distantes e não diretamente afetadas pela doença. Essa disfunção da atividade normal em áreas distantes da lesão cerebral pode causar um comprometimento clínico de magnitude maior do que o originalmente causado pela lesão original. Um método capaz de regular essa disfunção que ocorre em áreas sadias do córtex cerebral após uma lesão neurológica poderia ter um impacto positivo na qualidade de vida desses pacientes. Os medicamentos capazes de interferir com a atividade cerebral o fazem de uma maneira difusa. A EMTr, entretanto, é um tratamento não-invasivo capaz de modular a atividade cortical em uma área focal. Portanto, esse tratamento é capaz de corrigir os mecanismos de adaptação patológicos que se seguem após lesões cerebrais. Adicionalmente, o tratamento de doenças neurológicas que são causadas principalmente por uma disfunção da excitabilidade cortical, como a distonia de tarefa específica (cãibra de escrivão), tiques e epilepsia, podem, em teoria, também se beneficiar desse novo método.

## Distonia e Gilles de la Tourette

A distonia é uma patologia que cursa com um aumento do tônus muscular, dificultando movimentos e podendo cursar com alterações funcionais e estruturais musculares. Os mecanismos dessa doença ainda são incertos. Os estudos mostram que o córtex motor desses pacientes apresenta uma hiperexcitabilidade cortical. Portanto, um tratamento que pudesse diminuir a excitabilidade cortical na área motora poderia ter um efeito positivo no quadro clínico desses pacientes. De fato, estudo realizado por Siebner *et al.* (1999) mostrou que pacientes com cãibra de escrivão obtiveram uma melhora temporária na escrita após o tratamento com EMTr de baixa frequência. Estes pacientes receberam EMTr com frequência de 1 Hz sobre o córtex motor (Siebner *et al.*, 1999). Além dos resultados clínicos positivos, os autores observaram uma diminuição da excitabilidade cortical na área motora, demonstrando os efeitos fisiológicos da EMT.

Seguindo a mesma linha, Ziemann, Paulus e Rothenberger (1997) mostraram que pacientes com síndrome de Gilles de la Tourette têm uma excitabilidade cortical aumentada. Nessa investigação, 20 pacientes com Tourette e 21 controles saudáveis foram estudados. Os autores, usando a EMT, mediram a excitabilidade cortical através da inibição e facilitação intracortical, limiar motor e período silente. Apesar desse estudo não mostrar uma melhora do quadro clínico de tiques, o estudo forneceu evidências de que a EMTr pode ser um método útil para modular a atividade cerebral cortical aumentada nesses pacientes (Ziemann *et al.*, 1997).

## Epilepsia

A epilepsia é um outro exemplo no qual a EMTr pode modular a excitabilidade cortical anormalmente elevada. A EMTr apresenta uma vantagem em relação às medicações antiepilépticas: ela apresenta uma ação focal, não interferindo, portanto, com a atividade de outras áreas corticais não afetadas pela epilepsia. Entretanto, a aplicação de EMTr em pacientes com epilepsia restringe-se a pacientes que apresentam lesões corticais e superficiais. Em um estudo aberto, nosso grupo aplicou EMTr de baixa frequência (0,5 Hz) em oito pacientes com epilepsia parcial refratária devido a malformação do desenvolvimento cortical. Nós observamos uma melhora clínica, com uma diminuição do número de crises epiléticas e uma melhora nos resultados do eletroencefalograma, com uma diminuição no número de descargas epileptiformes. Esses pacientes não eram candidatos a tratamento cirúrgico (Fregni *et al.*, 2004b). Dois outros estudos com metodologia semelhante reportaram uma melhora clínica significativa nos pacientes com displasia cortical (Daniele *et al.*, 2003; Menkes *et al.*, 1999). Posteriormente, Brasil-Neto *et al.* (2004) mostraram um efeito antiepiléptico da aplicação de EMTr a 0,3 Hz

com bobina circular sobre o vértex em um paciente com displasia cortical (Brasil-Neto *et al.*, 2004). Estudo controlado e randomizado reportou, entretanto, resultados opostos a esses estudos. Nessa investigação, EMTr administrada a 1 Hz resultou em apenas uma tendência à diminuição do número de crises dos pacientes que receberam tratamento ativo em comparação com o placebo. Essa diferença, porém, não foi estatisticamente significativa (Theodore *et al.*, 2002). As diferenças encontradas entre esses estudos podem ser devidas à população e parâmetros de estimulação estudados. Pacientes com foco epileptogênico localizado na superfície cortical podem ter uma melhor resposta à EMTr em relação a pacientes com outros tipos de lesão devido às características de ação da EMTr. Adicionalmente, frequência de 0,5 Hz pode ter sido mais efetiva do que 1 Hz no efeito inibitório do foco epiléptico.

