MARINA ODEBRECHT ROSA

Efeitos da estimulação magnética transcraniana de
repetição nas alucinações auditivas de pacientes com
esquizofrenia super-refratária ao tratamento

SÃO PAULO
2006

MARINA ODEBRECHT ROSA

**Efeitos da estimulação magnética transcraniana de
repetição nas alucinações auditivas de pacientes com
esquizofrenia super-refratária ao tratamento**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio
Marcolin

SÃO PAULO
2006

DEDICATÓRIA

*Para os meus amores:
Meu marido Alexandro, minha vida, minha
paixão, por estar sempre ao meu lado.
Meu amado filho João Guilherme, por existir.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marco Antônio Marcolin, meu orientador, pela incansável dedicação.

Ao Prof. Dr. Wagner Farid Gattaz, por ter permitido a realização da pesquisa com pacientes do GARPE e pela sua orientação na análise dos resultados.

Ao Prof. Dr. Sérgio Paulo Rigonatti, por ter permitido a realização da pesquisa com pacientes do ECT, pelo incentivo e apoio.

Aos Professores, Dr. Marcio Bernick e Dr. Demetrio Ortega Rumi pelas importantes sugestões no exame de qualificação.

Ao Dr. Hildeberto Tavares por ter ajudado na seleção dos pacientes e pelo auxílio no exame de qualificação.

À Professora Mariana Curi pela inestimável ajuda na análise estatística.

Ao Prof. Dr. Hélio Elkis, por ter permitido a realização da pesquisa com pacientes do Projesq, pela orientação acadêmica e pela ajuda no exame de qualificação.

À Dra. Maria do Carmo e Dr. Sérgio Cabral que ajudaram nas aplicações de EMTr.

Aos psicólogos Martin Luiz Myczkowski e Paulo Boggio que realizaram as escalas de avaliação.

À Srta. Barbara Cristiane Bonetti pela incessante e inestimável colaboração na realização desta pesquisa.

À Sra. Eliza Sumie Sogabe Fukushima pela dedicação de sempre.

Às Srtas. Iramaia e Karina pela ajuda.

Aos colegas do Serviço de Tratamento Biológico do Hospital das Clínicas.

Este trabalho recebeu o prêmio “Best Poster Award by a Trainee” no ACT/ISTS (Association for Convulsive Therapy/International Society of Transcranial Stimulation) Annual Meeting 2006 (Toronto – Canadá)

Lista de Siglas

Resumo

Abstract

1 Introdução	2
2 Revisão da literatura	5
2.1 Estimulação magnética transcraniana	5
2.1.1 Histórico	5
2.1.2 Técnica	8
2.1.3 Mecanismo de ação	11
2.1.4 Efeitos da estimulação	13
2.1.4.1 Efeitos induzidos no cérebro	13
2.1.4.2 Efeitos no sistema endócrino	14
2.1.4.3 Efeitos neuroquímicos	14
2.1.4.4 Efeitos de neuroimagem	17
2.1.4.5 Efeitos na linguagem	19
2.1.4.6 Efeitos no sono	21
2.1.4.7 Efeitos no humor	22
2.1.5 Comparações entre EMTr e ECT	23
2.1.6 Complicações	28
2.1.6.1 Convulsões	28
2.1.6.2 Cefaléia	30

2.1.6.3 Efeitos na audição	30
2.1.6.4 Efeitos na cognição	31
2.1.6.5 Histotoxicidade	32
2.1.6.6 Outras complicações.....	34
2.1.7 Segurança	34
2.1.8 Eficácia nos transtornos psiquiátricos	36
2.1.8.1 Depressão	36
2.1.8.2 Outros transtornos	37
2.1.9 Estimulação magnética transcraniana de repetição e esquizofrenia..	38
2.1.9.1 Fundamentos fisiopatológicos	38
2.1.9.2 Primeiros estudos na esquizofrenia	44
2.1.9.3 Efeitos nas alucinações auditivas	45
2.1.9.4 Efeitos nos sintomas negativos	56
2.1.9.5 Efeito na catatonia	58
2.2 Esquizofrenia resistente ao tratamento antipsicótico	59
2.2.1 Definição	59
2.2.2 Super-refratariedade	62
2.2.3 Esquizofrenia e clozapina	63
2.2.4 Estratégias para o tratamento da equizofrenia super-refratária	65
2.2.4.1 Clozapina e outros antipsicóticos	66
2.2.4.2 Clozapina e outras medicações	67
2.2.4.3 Clozapina e ECT	70

