

Estimulação magnética transcraniana de repetição associada a antidepressivo: início e intensidade da resposta antidepressiva

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Associated with Antidepressant: Start and Intensive of the Antidepressant Answer

DEMETRIO ORTEGA RUMI¹
BRUNO BERTOLUCCI ORTIZ²
MARCO ANTONIO MARCOLIN³

Resumo

Objetivos: Avaliar diferentes estudos que analisam o grau de eficácia da resposta antidepressiva entre a associação de estimulação magnética transcraniana de repetição (EMTr) com antidepressivos em pacientes deprimidos graves. **Métodos:** Os autores revisaram vários estudos em que a EMTr foi usada concomitantemente a antidepressivos em pacientes deprimidos graves. Adicionalmente, relatou-se um estudo feito no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Estudo duplo-cego, randomizado, unicêntrico, placebo-controlado com 46 pacientes atendendo aos critérios diagnósticos da DSM-IV para episódio depressivo severo. Os pacientes estavam em uso de amitriptilina. **Resultados:** De forma geral, a maioria dos estudos mostra que a EMTr apresenta boa eficácia antidepressiva quando associada a antidepressivos. Há grande diversidade de parâmetros técnicos utilizados, tipos de bobina, diferentes técnicas de placebo e uso de diferentes antidepressivos. O estudo realizado no Instituto de Psiquiatria mostrou que o emprego da EMTr de alta frequência aumentou a resposta antidepressiva à amitriptilina e diminuiu o tempo para o início da resposta antidepressiva em relação ao grupo placebo. **Conclusões:** EMTr é um método novo, promissor e com grande potencial para o tratamento da depressão. Apesar disso, observa-se que não há ainda uniformidade no emprego dos parâmetros técnicos, nem tampouco das técnicas de placebo. O estudo realizado no Instituto de Psiquiatria do HC- FMUSP mostrou grandes taxas de resposta e remissão em relação ao grupo com estimulação *sham* e amitriptilina.

Recebido: 02/09/2004 - Aceito: 15/09/2004

1 Mestre e Doutor em Psiquiatria pelo Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-FMUSP).

2 Médico.

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

Trabalho realizado no Instituto de Psiquiatria 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

Palavras-chave: Estimulação magnética transcraniana, amitriptilina, depressão, placebo.

Abstract

Objective: Transcranial magnetic stimulation has been developed as a noninvasive method to stimulate the cortex, and the treatment of depression is one of its potential therapeutic applications. This report makes a review about add-on trials (hf-rTMS plus antidepressants) discuss whether rTMS does accelerate the onset of action, and increase the therapeutic effects of antidepressants. **Method:** The authors review controlled studies of nonconvulsive rTMS therapy for depression associated with antidepressants. In addition, the authors presented a randomized, double-blind, unicentric trial performed at Institute of Psychiatry of Faculty of Medicine of University of São Paulo with patients meeting DSM-IV criteria for non-psychotic severe depressive episode in order to assess if hf-rTMS augments and accelerates the onset of action of amitriptyline. **Results:** Most data support an antidepressant effect of high-frequency repetitive TMS administered to the left prefrontal cortex. The absence of psychosis might predict treatment success. Technical parameters possibly affecting treatment success include intensity and duration of treatment, but these suggestions require systematic testing. **Conclusions:** rTMS shows promise as a novel antidepressant treatment. Systematic and large-scale studies are needed to identify patient populations most likely to benefit and treatment parameters most likely to produce success. In addition to its potential clinical role, TMS promises to provide insights into the pathophysiology of depression through research designs in which the ability of rTMS to alter brain activity is coupled with functional neuroimaging.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation, amitriptyline, depression, sham stimulation.

Introdução

A depressão é uma condição médica comum (Ustun e cols., 1995), crônica (Mueller e cols., 1999) e recorrente (Keller e cols., 1992), freqüentemente associada a incapacitação funcional (Wells e cols., 1989) e comprometimento da saúde física (Penninx e cols., 1999; Wulsin, 1999). Os pacientes deprimidos apresentam limitação da sua atividade e bem-estar (Lloyd e cols., 1996), além de uma maior utilização de serviços de saúde (Johnson e cols., 1992). As pessoas com transtornos depressivos consultam e se hospitalizam mais do que as não deprimidas.