### AVCi

A EMTr pode ajudar no processo de reabilitação de pacientes com acidente vascular cerebral (AVC). A modulação da atividade cerebral com a EMT pode suprimir a plasticidade cortical anormal e mal adaptativa que ocorre após o AVC. Essa supressão pode promover a plasticidade cortical favorável aos processos de reabilitação. Exemplo dessa potencial modulação favorável da EMTr em pacientes com AVCi (acidente vascular cerebral isquêmico) foi demonstrada por Oliveri *et al.* (2001). Esses autores aplicaram EMTr de baixa frequência (1 Hz) no lobo parietal saudável de pacientes com negligência devido à lesão isquêmica do lobo parietal. A inibição com EMTr de baixa frequência (1 Hz) da região parietal saudável mostrou uma diminuição da heminegligência nesses pacientes. A negligência espacial após um AVCi parietal não é resultado único da lesão isquêmica, ela também é causada pela hiperatividade no lobo parietal saudável. Portanto, a EMTr inibitória no hemisfério saudável trouxe os benefícios clínicos observados (Oliveri *et al.*, 2001).

Martin *et al.* (Martin *et al.*, 2004) mostraram que pacientes com afasia de Broca após um AVC isquêmico na área frontal esquerda podem melhorar a nomeação após EMTr de baixa frequência na área de Brodmann 45 à direita (contralateral à lesão). Essa área tem uma atividade aumentada em pacientes que apresentam uma afasia refratária após AVCi.

Seguindo a mesma linha de raciocínio, pacientes com AVC localizado no córtex motor podem se beneficiar do tratamento com EMTr aplicada sobre o córtex motor sadio (contralateral à lesão). Nosso grupo realizou estudo (não publicado) que mostrou um potencial efeito benéfico da EMTr no tratamento de pacientes com AVC. Nesse estudo, EMTr de baixa frequência (0,5 Hz) foi aplicada na área motora saudável desses pacientes. Tal aplicação resultou em uma melhora motora no membro parético. Os meca-

nismos envolvidos nessa melhora devem estar baseados na diminuição da inibição transcalosa do hemisfério saudável em direção ao hemisfério afetado. O AVC ainda é uma das principais causas de morte e morbidade na população idosa. Ainda não existem tratamentos satisfatórios para as seqüelas dessa doença, portanto, a EMTr pode ser uma potencial ferramenta no tratamento desses doentes.

### Doença de Parkinson

Vários estudos têm sido realizados na tentativa de aplicar-se a EMTr no tratamento dos sintomas motores nos pacientes com DP. Esses estudos têm apresentado resultados positivos, porém com efeitos de curta duração, não justificando, até o presente momento, uma indicação clínica. Entretanto, a EMTr pode ser útil para tratar os sintomas afetivos dos pacientes com DP. Recentemente, dois estudos mostraram o potencial uso da EMTr no tratamento da depressão dos pacientes com DP (Dragasevic *et al.*, 2002; Fregni *et al.*, 2004a).

A possível melhora dos sintomas motores na doença de Parkinson após a aplicação de EMTr poderia estar ligada a alguns mecanismos. Estudos em animais (Keck *et al.*, 2002) e indivíduos saudáveis (Strafella *et al.*, 2001) usando tomografia por emissão de pósitrons (PET) mostraram que a EMTr focal aplicada no córtex frontal pode induzir liberação de dopamina no *striatum*. Porém, a relação desses achados com possíveis benefícios clínicos ainda é incerta. Um mecanismo alternativo seria que a estimulação do córtex motor poderia aumentar a excitabilidade cortical e compensar os efeitos inibitórios da via gânglio-talamocortical nos pacientes com DP.

Alguns autores aplicaram a EMTr nesse grupo de pacientes com resultados variados. Pascual-Leone *et al.* (1994) realizaram o primeiro estudo com EMTr em pacientes com DP. Os autores reportaram uma melhora do tempo de reação motora (melhora da acinesia) em pacientes com DP após aplicação de EMTr com frequência de 5 Hz no córtex motor (direito e esquerdo) (Pascual-Leone *et al.*, 1994a; Pascual-Leone *et al.*, 1994b). Entretanto, Ghabra *et al.* (1999), em estudo com maior número de pacientes e mesma metodologia, falharam em replicar tais resultados (Ghabra *et al.*, 1999). Posteriormente, Siebner *et al.* (2000) estudaram os efeitos da aplicação de EMTr com frequência de 5 Hz e com intensidade de 90% do limiar motor sobre a área motora primária da mão (M1) em pacientes com DP. Os autores encontraram uma melhora de até 30% na parte motora da escala de UPDRS (*Unified Parkinson Disease Rating Scale* – escala unificada da avaliação da doença de Parkinson) após uma hora do final da estimulação ativa em comparação com a estimulação placebo (Siebner *et al.*, 2000).