3 Objetivos	74
4 Casuística e métodos	76
4.1 Ética	76
4.2 Critérios de inclusão	76
4.3 Critérios de exclusão	77
4.4 Instrumentos de avaliação	78
4.5 Procedimento	79
4.6 Técnica e aparelhos utilizados	82
4.6.1 Grupo ativo	82
4.6.2 Grupo inativo	85
4.7 Metodologia estatística	85
5 Resultados	88
5.1 Dados demográficos e relativos à doença e ao tratamento	88
5.1.1 Dados demográficos	88
5.1.2 Dados relativos à doença e ao tratamento	89
5.2 Escalas de avaliação	90
5.2.1 Escala de alucinações	90
5.2.1.1 Frequência	90
5.2.1.2 Realidade	92
5.2.1.3 Volume	94
5.2.1.4 Número	95
5.2.1.5 Duração	96

5.2.1.6 Influência	98
5.2.1.7 Nível de incômodo	100
5.2.2 Escala das síndromes negativa e positiva	101
5.2.3 Impressão clínica global	108
5.2.4 Escala visual analógica	109
5.3 Efeitos colaterais	110
5.4 Medicações concomitantes	110
5.5 Relato de alguns casos	111
6 Discussão	115
6.1 Questões metodológicas	115
6.1.1 Tamanho da amostra	115
6.1.2 Critérios diagnósticos e gravidade dos sintomas	115
6.1.3 Refratariedade	117
6.1.4 Medicações concomitantes	118
6.1.5 EMTr lenta e clozapina	119
6.1.6 Técnica da EMTr e desenho dos estudos	120
6.1.6.1 Aplicação inativa	120
6.1.6.2 Parâmetros utilizados	121
6.1.6.3 Estudos cruzados	123
6.1.6.4 Local de aplicação	123
6.2 Variáveis demográficas e relacionadas à doença	124
6.3 Variáveis medidas pelas escalas	125

6.3.1 Escala de alucinações	125
6.3.2 Melhora clínica global	127
6.4 Breve comentário sobre os fundamentos anatômicos das alucinações auditivas	128
7 Conclusões	131
8 Anexos	134
9 Referências bibliográficas	143

LISTA DE SIGLAS

AVC	Acidente vascular cerebral
BHE	Barreira hêmato-encefálica
BPRS	Escala breve de avaliação psiquiátrica
CPF	Córtex pré-frontal
CPFDL	Córtex pré-frontal dorsolateral
EA	Escala de alucinações
ECS	Choque eletroconvulsivo
ECT	Eletroconvulsoterapia
EEG	Eletroencefalograma
EMT	Estimulação magnética transcraniana
EMTr	Estimulação magnética transcraniana de repetição
ERTA	Esquizofrenia refratária a tratamento antipsicóticos
EVA	Escala visual analógica
FMRI	Ressonância nuclear magnética funcional
GABA	Ácido aminobutírico
GFAP	Proteína acídica fibrilar da glia
GTS	Giro temporal superior
ICG	Impressão clínica global
IPq-HCFMUSP	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

ISRS	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
LM	Limiar Motor
NMDA	N-metil-D-aspartato
PANSS	Escala das síndromes negativa e positiva
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PS	Período silencioso
PSYRATS	Escala de medida de sintomas psicóticos
rCBF	Fluxo sanguíneo cerebral regional
RNM	Ressonância nuclear magnética
SANS	Escala de avaliação de sintomas negativos
SAPS	Escala de avaliação de sintomas positivos
SERTA	Super refratária a tratamento antipsicóticos
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único
TC	Tomografia computadorizada
TCE	Trauma crânio-encefálico
TEPT	Transtorno de estresse pós-traumático
TOC	Transtorno obsessivo-compulsivo
TSH	Hormônio estimulante da tireóide

Resumo

Onze pacientes com diagnóstico de esquizofrenia pelo DSM-IV-TR e alucinações auditivas mesmo em uso de clozapina foram distribuídos aleatoriamente para receber estimulação magnética transcraniana de repetição (EMTr) ativa (n=6) ou inativa (n=5) no córtex têmporo-parietal esquerdo. Um total de 160 minutos de EMTr a 1 Hz foi administrada ao longo de 10 dias, 90% do limiar motor, com desenho paralelo, com pacientes e avaliadores cegos, em desenho controlado com grupo inativo. Houve um efeito de grupo significativo nos escores da escala de alucinações (realidade e influência: $p=0,0360$ e $p=0,0493$ respectivamente) e no subitem sintomas positivos da PANSS. A EMTr ativa em associação com clozapina pode ser administrada com segurança para tratar as alucinações auditivas. Embora a amostra consistia de pacientes extremamente refratários, estes resultados sugerem haver alguns efeitos da EMTr a 1 Hz no córtex têmporo-parietal esquerdo.