Um estudo conduzido no Reino Unido em 1990 comparou os custos do tratamento farmacológico da depressão com imipramina e paroxetina, relacionando-os com os custos diretos da doença (APA, 2000). Foi estimado que o custo total dos transtornos depressivos para o Reino Unido seria em torno de 222 milhões de libras. Ainda que os tratamentos disponíveis possam representar um alto custo para os governos, parece que os altos custos diretos e indiretos da depressão excedem os valores associados a tratamentos eficazes, como o farmacológico. Por todos os motivos enumerados acima, a abreviação do período para obter-se

a resposta antidepressiva ganha importância especial, constituindo-se não só de interesse médico, mas também nas esferas sociais e econômicas, refletindo-se em um menor número de dias parados, questões trabalhistas, previdenciárias e menores gastos com hospitalizações e medicamentos.

As estratégias utilizadas quando um paciente demora em responder ao tratamento com medicamento antidepressivo consistem em: aumento de dose; associação com lítio ou triiodotironina (T3); combinação com outros antidepressivos; troca de antidepressivo; uso de triptofano; ECT (eletroconvulsoterapia); associação com psicoestimulantes; fototerapia; privação de sono e associação com psicoterapia. Aumento de dose, quando não há resposta, parece ser um passo lógico, considerando que existe uma grande variedade individual na concentração plasmática de antidepressivos, além da incerteza sobre o que seria uma dose adequada para um dado indivíduo (Anderson e cols., 2000).

Há algumas evidências de que a associação de medicação antidepressiva com psicoterapia cognitiva ou psicoterapia interpessoal pode melhorar o desfecho de pacientes que procuram serviços psiquiátricos (Guthrie e cols., 1999).

Em relação à eletroconvulsoterapia, estudos abertos mostram índices de resposta de 50% em pacientes deprimidos mais graves (Nobler e cols., 1994). Nota-se, portanto, quão complexos, custosos e demorados podem se tornar os procedimentos clínicos para se potencializar uma resposta antidepressiva e, mesmo assim, com um grande ônus aos doentes, aos familiares e à sociedade, como, por exemplo, maior incidência de efeitos colaterais, maior tempo de afastamento do trabalho e maiores despesas, muitas vezes com respostas insatisfatórias.

Estimulação magnética transcraniana

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é um método não-invasivo de investigação e modulação da excitabilidade cortical, que altera a atividade cortical a partir de um campo elétrico induzido por um campo magnético que, por sua vez, é gerado por uma bobina colocada na superfície do crânio (Gershon e cols., 2003; George, 2003).

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) refere-se à aplicação de estímulos magnéticos a intervalos regulares. Quando são empregadas frequências maiores que 1 Hz, a EMTr é denominada de alta frequência, ou “rápida”, e quando frequências menores são utilizadas, EMTr de baixa frequência, ou “lenta”. Estimuladores especiais, compostos de capacitores múltiplos, permitem o uso de frequências de pulsos de até 60 Hz (Ziemann e cols., 1998).

Entre as aplicações potenciais da EMTr na psiquiatria, a depressão é a mais intensamente estudada. Sendo uma intervenção cortical focal, a EMTr oferece a possibilidade de atingir regiões cerebrais fundamentalmente implicadas na depressão. Como esta envolve uma rede de áreas corticais e subcorticais, a seleção do foco ideal dentro dessa rede é uma questão empírica. A suposição, sujeita à validação empírica, é que o efeito da EMTr sobre a região visada produz efeitos locais e distantes que servem para normalizar a atividade no circuito, em base persistente.

O córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPFLE) é a principal região estudada de estimulação em depressão. Há um substancial acervo literário sustentando a teoria de que o humor é regulado por uma série de conexões entre várias regiões cerebrais, incluindo as corticais pré-frontais, cinguladas, parietais e temporais, bem como partes do estriado, do tálamo e do hipotálamo, e que lesões focais nessa rede (por infarto, tumor ou ruptura transitória, por exemplo, pelo procedimento de Wada) podem resultar em distúrbios de humor. Além disso, os pacientes deprimidos demonstram alterações no córtex basal frontal (CBF) e no metabolismo das regiões dorsolateral, ventrolateral, orbito-frontal e frontal medial, bem como no córtex pré-frontal subgenual e cingulado anterior (Mayberg, 1997 e Drevets e cols., 1997). Os primeiros estudos de EMTr sobre humor

em deprimidos e em indivíduos eutímicos selecionaram o CPFLE como uma região acessível à EMT nesse circuito e altamente conectada com outros pontos importantes na rede neuronal, tais como as regiões pré-frontais e cinguladas anteriores.

O método comumente utilizado para localizar o CPFLE na cabeça do paciente foi descrito pela primeira vez por Pascual-Leone e cols. (1996).

Efeitos neurobiológicos da EMTr

A EMTr pode modificar o processamento cortical, sensorial, motor ou cognitivo (Pascual-Leone e cols., 1998; Ziemann e cols., 1998), podendo promover disfunções temporárias em diferentes áreas corticais; por exemplo, a estimulação temporal e frontal inferior podem levar a afasia transitória (Fregni, 2001). O efeito da EMTr sobre o desempenho de diferentes tarefas tornou esta técnica uma importante ferramenta na investigação do papel fisiológico de diferentes áreas cerebrais. Em geral, EMTr de baixa frequência promove diminuição temporária da excitabilidade do córtex motor, enquanto o efeito oposto é obtido com EMTr de alta frequência (Chen e cols., 2001).

Logo após a aplicação de EMTr, observou-se uma redução de dopamina no córtex frontal (Ben-Shachar e cols., 1997) e elevação no estriado (Ben-Shachar e cols., 1997) e no hipocampo (Ben-Shachar e cols., 1997; Keck e cols., 2000). Observaram-se elevações de serotonina (5-HT) no hipocampo por cromatografia líquórica. Constam reduções de liberação de arginina-vasopressina e elevações de taurina, aspartato e serina no núcleo hipotalâmico paraventricular sob EMTr (Keck e cols., 2000). A EMTr crônica exerce alterações na ligação a receptores, geralmente semelhante à ação de antidepressivos, inclusive modulação de β -receptores corticais (Ben-Shachar e cols., 1999; Fleischmann e cols., 1996), redução dos receptores 5-HT₂ no córtex frontal (Ben-Shachar e cols., 1999), e elevações em receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) no hipotálamo ventromedial, na amígdala basolateral e no córtex parietal (Kole e cols., 1999). Um mecanismo provável pelo qual a EMTr poderia exercer efeitos persistentes é o da indução genética. Fujiki e Steward (1997), Hausmann e cols. (2000) e Ji e cols. (1998), usando métodos diferentes, relataram que a EMTr modula a expressão de genes precoces imediatos. Uma única aplicação de EMTr aumentou o RNAm da proteína c-fos no núcleo paraventricular do tálamo e, em menor extensão, nos córtices frontal e cingulado, mas não no córtex parietal (Ji e cols., 1998). Muller e cols. (2000) demonstraram que um protocolo de tratamento mais prolongado reforça significativamente o RNAm do BDNF no hipocampo e nos córtices parietal e piriforme. Possivelmente, efeitos sobre fatores neurotrópicos poderão explicar os achados preliminares dos efeitos neuroprotetores (Post e cols., 1999) e neuroplás-

ticos da EMTr, tais como o surgimento das fibras musgosas, ou *mossy fibers*, no hipocampo, após EMTr crônica (Lisanby e cols., 2000).

Sinergia entre EMTr e antidepressivos

Em atenção ao cenário social referente à depressão, a uma infinidade de pacientes que desejam e necessitam abreviar o tempo de melhora e, finalmente, ao efeito neurobiológico da EMTr, o grupo que estuda esse procedimento no Ipq-HC-FMUSP, do qual os autores desse manuscrito fazem parte, resolveu desenvolver um protocolo cujas características e resultados são descritos a seguir:

Os objetivos deste estudo foram:

1. Avaliar se a EMTr, a uma frequência de 5 Hz, acelera a resposta à amitriptilina em pacientes com depressão grave.
2. Avaliar se a resposta no grupo que recebeu EMTr (5 Hz) associada à amitriptilina é, além de mais rápida, superior em relação ao grupo que recebeu estimulação placebo (*sham*) associada à amitriptilina.

