

Estimulação magnética transcraniana na esquizofrenia

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Schizophrenia

MARINA ODEBRECHT¹
MOACYR ALEXANDRO ROSA²
SÉRGIO PAULO RIGONATTI³
MARCO ANTÔNIO MARCOLIN⁴

Resumo

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma nova técnica capaz de estimular o cérebro através de um método indolor, não-invasivo e simples de ser aplicado. A utilização da EMT em pacientes com esquizofrenia tem sido alvo de alguns estudos. Neste artigo é feita uma revisão destes estudos. Inicialmente é feita uma breve descrição dos fundamentos fisiopatológicos que explicariam a sua eficácia e o seu possível mecanismo de ação. A seguir, são analisados os primeiros estudos não controlados e, depois, os estudos sobre os efeitos em sintomas positivos, sintomas negativos e na catatonia. O número de pesquisas neste assunto é crescente, mas a utilização da EMT ainda está no início e é muito cedo para ser usada na prática clínica diária.

Palavras-chave: Esquizofrenia, tratamento, estimulação magnética.

Abstract

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a new technique capable of stimulating the brain through a painless, non-invasive and simple method. Its use in patients with schizophrenia has been the target of some studies. This article reviews these studies. Initially a brief discussion is offered about physiopathologic basis that could explain its efficacy and its possible mechanism of action. The first open studies are analysed and, at last, studies about effects on positive and negative symptoms and catatonia are discussed. Research in this field is growing, although the use of TMS is in its beginning and it is early to draw any conclusions about its practical use on daily practice.

Keywords: Schizophrenia, treatment, magnetic stimulation.

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

1 Médica psiquiatra, pós-graduanda pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

2 Mestre e doutor em Psiquiatria pelo IPq-HC-FMUSP. Médico assistente do IPq-HC-FMUSP e da Santa Casa de São Paulo.

3 Doutor em Psiquiatria pelo Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-FMUSP). Diretor do Serviço de Tratamentos Biológicos do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

4 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: Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785 – 3º andar – Cerqueira César – São Paulo – SP – CEP: 05403-010. Fone: (5511) 3069-6525, e-mail: ect@hcnet.usp.br

Introdução

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma nova técnica capaz de estimular o cérebro através de um método indolor, não-invasivo e simples de ser aplicado. Vem sendo usada desde 1991 com resultados clínicos surpreendentes, mostrando, na maioria dos estudos realizados, uma boa eficácia no tratamento da depressão e também com um possível efeito positivo na esquizofrenia (Burt e cols., 2002).

Apesar de a maioria dos estudos com a utilização da EMT em psiquiatria ter sido realizada em pacientes com depressão, a pesquisa da sua eficácia em pacientes com esquizofrenia também tem sido alvo de muitos estudos. Neste artigo, é feita uma revisão desses estudos, com uma breve descrição dos fundamentos fisiopatológicos que explicariam a sua eficácia e o seu possível mecanismo de ação.

Fundamentos fisiopatológicos

Uma diminuição do lobo temporal e um desenvolvimento inadequado de estruturas límbicas, incluindo hipocampo, foram observadas em pacientes com esquizofrenia (Sudath e cols., 1989). Essas alterações parecem correlacionar-se com aumentos na atividade metabólica de circuitos temporais esquerdos nestes pacientes (Gur e cols., 1985). A taxa de aumento de atividade neuronal na área de Broca parece correlacionar-se com a gravidade de sintomas positivos (por exemplo, alucinações) (McGuire e cols., 1993).