Abstract

Eleven schizophrenics patients according to DSM-IV-TR criteria and experiencing auditory hallucinations in spite of treatment with clozapine were randomly allocated to receive repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) (n=6) or sham stimulation (n=5) over left temporo-parietal cortex. A total of 160 minutes of 1 Hz rTMS was administered over 10 days at 90% motor threshold, with patients and raters blind to treatment modality, using a sham-controlled, parallel design. There was a significant group effect for the Auditory Hallucinations Rating Scale scores (reality and attencional salience: $p=0.0360$ and $p=0.0493$ respectively) and the sub item positive symptoms of PANSS. Active rTMS in association with clozapine can be administered safely to treat auditory hallucinations. Although the sample consisted of extremely refractory patients, the results suggest some effects of 1 Hz rTMS over Left temporoparietal.

1- INTRODUÇÃO

1- INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental que se manifesta com uma série de sinais e sintomas presentes por pelo menos seis meses (DSM-IV, APA, 1994). É um transtorno devastador que afeta cerca de 1% da população (Loranger, 1987), e está associado a uma disfunção sócio-ocupacional importante. Os sintomas podem ser classificados em positivos e negativos (Crow, 1985). Os positivos são caracterizados por distorções do pensamento, da percepção, da linguagem e comunicação e do comportamento. Estima-se que 50 a 70% dos pacientes apresentam alucinações auditivas e cerca de 25% são refratários ao tratamento medicamentoso convencional. Dentre estes pacientes refratários, 40% também não respondem à clozapina e são chamados de super-refratários.

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma nova técnica capaz de produzir estímulos tanto excitatórios quanto inibitórios no cérebro, através de um método indolor, não-invasivo e simples de ser aplicado. Na psiquiatria, vem sendo usada desde 1992 com resultados clínicos surpreendentes, mostrando, na maioria dos estudos realizados, uma boa eficácia no tratamento da depressão e também um possível efeito positivo na esquizofrenia (Burt et al, 2002).

Com a EMT foi possível, pela primeira vez, oferecer uma estimulação elétrica cerebral 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 estimulação magnética transcraniana de repetição (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 destes distúrbios através das novas técnicas de neuroimagem ajudou a programar e controlar o tratamento com EMT.

Esta pesquisa consistiu de um ensaio clínico com distribuição aleatória para avaliar os efeitos da EMTr como meio para diminuir as alucinações auditivas em pacientes com esquizofrenia super-refratária ao tratamento medicamentoso. Foram selecionados 11 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão/exclusão para receber estimulação ativa de baixa frequência (1 Hz) no córtex têmporo-parietal esquerdo ou estimulação inativa por duas semanas. Foram aplicadas escalas de avaliação da psicopatologia e os dois grupos foram comparados ao final das aplicações.

2 – REVISÃO DA LITERATURA

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1- Estimulação magnética transcraniana

2.1.1- Histórico

Faraday em 1831 realizou os primeiros estudos sobre a conversão de energia elétrica em campos magnéticos e vice-versa. Houve então, uma evolução significativa no controle desta técnica e uma ampliação na sua utilização (Eisen, 1992). As pesquisas de Faraday demonstraram que correntes são produzidas por um campo magnético alternante e não por um campo estático. Aplicando este conceito à estimulação de um corpo vivo, pode-se considerar que os tecidos formam o circuito secundário. O circuito primário é a bobina de estimulação através da qual o estimulador descarrega pulsos de corrente que criam um campo magnético. Este vai gerar um fluxo elétrico sem contato direto com o tecido (Eisen, 1992).