Os parâmetros de estimulação e o alvo cortical são fatores críticos para um possível efeito da EMTr

na DP. Três estudos aplicando EMTr no córtex frontal de pacientes com DP encontraram resultados positivos. Dragasevic *et al.* (2002) encontraram um efeito benéfico da EMTr de baixa frequência nos sintomas motores em pacientes com DP. Porém, esse estudo foi um aberto com apenas dez pacientes. Nessa investigação, os escores da escala de UPDRS diminuíram 18% após dez dias de EMTr a 0,5 Hz aplicada no córtex pré-frontal. Dois estudos realizados no Japão por Ikeguchi *et al.* (2003) e Shimamoto *et al.* (2001) também reportaram uma melhora dos sintomas motores da DP após a aplicação de EMTr a 0,2 Hz (Ikeguchi *et al.*, 2003; Shimamoto *et al.*, 2001).

Recentemente, entretanto, estudo randomizado com grande número de pacientes não mostrou benefícios da EMTr nos sintomas motores da DP. O Grupo de Estudo da Eficácia da EMTr na Doença de Parkinson (*Effectiveness of rTMS in Parkinson's Disease Study Group*) randomizou 85 pacientes em três grupos que receberam, respectivamente, EMTr no córtex motor, occipital (controle ativo) e estimulação placebo. EMTr de baixa frequência (0,2 Hz) foi aplicada a uma intensidade de 110% do limiar motor dos pacientes com uma bobina circular. Os pacientes receberam oito sessões semanais de EMTr. Os escores da escala unificada de avaliação da doença de Parkinson (UPDRS) apresentaram uma discreta melhora, porém na mesma proporção nos três grupos. Os autores concluíram que a EMTr não é melhor que placebo para o tratamento dos sintomas motores na doença de Parkinson (Okabe *et al.*, 2003).

A estimulação magnética transcraniana repetitiva pode, portanto, trazer benefícios para os pacientes com DP com resposta não satisfatória à medicação. Entretanto, os resultados até o momento são conflitantes e não fornecem uma resposta clara. Estudos com maior número de pacientes, realizados com metodologia adequada, controlados e randomizados, são essenciais para responder a essa questão.

## A EMTr na prática clínica psiquiátrica

Desde o começo do uso dessa técnica, a EMTr mostrou ser potencialmente atrativa para tratar os distúrbios psiquiátricos. Algumas razões chamaram a atenção dos pesquisadores para o uso dessa técnica: 1) Os estudos de neuroimagem têm mostrado que as patologias psiquiátricas cursam com alterações focais da função cerebral, como, por exemplo, a depressão pode resultar em uma hipoatividade frontal e a esquizofrenia em uma hiperatividade da região temporal; 2) Os efeitos positivos da eletroconvulsoterapia (ECT) demonstram que terapias elétricas no córtex cerebral podem ter um efeito terapêutico valioso; 3) Finalmente, a EMTr é uma terapia não-invasiva e indolor capaz de modificar a excitabilidade cortical, o funcionamento cerebral, portanto, de áreas focais do tecido cerebral. Assim, desde

o início do uso dessa técnica, os pesquisadores têm dedicado uma atenção especial aos potenciais efeitos terapêuticos de tal técnica em distúrbios psiquiátricos. Os primeiros estudos foram realizados na depressão maior. Posteriormente, estudos com pacientes esquizofrênicos foram publicados. Recentemente, tentativas de tratamento de outros distúrbios psiquiátricos têm sido realizadas englobando outros transtornos, tais como: mania, transtorno de estresse pós-traumático e transtorno obsessivo-compulsivo.