No caso das alucinações auditivas, os estudos sugerem haver nos pacientes esquizofrênicos uma excessiva sensibilidade ou reatividade dos sistemas de percepção da fala. Uma rede computadorizada de simulação neuronal dos processos de percepção da fala demonstrou que as alucinações auditivas poderiam surgir por uma perda de conectividade intrínseca dentro do módulo de memória operativa desta rede (Hoffman e McGlashan, 1997). A simulação desta "lesão" foi motivada pela crescente evidência sugerindo a existência de uma conectividade cortical reduzida na esquizofrenia (McGlashan e Hoffman, 2000). Com esses modelos computadorizados de simulação, os investigadores predisseram que pacientes com alucinações auditivas também experimentaríamos distorções perceptivas ao ouvir palavras faladas quando a claridade acústica estivesse reduzida. Este achado foi confirmado em um estudo posterior no qual foram comparados pacientes esquizofrênicos com alucinações auditivas ativas e sem alucinações auditivas e pacientes não-esquizofrênicos que serviam de controle (Hoffman e cols., 1999a).

Em alguns estudos de neuroimagem, foi detectada uma ativação no córtex temporoparietal durante períodos de alucinação auditiva (Lennox e cols., 2000; Silbersweig e cols., 1995). O córtex temporoparietal é

adjacente à área de Wernicke e é ativado durante a percepção da fala (Benson e cols., 2001).

Andreasen e cols. (1994) sugeriram um desenvolvimento cortical anormal em áreas pré-frontais e no núcleo caudado. Atividades deficientes nestas regiões podem estar correlacionadas com sintomas negativos. Foi observada uma inativação relativa no córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo, utilizando-se a tomografia por emissão de pósitrons (PET) na esquizofrenia e na depressão (George e cols. 1994). Estas deficiências estão associadas com síndromes de baixa psicomotricidade e retardo motor. Tais achados são inespecíficos para um determinado diagnóstico (Dolan e cols., 1993), mas, independentemente de diagnóstico, pacientes com pobreza da fala apresentavam uma taxa significativamente menor de fluxo sanguíneo cerebral regional no córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo.

A hipótese da hipofrontalidade na esquizofrenia (Gur e cols., 1985; Weinberger, 1986) e o surgimento dos resultados positivos da EMTr na depressão desencadearam os iniciais trabalhos de EMTr na esquizofrenia.

Primeiros estudos

Abarbanel e cols. (1996) demonstraram um aumento na amplitude do limiar motor pela EMTr administrada no córtex motor, uma consideração que é consistente para as teorias da diminuição da atividade do ácido aminobutírico (GABA) e aumento da excitabilidade cortical na esquizofrenia.

Geller e cols. (1997) relataram melhora transitória em dois de dez pacientes esquizofrênicos usando EMTr com estímulos de baixa frequência (0,03 Hz, 2T) que foram administrados no córtex pré-frontal bilateral (George e cols., 2000; Burt e cols., 2002).

Feinsod e cols. (1998) administraram, em um estudo aberto, um curso de dez sessões realizadas em duas semanas de EMTr a 1 Hz aplicadas no córtex pré-frontal dorsolateral direito em dez pacientes com esquizofrenia. Sete pacientes apresentaram melhora da ansiedade e da inquietação.

Klein e cols. (1999) não observaram diferença entre *sham* e EMTr lenta com aplicação no córtex pré-frontal direito.

Rollnik e cols. (2000) descreveram uma diminuição significativa na pontuação da BPRS verificada após a aplicação de EMTr (20 Hz) no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, quando comparada com tratamento inativo durante duas semanas, com um desenho cruzado, em 12 pacientes com esquizofrenia (DSM-IV). Os sintomas psicóticos melhoraram significativamente, mas sem mudança na sintomatologia depressiva.

Yu e cols. (2002) investigaram os efeitos da EMTr (10 Hz) administrada no córtex pré-frontal esquerdo em cinco pacientes com esquizofrenia. O principal objetivo deste estudo era determinar os efeitos da EMTr nas anormalidades do P300 e nos níveis elevados de

prolactina induzidos pelas medicações antipsicóticas. Uma normalização parcial de cada uma dessas anormalidades foi detectada. Dado que o nível elevado de prolactina era provavelmente devido ao bloqueio dopaminérgico, uma normalização parcial sugere que um mecanismo de ação da EMTr pré-frontal é um aumento na função dopaminérgica. Estes achados foram consistentes com aqueles de um estudo mais recente com pacientes sadios (Strafella e cols., 2001).