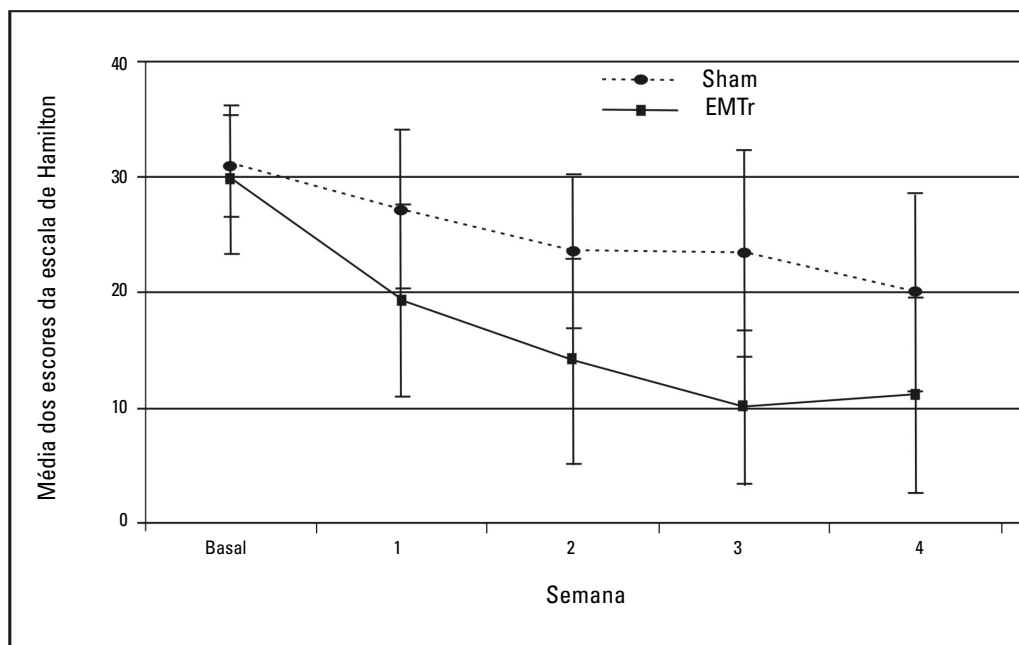
O estudo teve um desenho duplo-cego, randomizado e unicêntrico. Quarenta e seis pacientes, obedecendo aos critérios da DSM-IV para episódio depressivo maior severo, foram alocados em dois grupos: um grupo recebendo estimulação placebo (*sham*) e amitriptilina ($n = 24$), comparado com outro grupo submetido à estimulação real e amitriptilina ($n = 22$). Os pacientes foram tratados por 20 dias úteis, sendo que recebiam

25 séries diárias com duração de 10 segundos e 20 segundos de intervalo entre elas; frequência de 5 Hz; 120% do limiar motor; 1.250 pulsos ao dia, num total de 25 mil; CDLPFE; bobina em formato de oito e bobina placebo idêntica à real. Foram usados como critérios de resposta uma diminuição $\geq 50\%$ em relação ao escore inicial da escala de Hamilton para depressão de 17 itens (HAM-D) (Hamilton, 1960) e remissão definida como escore final (após quatro semanas) ≤ 7 . Além dessa escala, para medida de eficácia, utilizaram-se a escala de Montgomery-Asberg (MADRS) (Montgomery-Asberg, 1979), escala visual analógica e de impressão clínica global.