## Depressão

O potencial clínico da EMTr para o tratamento da depressão maior tem sido muito estudado. Diversas publicações têm mostrado benefícios clínicos do tratamento com EMTr em aproximadamente 40% dos pacientes com depressão maior refratários à medicação antidepressiva (Figiel *et al.*, 1998; Fitzgerald *et al.*, 2003; George *et al.*, 2000; Pascual-Leone *et al.*, 1996; Wassermann and Lisanby, 2001). Dois tipos de EMTr têm mostrado efeitos antidepressivos: a estimulação com frequência rápida no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e a estimulação com frequência baixa no córtex pré-frontal dorsolateral à direita. Existe, entretanto, controvérsia quanto aos efeitos antidepressivos da EMTr, pois alguns estudos mostram que a EMTr não tem efeito superior ao placebo no tratamento da depressão (Loo *et al.*, 1999; Padberg *et al.*, 1999). Novos estudos randomizados com número adequado de pacientes são necessários para determinar a real eficácia dessa técnica.

## Estudos em animais

Vários estudos em animais têm sido apresentados para mostrar os efeitos antidepressivos da EMTr. Para avaliação desses efeitos, os estudos utilizaram alguns testes que são classicamente utilizados para avaliar os efeitos antidepressivos das descargas eletroconvulsivas (DEC – *electroconvulsive shock* – ECS) em ratos. Esses estudos utilizaram, portanto, os seguintes testes: teste da apomorfina (*Apomorphine Induced Stereotypy*), teste do nado Porsolt (Porsolt *Swin test*), regulação dos receptores betaadrenérgicos (*B-down regulation*) e inibição de convulsão induzida por eletrochoque. Alguns autores encontraram alterações significativas nesses testes após ambas intervenções, isto é, aplicação de EMTr ou de DEC nesses animais (Fleischmann *et al.*, 1999; Fleischmann *et al.*, 1995; Fleischmann *et al.*, 1996; Zyss *et al.*, 2000). Foram encontradas também alterações significativas na concentração de dopamina, serotonina e receptores NMDA que são compatíveis com os efeitos antidepressivos no cérebro após uma sessão de EMTr em ratos (Ben-Shachar *et al.*, 1997; Kole *et al.*, 1999). Esses estudos mostram evidências fisiológicas convincentes de um possível efeito antidepressivo da EMTr.

## Estudos clínicos em humanos

Alguns estudos mostram o potencial dessa nova técnica. Pascual-Leone *et al.* (1996) realizaram um dos primeiros estudos randomizados com EMTr para o tratamento da depressão. Os autores estimularam diversas regiões e obtiveram melhores resultados após a estimulação do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, apesar da pequena duração dos efeitos. Conca *et al.* (1996) publicaram um estudo aberto com resultados positivos após o uso de EMTr como uma terapia aditiva para a depressão, apesar de terem usado a EMT de pulso único ao invés da EMTr (Conca *et al.*, 1996). Posteriormente, Triggs *et al.* (1999) e Avery *et al.* (1999), estimulando apenas o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, obtiveram resultados promissores, atingindo uma redução média maior que 50% na escala de Hamilton (Triggs *et al.*, 1999) em metade dos pacientes e com efeito duradouro – mais de um ano em um paciente (Avery *et al.*, 1999). Finalmente, George *et al.* (2000) realizaram estudo randomizado com 30 pacientes com depressão. Os autores observaram que os pacientes do grupo da EMTr obtiveram uma melhora significativamente maior do que os pacientes do grupo de EMTr placebo (George *et al.*, 2000).

Outros estudos, entretanto, obtiveram uma evidência reduzida quanto ao benefício da EMTr no tratamento da depressão. George *et al.* (1997) encontraram uma diminuição de apenas 20% na pontuação da escala de Hamilton após a aplicação de EMTr sobre o córtex pré-frontal esquerdo (George *et al.*, 1997). Padberg *et al.* (1999) também observaram uma pequena melhora (diminuição de apenas 19% na escala de Hamilton) após a EMTr de baixa frequência e efeitos marginais pós-EMTr de alta frequência. Esses dois estudos, entretanto, usaram um número de estímulos menor do que aqueles que obtiveram bons resultados. Loo *et al.* (1999) realizaram estudo randomizado e controlado com 18 pacientes com depressão refratária a medicação. Estes autores não encontraram diferença alguma entre os grupos que receberam EMTr placebo e real (Loo *et al.*, 1999). Finalmente, Hausmann *et al.* (2004) realizaram recentemente um estudo interessante. Os autores formaram três grupos de tratamento: EMTr placebo, EMTr de frequência rápida aplicada no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e EMTr de frequência rápida aplicada no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo seguida imediatamente de EMTr de frequência baixa aplicada no córtex pré-frontal dorsolateral direito. Todos os pacientes receberam também antidepressivos no início do tratamento. Os resultados não mostraram um benefício superior da EMTr ativa (bilateral e unilateral) em relação à EMTr placebo (Hausmann *et al.*, 2004) em pacientes com uso de antidepressivos. Apesar de esses estudos falharem em mostrar que a EMTr fornece um benefício clínico no

tratamento da depressão satisfatório, esses estudos apresentaram algumas particularidades metodológicas que poderiam explicar esses resultados. Portanto, o baixo número de pulsos, pacientes refratários à medicação antidepressiva e o uso concomitante de antidepressivos poderiam ter levado à ausência de efeitos clínicos positivos após o uso de EMTr.