Yamanaka e cols. (2002) relataram que uma exposição breve de 10 Hz sobre o córtex pré-frontal esquerdo produziu uma melhora temporária na memória operativa. Contudo, são poucos os estudos que detalham os aspectos neuropsicológicos dos pacientes tratados com EMTr (Cohen e cols., 1999).

Efeitos sobre sintomas positivos

São poucos os estudos realizados até o presente sobre os efeitos da EMTr nos sintomas positivos da esquizofrenia. Na maioria dos trabalhos, foram feitas aplicações na região do córtex temporoparietal (Burt e cols., 2002). A escolha desta localização está baseada nos estudos que descrevem um aumento da atividade nas áreas de percepção da fala, relacionando-as a alucinações auditivas (George e cols., 2000). Hoffman e cols. (1999) realizaram um estudo duplo cego, *cross-over* em três pacientes esquizofrênicos com alucinações auditivas persistentes. Utilizaram EMTr de baixa frequência (1 Hz) na área temporoparietal esquerda (80% do limiar motor, total de 2.880 pulsos). Os três pacientes demonstraram grande melhora na intensidade das alucinações, sendo que dois apresentaram remissão quase completa das alucinações por duas semanas. Resultados semelhantes foram encontrados por d'Alfonso e cols. (2002) estudando dez pacientes com alucinações resistentes ao tratamento medicamentoso. Eles encontraram uma melhora significativa estimulando a região temporal esquerda. Recentemente, Hoffman e cols. (2003) randomizaram 20 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo que apresentavam alucinações auditivas refratárias ao tratamento medicamentoso para receber EMTr ou tratamento *sham*. A estimulação foi feita com 1 Hz, por nove dias, com 90% do limiar motor. Estes autores encontraram uma resposta (redução de 50% ou maior na escala de alucinações) em nove de 12 pacientes tratados com EMTr *versus* dois de 12 pacientes tratados com *sham* ($p = 0,004$).

Franck e cols. (2003) relataram o caso de um asiático de 20 anos de idade com diagnóstico de esquizofrenia pela DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 1994). A doença começou logo após o ataque terrorista de 11 de setembro de 2001. Obedecendo a vozes de comando, ele matou sua mãe acreditando que ela fosse o demônio. O paciente foi tratado com EMTr, realizada com 1 Hz, por dez dias, com 90% do limiar

motor. O local estimulado foi o córtex temporoparietal esquerdo localizado entre T3 e P3 do Sistema Internacional 10-20 das posições do EEG (Hoffman e cols., 1999, 2000, 2003; D'Alfonso e cols., 2002) próximo à área de Wernicke. O paciente apresentou uma redução de 73 para 31 na Escala de Avaliação de Sintomas Positivos (SAPS).

Efeitos nos sintomas negativos

Estudos da lateralidade durante a imagem funcional da esquizofrenia têm indicado um hipometabolismo no lobo pré-frontal esquerdo correlacionado com sintomas negativos (George, 2000).

Dolan e cols. (1993) observaram que os deficits neuropsicológicos da esquizofrenia com sintomas negativos e da depressão estão correlacionados com o declínio da atividade metabólica no córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC).

O primeiro estudo que observou uma melhora de sintomas negativos foi o de Cohen e cols. (1999). Foram estudados seis pacientes com esquizofrenia crônica, em uso de dose estável de antipsicótico. Eles receberam EMTr por duas semanas, a 80% do LM (20 Hz, 10 sessões, séries de dois segundos de duração, por 20 minutos). Houve um declínio estatisticamente significativo ($p < 0,05$) nos escores dos sintomas negativos da PANSS. Neste estudo, houve também uma tendência a melhora neuropsicológica, mas não foi detectada mudança na hipofrontalidade em repetidos *scans* com SPECT.