O primeiro uso da estimulação magnética em neurociências foi feito por um médico e físico chamado D'Arsonval no final do século XIX (D'Arsonval, 1896; Geddes, 1991). Ele apresentou para a sociedade de biologia de Paris o relato da indução de fosfenos (flashes de luz “vistos” ou percebidos visualmente por um indivíduo)

quando um campo magnético era aplicado à cabeça da pessoa (Mills, 1999). Poucos anos depois, Beer (1902) também relatou fosfenos induzidos por um campo magnético aplicado à cabeça. Ao que parece, estas sensações surgiam devido à estimulação direta da retina e não a uma estimulação central (Barker, 1999).

O entusiasmo pela pesquisa sobre a estimulação magnética reapareceu quando Bickford; Fremming (1965) conseguiram contrair um músculo esquelético de animais e seres humanos utilizando um campo magnético pulsátil. Estes autores tiveram o interesse de estudar a aplicação da estimulação magnética para estimular estruturas corticais através de um crânio intacto. Este tipo de estimulação possibilitaria uma ferramenta útil no diagnóstico de lesões cerebrais e, possivelmente, com finalidade terapêutica (Mills, 1999).

Barker, em 1974 iniciou a pesquisa sobre o uso de campos magnéticos pulsáteis de curta duração (Figura 1). Em 1975 surgiu então, o primeiro estimulador magnético com utilidade prática (Barker et al. 1985, 1986). Barker et al. (1985) conseguiram fazer a primeira estimulação magnética do córtex motor. Estes autores posicionaram uma bobina sobre o vértex de um voluntário normal, demonstraram movimentos da mão e registraram potenciais de ação motores evocados do abdutor do dedo mínimo. A importância clínica do aparelho era óbvia, tanto que Barker e seu grupo receberam o prêmio da instituição de engenheiros elétricos para inovações em 1987.

Figura 1: Barker com sua máquina de EMT em 1985

Nos primeiros anos da sua introdução, a estimulação magnética era usada somente por neurologistas para explorar o córtex humano (Pascual-Leone, 1993).

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

O interesse pela EMT vem crescendo consideravelmente, principalmente em pesquisas.

O início da utilização da EMT para transtornos psiquiátricos ocorreu em 1992, quando a equipe do professor Pascual-Leone, estudando o uso da EMT na doença de Parkinson, observou que dois pacientes com Parkinson e depressão, apresentaram melhora do humor após o uso de EMT. Seus resultados só foram publicados dois anos depois (Pascual-Leone et al., 1994a, 1994b).

Hoflich et al. (1993) publicaram o primeiro relato de dois casos de depressão maior resistente às medicações nos quais foi utilizada a EMT.

De suma importância foi o desenvolvimento de estimuladores capazes de produzir séries de estímulos com frequência mais alta, pois os efeitos da estimulação do cérebro eram apenas vistos se a área fosse estimulada de forma repetitiva (Dhuna et al., 1991; Pascual-Leone et al., 1991).

Desde então, vários pesquisadores, inclusive no nosso grupo no IPq-HCFMUSP (Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), vêm realizando estudos utilizando a EMT em modelos animais e ensaios clínicos em seres humanos, mas ainda mais descobertas devem ser feitas sobre esta recente técnica.

2.1.2- Técnica

A técnica consiste em atingir o cérebro de forma dirigida, através de pulsos magnéticos sobre o crânio, os quais, atravessando os tecidos, geram uma corrente

elétrica capaz de provocar alterações na atividade das células nervosas (Marcolin; da Costa, 1999). A EMT implica na colocação de uma bobina eletromagnética que recebe uma corrente elétrica alternada, extremamente potente (até 8000 ampères, gerando um campo magnético em torno de 1,5 a 2,0 Tesla) (Pascual-Leone et al., 2002) sobre o crânio humano (Burt et al., 2002) (Figura 2).

Figura 2: Indução da corrente elétrica pelo campo magnético. Magnetic field: campo magnético; TMS coil: bobina de estimulação; induced current: corrente induzida (Revisão sobre EMTr in [Science](#), 18 de Junho, 2001)

Quando o campo magnético induz uma corrente elétrica no córtex motor, pode ser produzida uma resposta muscular no membro contralateral, sendo este um efeito visível da EMT. A intensidade do campo magnético necessária para produzir movimentos motores varia consideravelmente entre indivíduos e é conhecida como limiar motor (LM) (Pascual-Leone et al., 2002). O limiar para se produzir reações motoras observáveis na musculatura contralateral é facilmente mensurável, mas ainda é

incerta a relevância deste limiar para outras regiões do córtex. Todavia, a maioria dos autores utiliza este parâmetro como referencial para a intensidade do estímulo a ser aplicado em outras regiões (esta intensidade costuma ser calculada em porcentagem do LM) (Hallet, 2000). Quando a EMT é aplicada em outras regiões do córtex cerebral, os resultados irão variar em função da área escolhida (p. ex., córtex occipital, córtex pré-frontal), assim como do tipo de estimulação (p. ex., baixa ou alta frequência). Efeitos cognitivos e emocionais, por exemplo, poderão ser obtidos.