Revisões recentes sobre a eficácia antidepressiva da EMT tiveram diferentes conclusões. Após a análise dos estudos publicados abordando o uso da EMTr no tratamento da depressão, algumas dessas revisões concluíram que existem evidências para suportar os efeitos antidepressivos dessa técnica (Gershon *et al.*, 2003; Padberg e Moller, 2003; Schlaepfer *et al.*, 2003) e outras concluíram que não há dados suficientes para definir-se que a EMTr é eficaz no tratamento da depressão (Aarre *et al.*, 2003; Martin *et al.*, 2003). Certamente, pesquisas sobre esse assunto devem ser intensificadas para esclarecer esta questão.

## Esquizofrenia

A esquizofrenia é a segunda doença psiquiátrica na qual existem maior número de estudos com a EMTr. O princípio do uso dessa técnica em tal patologia baseia-se em um possível aumento da atividade cerebral no lobo temporal de pacientes com esquizofrenia e sintomas positivos, como as alucinações. Se a hiperatividade desses circuitos está relacionada com o quadro clínico das alucinações nesses pacientes, então, uma estimulação do tipo inibitória sobre essa área temporal com EMTr poderia diminuir a atividade desse circuito e resultar em uma melhora do quadro clínico dos pacientes.

Alguns ensaios clínicos foram realizados para testar essa hipótese. Hoffman *et al.* (2003) realizaram um estudo controlado e randomizado com 12 pacientes com esquizofrenia e alucinações crônicas diárias. Esses pacientes receberam estimulação ativa com frequência de 1 Hz sobre o córtex temporal ou estimulação placebo (Hoffman *et al.*, 2000). Os autores mostraram que o grupo que recebeu EMTr ativa teve uma melhora estatisticamente superior ao grupo que recebeu EMTr placebo. Essa melhora teve uma duração de até 15 semanas em alguns pacientes.

## Outros transtornos psiquiátricos

EMTr tem sido usada em outros distúrbios psiquiátricos. Uma das aplicações terapêuticas dessa técnica é no quadro de depressão como comorbidade de outras patologias neurológicas como, por exemplo, a DP. Dois estudos, um aberto (Dragasevic *et al.*, 2002) e outro randomizado e controlado (Fregni *et al.*, 2004a), mostraram o potencial uso da EMTr na melhora da depressão nesses pacientes.

O estudo realizado por Dragasevic *et al.* (2002) investigou dez pacientes com DP e depressão que receberam estimulação com EMTr no córtex frontal

bilateralmente. Os autores utilizaram uma frequência de 0,5 Hz, e o tratamento teve uma duração de dez dias consecutivos. Os resultados mostraram uma redução significativa na pontuação da escala de Hamilton (33% a 37% de redução média). Tal estudo, entretanto, foi um estudo aberto, não-controlado, que utilizou uma amostra pequena (Dragasevic *et al.*, 2002). Posteriormente, Fregni *et al.* (2004), em estudo randomizado e controlado com 42 pacientes, mostraram que o tratamento com EMTr tem a mesma eficácia terapêutica, quando comparado à fluoxetina, na melhora da depressão dos pacientes com DP e depressão (redução média de 38% na escala de Hamilton).

Essa terapia tem sido empregada em outros distúrbios como, por exemplo, no transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Dois estudos com resultados conflitantes foram publicados. O primeiro (Greenberg *et al.*) mostrou uma melhora significativa dos sintomas compulsivos após a aplicação de EMTr (20 Hz) na região pré-frontal lateral esquerda desses pacientes, enquanto que o segundo (Alonso *et al.*) mostrou que não houve melhora no quadro clínico do TOC após o uso da EMTr ativa em relação à EMTr placebo – houve, porém, diferenças metodológicas entre os dois estudos que poderiam explicar esses resultados paradoxais.

Alguns autores têm sugerido aumentar o espectro de aplicações clínicas da EMTr na psiquiatria. Estudos preliminares têm mostrado o potencial efeito terapêutico desse método em outros transtornos psiquiátricos, como nos de estresse pós-traumático e mania (Grisaru *et al.*, 1998; Yaroslavsky *et al.*, 1999).