A utilização da EMT em sintomas negativos de esquizofrenia baseia-se, entre outros, no estudo de Strafella e cols. (2001). Neste estudo foi demonstrado que a EMTr em DLPFC levava a uma redução na ligação da [(11) C] racloprida, com conseqüente liberação de dopamina endógena no núcleo caudado ipsilateral. Alguns estudos mostraram melhoras transitórias quando pacientes esquizofrênicos foram estimulados no DLPFC (Geller e cols., 1997; Nahas e cols., 1999), mas até agora esse tipo de terapêutica não foi sistematicamente aplicado a pacientes esquizofrênicos resistentes a tratamento. Baseados na evidência do estudo de um grupo da *Medical University of South Carolina*, em que foi usada EMTr administrada no DLPFC, em sintomas negativos da esquizofrenia, particularmente a expressão afetiva e na atenção. Nahas e cols. realizaram um estudo com sete pacientes esquizofrênicos com predominância de sintomas negativos em um estudo duplo-cego, controlado por placebo e cruzado. Os pacientes eram randomizados a receber EMTr (20 Hz, 100% LM, 40 pulsos em dois segundos de intervalo sobre 20 minutos; total de estímulos: 1.600) no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo ou placebo diariamente. Os pacientes eram controlados pela PANSS e SANS (*Scale for Assessment of Negative Symptoms*; Andreasen,

1989). Os resultados indicaram que a EMTr (20 Hz) administrada no DLPFC melhora os sintomas negativos da esquizofrenia, observados pela SANS. Esta melhora não foi vista na estimulação com placebo (George e cols., 2000).

Efeito na catatonía

Até o momento, há apenas um relato de caso do uso de EMT em catatonía, feito por Grisaru e cols. (1998). Estes autores relataram o caso de uma paciente com 24 anos de idade com história de um episódio psicótico agudo um ano antes de ser acometida por um quadro de catatonía grave. Três dias antes da internação, ela havia parado de comer, de beber e de falar. Na admissão, estava com estupor, obediência automática, mutismo, negativismo, rigidez e flexibilidade cética. Após 15 dias de tratamento com a dose máxima que ela podia tolerar (3 mg/dia), não houve melhora. Para a EMT, foi utilizado um estimulador Cadwell High Speed. Foi utilizada uma bobina planar de 90 mm, e a estimulação foi feita no córtex pré-frontal direito. A estimulação foi feita a 80% do LM, com uma frequência de 20 Hz, duração das séries de dois segundos, intervalos de 58 segundos, com 20 séries por dia durante dez dias.

Uma pequena melhora foi notada dentro das primeiras 24 horas após o primeiro tratamento. Apaciente

acordou pela manhã, foi até o banheiro e conversou com outra paciente sobre o seu medo de alienígenas.

Ao longo do tratamento, houve desaparecimento do estupor, do automatismo e da rigidez. Ela passou a cuidar da higiene pessoal, a participar das atividades da enfermaria e a cooperar com os médicos e familiares. Contudo, seu mutismo continuou por mais um mês (enquanto tomava haloperidol, quando houve uma remissão da psicose).

Conclusão

Até o momento, existem poucos estudos sobre EMT na esquizofrenia. Os fundamentos fisiopatológicos tentam explicar as bases teóricas do possível mecanismo de ação da EMT. Trabalhos interessantes como o de Hoffman e cols. (2003) e D'Alfonso e cols. (2002) demonstraram que aplicação da EMTr a 1 Hz no córtex temporal pode diminuir as alucinações auditivas.

Nos sintomas negativos, a resposta da EMTr parece ser atribuída a aplicações de EMTr no córtex pré-frontal a 20 Hz, semelhante no tratamento da depressão.

O número de pesquisas nesse assunto é crescente, mas a utilização da EMT ainda está no início, sendo muito cedo para ser usada na prática clínica diária.