Existem dois tipos de EMT: a EMT de pulso único e a EMT de repetição. A EMT de pulso único foi a primeira a ser desenvolvida e é mais utilizada para o estudo de vias motoras. Nesse caso, em cada aplicação, uma corrente única é induzida no córtex. Na EMTr, como o próprio nome diz, são utilizados pulsos repetidos, de frequência variável (1-60 Hz) (Marcolin; da Costa, 1999). Dependendo da frequência de estimulação, os pulsos repetitivos podem inibir transitoriamente a função ou região do córtex cerebral (frequências de até 1 Hz) ou podem aumentar a excitabilidade de estruturas corticais atingidas (frequências maiores que 1 Hz). A EMTr rápida (frequência >1 Hz) produz facilitação da excitabilidade cortical e aumento local da circulação sanguínea cerebral (Chen et al., 1997a, b), enquanto que a EMTr lenta (frequência = 1 Hz) produz inibição da excitabilidade cortical (Pascual-Leone; Meador, 1998; Wassermann, 1998). Aparentemente, a diminuição da excitabilidade está correlacionada com uma diminuição do fluxo e metabolismo cerebrais (Wassermann, 1998).

Existem dois tipos de bobinas de estimulação mais comumente utilizadas, a circular e a em forma de oito (também chamada “dupla” ou “butterfly”). As bobinas

circulares foram as primeiras a serem utilizadas em estudos neurofisiológicos. Contudo, por provocarem um estímulo menos focal, estão cada vez mais sendo substituídas pelas bobinas duplas (Bohning et al., 2000; Mills, 1991). Um dos aparelhos utilizados e sua bobina podem ser vistos na Figura 3.

Figura 3: Estimulador e bobina (em figura de 8) Magpro ® (Dantec Medical).

2.1.3- Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da EMT ainda não é totalmente conhecido. Diversos estudos em animais têm sido apresentados para mostrar o efeito antidepressivo da EMT. Foram encontradas em camundongos, por exemplo, alterações significativas na concentração de dopamina, serotonina e de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) que

são compatíveis com os efeitos antidepressivos no cérebro, após uma sessão de EMTr (Ben-Shachar, 1997).

George; Wassermann (1994) sugerem que a disfunção do córtex pré-frontal (CPF) esquerdo possa estar associada à depressão. Estudos de neuroimagem com tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) encontraram relações importantes entre anormalidades no lobo pré-frontal e depressão. George et al. (1996a, b) publicaram um estudo no qual descrevem resultados excelentes da aplicação da EMTr sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo em dois de seis pacientes com depressão resistente ao tratamento medicamentoso. Baxter et al. (1985) encontraram um metabolismo diminuído no CPFDL esquerdo em todas as formas de depressão e uma correlação direta entre a gravidade da depressão e a diminuição do metabolismo frontal. Bench et al. (1995) descreveram a mudança de padrão na circulação cerebral em um grupo de 25 pacientes tratados para depressão. Eles compararam o fluxo sanguíneo cerebral pré e pós-tratamento e observaram que a remissão da depressão se correlacionava com o retorno à normalidade da hipoperfusão do CPFDL esquerdo. Embora o exato mecanismo de ação da EMT ainda não esteja totalmente elucidado, tem sido sugerido que haja uma influência na estimulação das atividades neuronais que produziriam alterações metabólicas transitórias ou prolongadas em níveis cortico-subcorticais, sendo estas responsáveis por alterações comportamentais.

2.1.4.- Efeitos da estimulação

2.1.4.1- Efeitos induzidos no cérebro

A EMT tem utilidade indiscutível para o estudo da neurofisiologia e para o neurodiagnóstico de afecções motoras, além de utilidade terapêutica para algumas condições psiquiátricas. Tem sido utilizada, ainda, como um método para estimular neurônios cerebrais em seres humanos em estado de vigília (George et al., 1999a, c). Quando a EMT é aplicada sobre o córtex visual primário, por exemplo, pode ocorrer a percepção de fosfenos (Amassian et al., 1989).