## Direções futuras

As aplicações clínicas da estimulação magnética transcraniana ainda são experimentais. Até o mo-

mento, não existem evidências clínicas suficientes para se definir a real função dessa terapia na prática clínica, apesar de alguns autores já defenderem o seu uso no tratamento da depressão maior de forma sistemática – tal ponto de vista já vem sendo adotado por alguns países, como o Canadá.

O futuro do uso da EMTr como um tratamento clínico dependerá de alguns fatores: 1) intensificação dos estudos dos mecanismos de ação da EMTr, para que se possa entender e planejar um tratamento melhor e para que esse tratamento possa sair do espectro de um tratamento placebo; 2) novos estudos que proponham diferentes estratégias de tratamento – os parâmetros da EMTr são variados e podem ser modificados – e, portanto, possam otimizar o tratamento com a EMTr. Tal ponto é crítico para o desenvolvimento dessa terapia. Não podemos descartar sumariamente o tratamento com EMTr baseado na falha terapêutica com apenas um tipo de parâmetro de estimulação.

Outro fator muito importante para o sucesso da terapia com a EMTr é o estudo das alterações cerebrais que se seguem nas doenças neurológicas e/ou psiquiátricas. O estudo preciso dessas alterações é importante para que se possa conhecer melhor a disfunção específica de cada doença, portanto, planejar o tratamento com EMTr precisamente.

Apesar das descrições dos tratamentos com estimulação cerebral terem mais de dois mil anos, ainda não existem conclusões definitivas sobre a sua posição no arsenal médico terapêutico. A EMTr deu novo vigor e força para o desenvolvimento desses estudos, portanto, esta técnica poderá ajudar a definir o papel da estimulação cerebral na prática clínica e ser uma importante arma terapêutica no arsenal dos médicos psiquiatras e neurologistas.

## Referências bibliográficas

- AARRE, T.F.; DAHL, A.A.; JOHANSEN, J.B.; KJONNIKSEN, I.; NECKELMANN, D. - Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a review of the evidence. *Nord J Psychiatry* 57:227-32, 2003.
- ALONSO, P.; PUJOL, J.; CARDONER, N. et al. - Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 158:1143-5, 2001.
- AVERY, D.H.; CLAYPOOLE, K.; ROBINSON, L. et al. - Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of medication-resistant depression: preliminary data. *J Nerv Ment Dis* 187:114-7, 1999.
- BEN-SHACHAR, D.; BELMAKER, R.H.; GRISARU, N.; KLEIN, E. - Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm* 104:191-7, 1997.
- BRASIL-NETO, J.P.; DE ARAUJO, D.P.; TEIXEIRA, W.A.; ARAUJO, V.P.; BOECHAT-BARROS, R. - Experimental therapy of epilepsy with transcranial magnetic stimulation: lack of additional benefit with prolonged treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 62:21-5, 2004.
- CHEN, R.; CLASSEN, J.; GERLOFF, C. et al. - Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48:1398-403, 1997.
- CONCA, A.; KOPPI, S.; KONIG, P.; SWOBODA, E.; KRECKE, N. - Transcranial magnetic stimulation: a novel antidepressive strategy? *Neuropsychobiology* 34:204-7, 1996.
- DANIELE, O.; BRIGHINA, F.; PIAZZA, A.; GIGLIA, G.; SCALIA, S.; FIERRO, B. - Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with cortical dysplasia - a preliminary study. *J Neurol* 250:761-2, 2003.