Referências bibliográficas

- ABARBANEL, J.M.; LEMBERG, T.; YAROSLAVSKI, U.; GRISARU, N.; BELMAKER, R.H. - Electrophysiological responses to transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 40:148-50, 1996.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. - Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th Edition, Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
- ANDREASEN N.C.; FLASHMAN L.; FLAUM M. - Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *Jama* 272:1763-9, 1994.
- AVERY, D.; GEORGE, M.S. - ISTS (International Society of Transcranial Stimulation) Database for studies of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 107:93P (Abstract), 1998.
- BAKER, K.A.; DEVOS, D. - Safety considerations with high-field MRI. *Radiol Technol* 67:251-2, 1996.
- BARKER, A.T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I.L. - Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex (letter). *Lancet* 1:1106-7, 1985.
- BAXTER, L.R.; PHELPS, M.E.; MAZZIOTTA, J.C.; SCHWARTZ, J.M.; GERNER, R.H.; SELIN, C.E.; Sumida, R.M. - Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18. *Arch Gen Psychiatry* 42 (5):441-7, 1985.
- BENCH, C.J.; FRACKOWIAK, R.S.; DOLAN, R.J. - Changes in regional cerebral blood flow in recovery from depression. *Psychol Med* 25:247-61, 1995.
- 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.
- BENSON, R.R.; WHALEN, D.H.; RICHARDSON, M. et al. - Parametrically dissociating speech and nonspeech perception in the brain using fMRI. *Brain Lang* 78:364-96, 2001.
- BOHNING D.E.; SHASTRI A.; MCGAVIN L.; MCCONNELL K.A.; NAHAS Z.; LORBERBAUM J.P. et al. - Motor cortex brain activity induced by 1-Hz transcranial magnetic stimulation is similar in location and level to that for volitional movement. *Invest Radiol* 35 (11):676-83, 2000.
- BRIDKFORD R.G. - Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magnetoelectrical technique. *Neurosurgery* 20:110-6, 1987.
- BURT T.; LISBANY S.H.; SACKEIM H.A. - Neuropsychiatry applications of transcranial magnetic stimulation: a

- meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 5 (10):73-103, 2002.
- CATAFAU A.M.; PEREZ V.; GIRONELL A.; MARTIN J.C.; KULISEVSKY J.; ESTORCH M. et al. - SPECT mapping of cerebral activity changes induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. A pilot study. *Psychiatry Research* 106:151-60, 2001.
- CHEN R.; CLASSEN J.; GERLOFF C. - Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48:1398-403, 1997a.
- CHEN R.; GERLOFF C.; CLASSEN J. - Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105:415-21, 1997b.
- COHEN, E.; BERNARDO, M.; MASANA, J. et al. - Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study (letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:129-30, 1999.
- CROW T.J. - The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull* 11(3):471-86, 1985.
- D'AFONSO A.A.L.; ALEMAN A.; KESSES P.C.R.; SCHOUTEN E. A.; POSTMA A.; LINDEN A.V.D. et al. - Transcranial magnetic stimulation of left auditory cortex in patients with schizophrenia. Effects on hallucinations and neurocognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14:77-9, 2002.
- D'ARSONVAL, A. - DISPOSITIFS pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *CR Soc Bull (Paris)* 2:450-1, 1896.
- DOLAN R.J.; BENCH C.J.; LIDDLE P.F. - Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses: symptoms or disease specificity? *J Neurosurg Psychiatry* 56:1290-4, 1993.
- ELKIS H.; ALVES T.M.; EIZENMAN I.B. - Reliability of the Brazilian version of the BPRS anchored [abstract]. *Schizophr Res* 36:7-8, 1999.
- 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. *Depression and Anxiety* 7:65-8, 1998.
- GATES J.R.; DHUMA A.; PASCUAL-LEONE A. - Lack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation. *Epilepsia* 33:504-8, 1992.
- GEDDES L.A. - History of magnetic stimulation of the nervous system. *J Clin Neurophysiol* 8:3-9, 1991.
- GELLER V.; GRISARU N.; ABARBANEL J.M.; LEMBERG T.; BELMAKER R.H. - Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 21:105-10, 1997.
- GEORGE M.S.; KETTER T.A.; PAREKH P.I.; GILL D.S.; MARANGELL L.; PAZZAGLIA P.J. et al. - Depressed subjects have abnormal right hemisphere activation during facial emotion recognition. *CNS Spectrums* 2:45-55, 1997b.
- GEORGE M.S.; WASSERMANN E.M. - Rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT. *Convulsive Therapy* 10:251-3, 1994.
- GEORGE M.S.; WASSERMANN E.M.; KIMBRELL T.A.; LITTLE J.T.; WILLIAMS W.E. DANIELSON A.L. et al. - Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: A placebo-controlled crossover trial. *American Journal of Psychiatry* 154:1752-6, 1997a.
- GEORGE M.S.; WASSERMANN E.M.; WILLIAMS W.A.; WILLIAMS W.; STEPEL J. PASCUAL-LEONE A. et al. - Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8:172-80, 1996a.
- GEORGE, M.S.; BELMAKER, R.H. - *Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.
- GEORGE, M.S.; PAREKH, P.I.; ROSINSKY, N.; KETTER, T.A.; KIMBRELL, T.A.; HEILMAN, K. et al. - Understanding emotional prosody activates right hemisphere regions. *Arch Neurol* 53:665-70, 1996b.
- GUR, R.E.; GUR, R.; SKOLNICK, B.; CAROFF, S.; OBRIST, W.; RESNICK, S.M.; REIVICH, M. - Brain functions in psychiatric disorders: III. Regional cerebral blood flow in unmedicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 42:329-34, 1985.
- HALLETT, M. - Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406:147-50, 2000.
- HOFFMAN, R.E.; BOUTROS, N.N.; BERMAN, R.M.; ROESSLER, E.; BELGER, A.; KRYSAL, J.H.; CHARNEY, D.S. - Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated voices. *Biological Psychiatry* 46 (1):130-2, 1999.
- HOFFMAN, R.E.; HAWKINS, K.A.; GUEORGUEVA, R.; BOUTROS, N.N.; RACHID, F.; CARROLL, K.; KRYSAL, J.H. - Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 60:49-56, 2003.
- HOFFMAN, R.E.; MCGLASHAN, T.H. - Synaptic elimination, neurodevelopment, and the mechanism of hallucinated "voices" in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154:1683-8, 1997.
- HÖFLICH, G.; KASPER, S.; HUFNAGEL, A.; RUHRMANN, S.; MÖLLER, H.J. - Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression. *Hum Psychopharmacol* 8:361-5, 1993.
- HÖFLICH, G.; KASPER, S.; HUFNAGEL, A.; RUHRMANN, S.; MÖLLER, H.J. - Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug resistant major depression: a report of two cases. *Human Psychopharmacology* 8:361-5, 1993.
- KANE, J.M. - Treatment-resistant schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 57(Suppl 9):35-40, 1996.
- KANE, J.M.; HONIGFELD, G.; SINGER, J. - Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45:789-96, 1988.
- KLEIN, E.; KOLSKY, Y.; PUYEROVSKY, M.; KOREN, D.; CHISTYAKOV, A.; FEINSOD, M. - Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study. *Biological Psychiatry* 46:1451-4, 1999.