A ação da EMT ocorre através de efeitos primários e secundários. Primeiro há uma ação direta das correntes elétricas induzidas dentro do tecido cerebral pelos campos magnéticos sobre os elementos neuronais (axônios, dendritos e corpos celulares). Efeitos secundários indiretos importantes resultam de ações transinápticas destes elementos excitados. Por exemplo, a ativação de grandes células piramidais pode ter efeitos difusos sobre alvos pós-sinápticos destas células e a excitação de axônios terá efeitos antidrômicos (de volta ao longo da árvore dendrítica do axônio) e ortodrômicos (para longe do corpo celular e em direção ao alvo de projeção do neurônio) (Stuart et al., 1997).

2.1.4.2- Efeitos no sistema endócrino

Pascual-Leone et al. (1991), em um estudo sobre bloqueio da fala com EMTr, fizeram dosagens dos níveis hormonais de prolactina, hormônio adrenocorticotrófico, hormônio estimulante da tireóide (TSH), hormônio folículo estimulante e hormônio luteinizante. Não foram encontradas alterações hormonais, com exceção de um paciente que apresentou uma convulsão, mostrando aumento de prolactina. Wassermann et al. (1996b) também não encontraram alterações nos níveis de prolactina com EMTr em frequências de 1 ou 20 Hz. George et al. (1996a) encontraram aumentos consistentes no TSH, paralelo ao decréscimo da tristeza após EMTr com 5 Hz na área pré-frontal.

2.1.4.3- Efeitos neuroquímicos

Com a utilização aguda, a EMTr modula o conteúdo de dopamina e serotonina e as suas taxas de reciclagem. Cronicamente, a EMTr modula os receptores β -adrenérgicos corticais, reduz os receptores serotoninérgicos 5-HT₂ do córtex frontal, aumenta os receptores 5-HT_{1A} no córtex frontal e cíngulo, e aumenta os receptores NMDA no hipotálamo ventromedial, amígdala baso-lateral e córtex parietal (Lisanby; Belmaker, 2000).

Entre os efeitos neuroquímicos, são descritos o aumento da estereotipia induzida por apomorfina (Fleischmann et al., 1995) e a redução da imobilidade no teste de natação de Porsolt (Fleischmann et al., 1994, 1996), ambos sugestivos de efeito antidepressivo. A apomorfina é um agonista dopaminérgico que promove movimentos

estereotipados em animais (aumento da locomoção, redução do repouso, aumento do estado de alerta, movimentos repetidos de pôr o focinho no chão) (Essman et al., 1995). O teste de natação de Porsolt mede a flutuação e o comportamento ativo de ratos colocados em uma piscina. A redução da imobilidade sugere efeito desinibitório e atividade do tipo antidepressiva (Bruhwyler et al., 1995).

Há alguns relatos de que a EMT induza modificações semelhantes à ECT nas monoaminas cerebrais, ligação a receptores adrenérgicos e indução genética em cérebro de ratos (Fleischmann et al., 1994, 1996; Ben-Sachar et al., 1997; Fujiki; Steward, 1997).

Fujiki; Steward (1997) compararam os efeitos de 25 Hz de EMTr e choque eletroconvulsivo (ECS) em ratos. Eles avaliaram as conseqüências da estimulação magnética na expressão do RNAm da proteína acídica fibrilar da glia (GFAP) no sistema nervoso central (SNC). Aplicaram séries de EMTr (1-30 séries com frequência de 25 Hz e duração de 10 segundos) em ratos, com bobinas de 5 cm de diâmetro. A estimulação produziu aumento intenso nos níveis de RNAm produtor de GFAP no giro denteado hipocampal e aumentos modestos no córtex cerebral. Os aumentos seletivos no giro denteado foram similares àqueles observados após o choque eletroconvulsivo único. Estes resultados indicam que a EMT pode ser utilizada para modular a expressão genética astrogliar, induzindo o primeiro estágio de uma resposta reativa que é similar àquela observada após uma lesão do SNC.

Ji et al. (1998) compararam EMTr a 25 Hz e ECS em camundongos. Eles observaram que ambos produziram um aumento da expressão genética imediata precoce, mas em diferentes padrões. O ECS aumentou o RNAm de c-fos no cérebro,

particularmente no hipocampo e no neocórtex. A EMTr, pelo contrário, aumentou o RNAm de c-fos mais discretamente, particularmente no núcleo paraventricular do tálamo e em outras regiões envolvidas na regulação de ritmos circadianos. Parte desta resposta é, provavelmente, devida à ativação direta, pois a EMTr também ativa neurônios do núcleo paraventricular do tálamo.