- DANNON, P.; DOLBERG, O.; 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* 51:687-690, 2002.
- DRAGASEVIC, N.; POTREBIC, A.; DAMJANOVIC, A.; STEFANOVA, E.; KOSTIC, V.S. - Therapeutic efficacy of bilateral prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients with Parkinson's disease: an open study. *Mov Disord* 2002;17:528-32.
- FIGIEL, G.S.; EPSTEIN, C.; McDONALD, W.M. et al. - The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10:20-5, 1998.
- FITZGERALD, P.B.; BROWN, T.L.; MARSTON, N.A.; DASKALAKIS, Z.J.; DE CASTELLA, A.; KULKARNI, J. - Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 60:1002-8, 2003.
- FLEISCHMANN, A.; HIRSCHMANN, S.; DOLBERG, O.T.; DANNON, P.N.; GRUNHAUS, L. Chronic treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation inhibits seizure induction by electroconvulsive shock in rats. *Biol Psychiatry* 45:759-63, 1999.
- FLEISCHMANN, A.; PROLOV, K.; ABARBANEL, J.; BELMAKER, R.H. - The effect of transcranial magnetic stimulation of rat brain on behavioral models of depression. *Brain Res* 699:130-2, 1995.
- FLEISCHMANN, A.; STERNHEIM, A.; ETGEN, A.M.; LI, C.; GRISARU, N.; BELMAKER, R.H. - Transcranial magnetic stimulation downregulates beta-adrenoreceptors in rat cortex. *J Neural Transm* 103:1361-6, 1996.
- FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. - Estimulação magnética transcraniana: uma nova ferramenta para o tratamento da depressão? *Rev Psiq Clin* 28:253-65, 2001.
- FREGNI, F.; SANTOS, C.M.; MYCZKOWSKI, M.L.M. et al. - Repetitive TMS is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in Parkinson disease patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, in press*, 2004a.
- FREGNI, F.; THOME-SOUZA, S.; BERMPHOHL, F. et al. - Low frequency transcranial magnetic stimulation decreased cortical excitability of patients with cerebral cortical malformations: a TMS and EEG study [Abstract]. *1st Neuroscience Symposium*, 2004b.
- GANGITANO, M.; VALERO-CABRE, A.; TORMOS, J.M.; MOTTAGHY, F.M.; ROMERO, J.R.; PASCUAL-LEONE, A. - Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 113:1249-57, 2002.
- GEORGE, M.S.; NAHAS, Z.; MOLLOY, M. et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 48:962-70, 2000.
- GEORGE, M.S.; WASSERMANN, E.M.; KIMBRELL, T.A. et al. - Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 154:1752-6, 1997.
- GERSHON, A.A.; DANNON, P.N.; GRUNHAUS, L. - Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 160:835-45, 2003.
- GHBRA, M.; HALLETT, M.; WASSERMANN, E. - Simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation does not speed fine movement in PD. *Neurology* 52:768-70, 1999.
- GREENBERG, B.D.; GEORGE, M.S.; MARTIN, J.D. et al. - Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 154:867-9, 1997.
- GRISARU, N.; AMIR, M.; COHEN, H.; KAPLAN, Z. - Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 44:52-5, 1998.
- GUSTAFSSON, B.; WIGSTROM, H. - Physiological mechanisms underlying long-term potentiation. *Trends Neurosci* 11:156-62, 1988.
- HALLETT, M. - Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406:147-50, 2000.
- HAUSMANN, A.; KEMMLER, G.; WALPOTH, M. et al. - No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled "add on" trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:320-2, 2004.
- HAUSMANN, A.; WEIS, C.; MARKSTEINER, J.; HINTERHUBER, H.; HUMPEL, C. - Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res* 76:355-62, 2000.
- HILGETAG, C.C.; THEORET, H.; PASCUAL-LEONE, A. - Enhanced visual spatial attention ipsilateral to rTMS-induced 'virtual lesions' of human parietal cortex. *Nat Neurosci* 4:953-7, 2001.
- HOFFMAN, R.E.; BOUTROS, N.N.; HU, S.; BERMAN, R.M.; KRISTAL, J.H.; CHARNEY, D.S. - Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 355:1073-5, 2000.
- IKEGUCHI, M.; TOUGE, T.; NISHIYAMA, Y.; TAKEUCHI, H.; KURIYAMA, S.; OHKAWA M. - Effects of successive repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performances and brain perfusion in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 209:41-46, 2003.
- Ji, R.R.; SCHLAEFFER, T.E.; AIZENMAN, C.D. et al. - Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:15635-40, 1998.
- KECK, M.E.; WELT, T.; MULLER, M.B. et al. - Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 43:101-9, 2002.
- KOLE, M.H.; FUCHS, E.; ZIEMANN, U.; PAULUS, W.; EBERT, U. - Changes in 5-HT<sub>1A</sub> and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats. *Brain Res* 826:309-12, 1999.
- KOSSLYN, S.M.; PASCUAL-LEONE, A.; FELICIAN, O. et al. - The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. *Science* 284:167-70, 1999.
- LOO, C.; MITCHELL, P.; SACHDEV, P.; McDARMONT, B.; PARKER, G.; GANDEVIA, S. - Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 156:946-8, 1999.
- MAEDA, F.; KEENAN, J.P.; TORMOS, J.M.; TOPKA, H.; PASCUAL-LEONE, A. - Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 133:425-30, 2000a.