- LENNOX, B.R.; PARK, J.S.B.; MEDLEY, I. et al. - The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 100:13-20, 2000.
- LOO, C.K.; MITCHELL, P.; SACHDEV, P. - Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 156:946-8, 1999.
- LORANGER AW. - Sex differences in age of onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 42:157-61, 1987.
- MARCOLIN, M.A.; DA COSTA, C.A. - Estimulação magnética transcraniana - Uma propedêutica neurológica e uma terapêutica psiquiátrica? *Psiquiatria Biológica* 7 (2):69-75, 1999.
- MARCOLIN, M.A.; RUMI, D.O. - Potencialização de antidepressivos com estimulação magnética transcraniana de repetição (EMTr). *Anais do XX Congresso Brasileiro de Psiquiatria*. Florianópolis, 2002.
- MCGLASHAN, T.H.; HOFFMAN, R.E. - Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry* 57:637-48, 2000.
- MCGUIRE, P.K.; SHAS, S.; MURRAY, R.S. - Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 342:703-6, 1993.
- MILLS, K.R. - Magnetic brain stimulation: a tool to explore the action of the motor cortex on single human spinal motoneurons. *Trends Neurosci* 14:401-5, 1991.
- NAHAS, Z.; MCCONNELL, K.; COLLINS, S. et al. - Could left prefrontal rTMS modify negative symptoms and attention in schizophrenia (abstracts 120). *Biol Psychiatry Annual Meeting*. Washington, DC, May 1999.
- PADBERG, F.; ZWANZGER, P.; THOMA, H.; KATHMANN, N.; HAAG, C.; GREENBERG, B.D. et al. - 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.; CATALA, M.D.; PASCUAL, A.P. - Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 46:499-502, 1996b.
- PASCUAL-LEONE, A.; DAVEY, N.J.; ROTHWELL, J.; WASSERMANN, E.M.; PURI, B.K. (Eds.) - *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. New York: Oxford University Press, 2002.
- PASCUAL-LEONE, A.; HOUSER, C.M.; REESE, K.; SHOTLAND, L.I.; GRAFMAN, J.; SATO, S. et al. - Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 89:120-30, 1993.
- PASCUAL-LEONE, A.; MEADOR, K.J. - Is transcranial magnetic stimulation coming of age? (guest editorial). *J Clin Neurophysiol* 15 (4):285-6, 1998.
- PASCUAL-LEONE, A.; RUBIO, B.; PALLARDO, F.; CATALA, M.D. - Beneficial effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 348:233-7, 1996a.
- PASCUAL-LEONE, A.; VALLS-SOLÉ, J.; WASSERMANN, E.M.; BRASIL-NETO, J.; COHEN, L.G.; HALLETT, M. - Effects of focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. *Brain* 115:1045-59, 1992.
- PECUCH, W.P.; EVERS, S.; FOLKERTS, W.H.; AROLT, V. - The cerebral hemodynamics of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250:320-4, 2000.
- ROLLNIK, J.D.; HUBER, T.J.; MOGK, H.; SIGGELKOW, S.; KROPP, S.; DENGLER, R. et al. - High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *NeuroReport* 11:4013-5, 2000.
- ROSA, M.A.; MARCOLIN, M.A.; PRIDMORE, S. - Estimulação magnética transcraniana na depressão. *Rev. Psiq. Clín* 29 (2):90-8, 2002.
- SHEA-TURNIER, Y.; RYBAK, M.; REID, P.; PRIDMORE, S. - Update on psychotropic medication used concurrently with transcranial magnetic stimulation. *German J Psychiatry* 2:46-59, 1999.
- SILBERSWEIG, D.A.; STERN, E.; FRITH, C. et al. - A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 378:176-9, 1995.
- 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.
- SUDATH, R.L.; CASANOVA, M.F.; GOLDBERG, T.E. - Temporal lobe pathology in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 146:464-72, 1989.
- TENEBACK, C.C.; NAHAS, Z.; SPEER, A.M.; MOLLOY, M.; STALLINGS, L.E.; SPICER, K.M. et al. - 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.
- TRIGGS, W.; MCCOY, K.; GREER, R.; ROSSI F.; BOWERS, D.; KORTENKAMP, S. et al. - Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biological Psychiatry* 45:1440-6, 1999.
- WASSERMANN, E.M. - Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of rTMS. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108:1-16, 1998.
- WEINBERGER, D.; BERMAN, K.; ZEC, R. - Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: II. Regional cerebral blood flow evidence. *Archives of General Psychiatry* 43:114-24, 1986.
- YAMANAKA, K.; LI, X.; NAHAS, Z.H. et al. Can prefrontal transcranial magnetic stimulation transiently improve working memory? In: *New Research Program and Abstracts, American Psychiatry Association 155th Meeting*, Philadelphia, PA, May 18-23, 2002. NR 131 (CD-ROM). Washington, DC, American Psychiatric Association, 2002.
- YU, C.-C.; LIAO, K.-K.; CHANG, T.-J. et al. - Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia (letter). *Am J Psychiatry* 159:494-5, 2002.