A amostra foi constituída na sua maioria por pacientes do sexo feminino (84,8%), de cor branca (78,3%), com idade variando entre 19 e 65 anos (média = 39,1, dp = 10,8). Inicialmente, buscou-se tratar os pacientes com uma dose fixa de 150 mg de amitriptilina ao dia, com dosagem titulada em aumentos de 50 mg a cada dois dias ao longo da semana anterior ao início das aplicações, mas, pela baixa tolerabilidade de alguns pacientes, optou-se por não fixar a dose. No entanto, pode-se observar que a dosagem média utilizada ao final do estudo pelas populações estudadas foram respectivamente 110,2 mg/dia e 109,4 mg/dia para o grupo EMTr e placebo na quarta semana ($n = 46$).

Observou-se que a EMTr acelerou e potencializou de forma significativa a resposta antidepressiva da amitriptilina em relação ao grupo *sham* já a partir da primeira semana de tratamento (Gráfico 1). A diferença

Gráfico 1. Médias e respectivos desvios padrão dos escores da escala HAM-D, nas semanas basal, 1, 2, 3 e 4, segundo o grupo de tratamento. Observa-se uma diferença estatisticamente significativa no grupo de tratamento EMTr da semana basal para semana 1 e da semana 1 para semana 2, fato não observado no grupo placebo.



de resposta entre os grupos manteve-se até a quarta semana. Além disso, notou-se que a porcentagem de respondedores (diminuição $\geq 50\%$ na escala HAM-D) na quarta semana foi de 95,5% no grupo EMTr e 45,8% no grupo *sham* ($p < 0,001$). A porcentagem de remissão também foi significativamente superior no grupo EMTr que no grupo *sham* nas primeiras quatro semanas (54,5% *versus* 12,5%, $p = 0,002$) (Tabelas 1 e 2).

A maioria dos estudos com EMTr de alta frequência (> 1 Hz), controlados com placebo e aplicados sobre o córtex pré-frontal esquerdo produziu resultados positivos. Pascual-Leone e cols. (1996) conduziram um estudo paralelo com pacientes com depressão psicótica refratária à medicação. Nesse estudo, a EMTr aplicada sobre o córtex pré-frontal esquerdo foi comparada à EMTr aplicada em outros locais, bem como à EMTr placebo (*sham*). Os pacientes foram tratados por cinco dias e então avaliados nas quatro semanas seguintes. Durante as duas primeiras semanas, a EMTr no córtex pré-frontal esquerdo proporcionou resultados significativamente melhores que a EMTr aplicada em outros locais e que a EMTr *sham*. Contudo, a melhora tornou-se não-significativa na terceira semana.

George e cols. (2000) conduziram outro estudo placebo-controlado, com 12 pacientes com depressão unipolar e/ou depressão bipolar tipo II. Nesse estudo, os pacientes foram tratados durante dez dias com EMTr, o que resultou numa significativa diminuição nos escores da HAM-D quando comparados aos escores obtidos com EMTr placebo. Eschweiler e cols. (2000) conduziram um estudo paralelo comparando a EMTr administrada por cinco dias com a EMTr placebo. Quatro entre 12 pacientes do grupo com estimulação

ativa responderam com diminuição nos valores da HAM-D $\geq 30\%$, enquanto apenas um entre dez pacientes do grupo placebo responderam. Entretanto, durante as duas primeiras semanas não houve diferença significativa entre os grupos. O estudo de Garcia-Toro e cols. (2001) observou pacientes com depressão com dois tratamentos farmacológicos prévios que falharam. Os pacientes foram submetidos aleatoriamente tanto à EMTr ativa quanto ao tratamento com estimulação placebo. Embora o grupo com bobina ativa tenha apresentado maior redução nos valores da HAM-D, apenas cinco entre os 17 pacientes no grupo apresentaram remissão. Posteriormente, esses mesmos autores encontraram resultados mais encorajadores utilizando parâmetros maiores de intensidade e maior período de tratamento.