- MAEDA, F.; KEENAN, J.P.; TORMOS, J.M.; TOPKA, H.; PASCUAL-LEONE, A. - Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 111:800-5, 2004a.
- MARTIN, J.L.; BARBANOJ, M.J.; SCHLAEPFER, T.E.; THOMPSON, E.; PEREZ, V.; KULISEVSKY, J. - Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 182:480-91, 2003.
- MARTIN, P.I.; NAESER, M.A.; THEORET, H. et al. - Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Semin Speech Lang* 25:181-91, 2004.
- MENKES, D.L.; BODNAR, P.; BALLESTEROS, R.A.; SWENSON, M.R. - 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* 67:113-5, 1999.
- OKABE, S.; UGAWA, Y.; KANAZAWA, I. - 0.2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 18:382-8, 2003.
- OLIVERI, M.; BISIACH, E.; BRIGHINA, F. et al. rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuospatial hemineglect. *Neurology* 57:1338-40, 2001.
- PADBERG, F.; MOLLER, H.J. - Repetitive transcranial magnetic stimulation: does it have potential in the treatment of depression? *CNS Drugs* 17:383-403, 2003.
- PADBERG, F.; ZWANZGER, P.; THOMA, H. et al. - Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res* 88:163-71, 1999.
- PASCUAL-LEONE, A. - *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. London - New York: Arnold - Oxford University Press, 2002.
- PASCUAL-LEONE, A.; BARTRES-FAZ, D.; KEENAN, J. - Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354:1229-38, 1999.
- PASCUAL-LEONE, A.; BRASIL-NETO, J.P.; VALLS-SOLE, J.; COHEN, L.G.; HALLETT, M. - Simple reaction time to focal transcranial magnetic stimulation. Comparison with reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. *Brain* 115 Pt 1:109-22, 1992.
- PASCUAL-LEONE, A.; RUBIO, B.; PALLARDO, F.; CATALA, M.D. - Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 348:233-7, 1996.
- PASCUAL-LEONE, A.; TORMOS, J.M.; KEENAN, J.; TARAZONA, F.; CANETE, C.; CATALA, M.D. - Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 15:333-43, 1998.
- PASCUAL-LEONE, A.; VALLS-SOLE, J.; BRASIL-NETO, J.P.; CAMMAROTA, A.; GRAFMAN, J.; HALLETT, M. - Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 44:892-8, 1994a.
- PASCUAL-LEONE, A.; VALLS-SOLE, J.; BRASIL-NETO, J.P.; COHEN, L.G.; HALLETT, M. - Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 44:884-91, 1994b.
- ROMERO, J.R.; ANSCHEL, D.; SPARING, R.; GANGITANO, M.; PASCUAL-LEONE, A. - Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 113:101-7, 2002.
- ROSSINI, P.M.; BARKER, A.T.; BERARDELLI, A. et al. - Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91:79-92, 1994.
- SCHLAEPFER, T.E.; KOSEL, M.; NEMEROFF, C.B. - Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 28:201-5, 2003.
- SHIMAMOTO, H.; TAKASAKI, K.; SHIGEMORI, M.; IMAIZUMI, T.; AYABE, M.; SHOJI, H. - Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 248:1148-52, 2001.
- SIEBNER, H.; MENTSCHER, C.; AUER, C.; CONRAD, B. - Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport* 10, 1999.
- SIEBNER, H.; ROSSMEIER, C.; MENTSCHER, C.; PEINEMANN, A.; CONRAD, B. - Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 178:91-4, 2000.
- STRAPELLA, A.P.; PAUS, T.; BARRETT, J.; DAGHER, A. - Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 21:RC157, 2001.
- THEODORE, W.H.; HUNTER, K.; CHEN, R. et al. - Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology* 59:560-2, 2002.
- THEORET, H.; HAQUE, J.; PASCUAL-LEONE, A. - Increased variability of paced finger tapping accuracy following repetitive magnetic stimulation of the cerebellum in humans. *Neurosci Lett* 306:29-32, 2001.
- TRIGGS, W.J.; MCCOY, K.J.; GREER, R. et al. - Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry* 45:1440-6, 1999.
- WASSERMANN, E.M.; LISANBY, S.H. - Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 112:1367-77, 2001.
- YAROSLAVSKY, Y.; GRISARU, N.; CHUDAKOV, B.; BELMAKER, R.H. - Is TMS therapeutic in mania as well as in depression? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 51:299-303, 1999.
- ZIEMANN, U.; PAULUS, W.; ROTHENBERGER, A. - Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 154:1277-84, 1997.
- ZYSS, T.; ZIEBA, A.; VETULANI, J.; MAMCZARZ, J.; ROMAN, A.; MIKA, J. - The behavioral effects of the transcranial magnetic brain stimulation in rat: the comparison with electroshock. *Psychiatr Pol* 34:111-28, 2000.