Em estudo cruzado paralelo conduzido por Loo e cols. (2000), 18 pacientes deprimidos foram submetidos, nas duas primeiras semanas, tanto à estimulação real quanto à estimulação placebo. Em contraste a outros pesquisadores, Loo e cols. (2000) não encontraram diferença significativa entre o tratamento do grupo EMTr ativa e o grupo placebo. Apesar disso, ambos os grupos, placebo e EMTr ativa, tiveram significativa redução nos valores da HAM-D, o que sugere que o tratamento placebo, nesse estudo, pode ter sido na verdade ativo, por causa da técnica de inclinação da bobina a 45 graus. Da mesma forma, em estudo de pacientes iniciando terapia com sertralina, Garcia-Toro e cols. (2001) não encontraram nenhum benefício adicional da EMTr em relação à estimulação placebo (obtida através da inclinação da bobina ativa a 90 graus).

Tabela 1. Número e porcentagem de pacientes segundo resposta clínica e grupo de tratamento.

Variável	Resposta clínica (%)		P
	Não	Sim	
Grupo de tratamento			
EMTr	1 (4,5)	21 (95,5)	< 0,001*
<i>Sham</i>	13 (54,2)	11 (45,8)	
Total	14 (30,4)	32 (69,6)	

* nível de significância estatística segundo o teste de associação do qui-quadrado.

** nível de significância estatística segundo o teste exato de Fisher.

Tabela 2. Número e porcentagem de pacientes segundo remissão e grupo de tratamento.

Variável	Remissão (%)		P
	Não	Sim	
Grupo de tratamento			
EMTr	10 (45,5)	12 (54,5)	0,002*
<i>Sham</i>	21 (87,5)	3 (12,5)	
Total	31 (67,4)	15 (32,6)	

* nível de significância estatística segundo o teste de associação do qui-quadrado.

** nível de significância estatística segundo o teste exato de Fisher.

Um estudo de Pascual-Leone e cols. (1994) demonstrou que, entre os locais anatômicos estudados, o córtex pré-frontal esquerdo foi o que apresentou melhores resultados com o uso da EMTr de alta frequência. Contudo, a extrapolação desses achados em outros grupos de pacientes com depressão psicótica não foi consistente. Muitos dos pacientes no estudo feito por Pascual-Leone e cols. (1994) eram mantidos em regime ambulatorial, e alguns estavam sem outro tipo de tratamento, demonstrando uma doença mais branda do que freqüentemente é vista na depressão psicótica. O grupo de Eschweiller (2000) também usou um desenho de estudo cruzado e de curta duração. Os benefícios foram transitórios em ambos os estudos, fato que pode ser atribuído ao curto período de tratamento.

Conca e cols. (1996) também estudaram o efeito potencializador da EMTr com uso de antidepressivos. Ao analisar seus resultados, alguns aspectos devem ser considerados, como a ausência de um grupo com estimulação placebo e o uso de cinco diferentes antidepressivos distribuídos de forma heterogênea entre a população estudada. Além disso, estimularam-se oito diferentes regiões corticais, utilizou-se uma bobina circular, uma frequência de 0,17 Hz e dez dias de tratamento, perfazendo um total de 400 pulsos.

Hausmann e cols. (2004) compararam os efeitos da EMTr com a estimulação *sham* em 38 pacientes com diagnóstico de depressão maior. Onze pacientes receberam estimulação unilateral sobre o córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo e estimulação *sham* no lado direito. Treze pacientes receberam EMTr do lado direito e *sham* no esquerdo e um terceiro grupo

recebeu estimulação *sham* bilateralmente. Todos os pacientes receberam tratamento com antidepressivos não-tricíclicos de forma heterogênea.

Não se encontraram diferenças significativas nos resultados entre os três grupos, embora a melhora nos grupos que receberam EMTr foi quantitativamente superior ao placebo em todas as observações descritas. Dentre as diferenças técnicas entre o estudo de Hausmann e o estudo realizado no IPq-HC-FMUSP, destacam-se o baixo número de pulsos, o período curto de tratamento e o uso de quatro antidepressivos diferentes.

De forma geral, ao se analisar a literatura, defronta-se ainda com a necessidade de padronização dos parâmetros técnicos para a aplicação da EMTr em pacientes deprimidos, tanto no que diz respeito à segurança quanto à eficácia. Em relação aos estudos em que se deseja potencializar antidepressivos, a padronização de controles, incluindo-se populações homogêneas, doses fixas de um único antidepressivo e condições ideais de placebo, são necessárias para verificar-se qual ou quais antidepressivos funcionariam melhor com a EMTr (George e cols., 2003). Apesar disso, os dados obtidos com o estudo realizado no IPq-HC-FMUSP permitem afirmar que a adição de EMTr à amitriptilina em pacientes severamente deprimidos mostrou-se potencialmente útil. Os parâmetros utilizados, como 5 Hz de frequência, limiar motor de 120%, mais de 1.200 pulsos por sessão, mais de dez sessões (dias de tratamento) e a estimulação no CDLPFE, são tidos atualmente como parâmetros com melhores níveis de eficácia antidepressiva (Gershon e cols., 2003).

Referências bibliográficas

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. - Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorders (revision). *Am J Psychiatry* 157:1-45, 2000.
- ANDERSON, I.M.; NUTT, D.J.; DEAKIN, J.F. - Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 14:3-20, 2000.
- BEN-SHAKAR, 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* 816:78-83, 1999.
- BEN-SHAKAR, D.; MELMAKER, R.H.; GRISARU, N.; KLEIN, E. - Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm* 104:191-7, 1997.
- CHEN, R.; SEITZ, R.J. - Changing cortical excitability with low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 57:379-80, 2001.
- CONCA, A.; KOPPI, S.; KONIG, P.; SWOBODA, E.; KRECK, N. - Transcranial magnetic stimulation: a novel antidepressive strategy? *Neuropsychobiology* 34:204-7, 1996.
- DREVETS, W.C.; PRICE, J.L.; SIMPSON, J.R.; TODD, R.D.; REICH, T.; VANNIER, M.; RAICHLE, M.E. - Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386:824-7, 1997.
- ESCHWEILER, G.W.; PLEWNIA, C.; BATRA, A.; BARTELS, M. - Does clinical response to repetitive prefrontal transcranial magnetic stimulation (rTMS) predict response to electroconvulsive therapy (ECT) in cases of major depression? *Can J Psychiatry* 45:845-6, 2000.
- 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.
- FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. - Estimulação magnética transcraniana: uma nova ferramenta para o tratamento da depressão? *Rev Psiq Clin* 28:253-65, 2001.

- FUJIKI, M.; STEWART, O. - High-frequency transcranial magnetic stimulation mimics the effects of ECS in upregulating astroglial gene expression in the murine CCNS. *Brain Res Mol Brain Res* 44:301-8, 1997.
- GARCÍA-TORO, M.; MAYOL, A.; ARNILLAS, H.; CAPLLONCH, I.; IBARRA, O.; CRESPI, M.; MICÓ, J.; LAFAU, O.; LAFUENTE, L. - Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *J Affect Disord* 64:271-5, 2001.
- GEORGE, S.M.; NAHAS, Z.; LISAMBY, S.H.; SCHLAEPFER, T.; KOZEL, F.A.; Greenberg, B.D. - Transcranial magnetic stimulation. *Neurosurg Clin North Am* 14:283-301, 2003.
- GEORGE, M.S. Stimulating the brain. *Sci Am* 289:66-73, 2003.
- GERSHON, A.A.; DANNON, P.N.; GRUNHAUS, L. - Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression. *Am J Psychiatry* 160:835-45, 2003.
- GUTHRIE, E.; MOOREY, J.; MARGISON, F.; BARKER, H.; PALMER, S.; McGRATH, G. - Cost-effectiveness of brief psychodynamic-interpersonal psychotherapy in high utilizers of psychiatric services. *Arch Gen Psychiatry* 56:519-26, 1999.
- HAMILTON, M. - A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62, 1960.
- HAUSMANN, A.; WEISS, C.; MARKSTEINER, J.; HINTERHUBER, H.; HUMPEL, C. - Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus. *Mol Brain Res* 76:355-62, 2000.
- HAUSMANN, A.; KEMMLER, G.; WALPOTH, M.; KRAMER-REINSTADLER, K.; LECHNER, T.; WALCH, T. et al. - No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomized, double blind, sham controlled "add on" trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:320-2, 2004.
- Ji, R.R.; SCHLAEPFER, T.E.; AIZENMAN, C.D.; EPSTEIN, C.M.; QIU, D.; HUANG, J.C.; RUPP, F. - Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:15635-40, 1998.
- Johnson, J.; Weissman, M.M.; Klerman, G.L. - Service utilization and social morbidity associated with depressive symptoms in the community. *JAMA* 267:1478-83, 1992.
- KECK, M.E.; SILLABER, I.; EBNER, K.; WELL, T.; TOSCHI, N.; KAHLER, S.T. et al. - Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *Eur J Neurosci* 12:3713-20, 2000.
- KELLER, M.B.; LAVORI, P.W.; MUELLER, T.I. - Time to recovery, chronicity and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 49:809-81, 1992.
- KOLE, M.H.; FUCHS, E.; ZIEMANN, U.; PAULUS, W.; EBERT, U. - Changes in 5-HT_{1A} and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats. *Brain Res* 826:309-10, 1999.
- LISAMBY, S.H.; BELMAKER, R.H. - Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depress Anxiety* 12:178-87, 2000.
- LLOYD, K.R.; JENKINS, R.; MANN, A. - Long term outcome of patients with neurotic illness in general practice. *BMJ* 313:26-8, 1996.
- LOO, C.K.; TAYLOR, J.L.; GANDEVIA, S.C.; McDARMONT, B.M.; MITCHELL, P.B.; SACHDEV, P.S. - Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? *Biol Psychiatry* 47:325-31, 2000.
- MAYBER, G.H. - Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9:471-81, 1997.
- MONTGOMERY S.A.; ÅSBERG, M. - A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134:382-9, 1979.
- GEORGE, M.S.; NAHAS, Z.; MOLLOY, M.; SPEER, A.M.; OLIVER, N.C.; LI, X. et al. - A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 48:962-70, 2000.
- MUELLER, T.I.; LEON, A.C.; KELLER, M.B.; SOLOMON, D.A.; ENDICOTT, J.; CORYELL, W. - Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 156:1000-6, 1999.
- MULLER, M.B.; TOSCHI, N.; KRESSE, A.E.; POST, A.; KECK, M.E. - Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology* 23:205-15, 2000.
- NOBLER, M.S.; SACKEIM, H.A. - Refractory depression and electroconvulsive therapy. In: Nolen, W.A.; Zohar, J.; Roose, S.P.; Amsterdam, J., eds. *Refractory depression: current strategies and future directions*. Chichester: John Wiley e Sons, 1994. p. 69-81.
- PASCUAL-LEONE, A.; TORMOS, J.M.; KEENAN, J.; TARAZONA, F.; CANETE, C.; CATALÁ, M.D. - Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 15:333-43, 1998.
- PASCUAL-LEONE, A.; VALLS-SOLÉ, J.; WASSERMANN, E.M.; HALLETT, M. - Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117:847-58, 1994.
- PASCUAL-LEONE, A.; WASSERMANN, E.M.; GRAFMAN, J.; HALLETT, M. - The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. *Exp Brain Res* 107:479-85, 1996a.
- PENNINX, B.W.J.H.; GEERLINGS, S.W.; DEEG, D.J.H. - Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Arch Gen Psychiatry* 56:889-95, 1999.
- POST, A.; MULLER, M.B.; ENGELMANN, M.; KECK, M.E. - Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for a neuroprotective effect in vitro and in vivo. *Eur J Neurosci* 11:3247-54, 1999.
- USTUN, T.B.; SARTORIUS, N., eds. - *Mental illness in primary care: an international study*. New York: John Wiley & Sons Inc., 1995.
- WELLS, K.B.; STEWART, A.; HAYS, R.D.; BURMAN, M.A.; ROGERS, W.; DANIEL, S. - The functioning and well-being of depressed patients: results from the medical outcomes study. *JAMA* 262:916-9, 1989.
- WULSIN, L.R.; VAILLANT, G.E.; WELLS, V.E. - A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med* 61:6-17, 1999.
- ZIEMANN, U.; HALLETT, M.; COHEN, L.G. - Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 18:7000-7, 1998.