Fleischmann et al. (1999) aplicaram EMTr a 20 Hz em camundongos e observaram que a exposição crônica produzia um aumento no limiar convulsivo similar àquele descrito para ECS e ECT.

Tem se evidenciado que a EMTr pode representar uma técnica capaz de induzir mudanças plásticas nos circuitos corticais, o que pode ser de eventual valor terapêutico. O mecanismo que está envolvido na produção dos efeitos a longo prazo pode ser devido a uma mudança na eficácia sináptica. Tais mudanças são vistas na potencialização e depressão a longo prazo e/ou mudanças globais na excitabilidade neural causada por mudanças no potencial de membrana de repouso (Touge et al., 2001). A EMTr a 1 Hz pode produzir efeitos análogos a depressão a longo prazo provocados pela estimulação elétrica direta a 1 Hz da substância cinzenta em estudos animais, os quais podem produzir efeitos durando muitas semanas (Post et al., 1999). Além disso, estudos em animais têm revelado que os efeitos crônicos da EMTr exercem mudanças na ligação dos receptores de forma similar a ação antidepressiva. A EMTr pode ter um efeito persistente através da indução gênica (Ji et al, 1998). Estes achados podem explicar os efeitos de neuroplasticidade da EMTr (Lisanby et al, 2000).

2.1.4.4- Efeitos de neuroimagem

Os estudos que combinam EMT e neuroimagem, como PET (Paus et al., 1997a), SPECT (George et al., 1999b), eletroencefalograma (EEG) (Ilmoniemi et al., 1997) ou ressonância nuclear magnética funcional (fMRI) (Bohning et al., 1998), podem ajudar a guiar o posicionamento da bobina (para saber que região está sendo efetivamente estimulada) e a entender a distribuição dos campos magnéticos induzidos no cérebro (Sackeim et al., 1993). Também é possível utilizar a imagem para medir os efeitos imediatos, a curto e a longo prazo da EMT na atividade neuronal (Figura 4).

Figura 4: Regiões ativadas ao se ouvir palavras faladas

O mapeamento das áreas corticais motoras pela EMT segue os princípios básicos de Penfield. Mapas são gerados pela quantificação do efeito motor, relacionando-o com o local do escalpe que é estimulado (Amassian et al., 1989).

A ressonância nuclear magnética estrutural pode ser utilizada para visualizar com maior precisão a localização do cérebro individual que está sendo estimulada. Para isso pode-se utilizar, por exemplo, um sistema estereotáxico (Peters et al., 1996) para guiar a bobina.

Ao estimular o cérebro com EMT, os efeitos centrais desta estimulação podem ser medidos com uma variedade de métodos. Vários estudos iniciais empregaram SPECT para quantificar as mudanças na perfusão cerebral durante a EMT (Shaffran et al., 1989; Dressler et al., 1990). Mais recentemente, a EMT e a PET têm sido combinados para estudar a conectividade do córtex cerebral humano (Paus et al., 1997a, b). Em estudos deste tipo, a EMT é aplicada enquanto as mudanças no fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF) são medidos com PET.

O EEG é outro registro que pode ser utilizado durante a EMT. Craco et al. (1989) e Amassian et al. (1992) foram os primeiros a utilizar a combinação de EMT com EEG.

Por fim, pode-se realizar o mapeamento do cérebro após a aplicação da EMT para observar os efeitos. George et al. (1995), por exemplo, relataram uma normalização do decréscimo do metabolismo de glicose após a EMT em um paciente. Além de prover dados sobre as mudanças no metabolismo cerebral, a PET pode também ser utilizado para quantificar possíveis mudanças na atividade enzimática de diferentes sistemas de neurotransmissão e na ocupação de receptores.

George et al. (1999b) realizaram um estudo com SPECT antes e imediatamente após a estimulação do CPF esquerdo por 2 minutos ou 18 minutos com alta frequência, em oito adultos normais. Houve (na SPECT aos 18 minutos) uma perfusão relativamente diminuída no CPF esquerdo, no giro do cíngulo anterior bilateralmente e no córtex

temporal anterior. Também foi encontrado um aumento da perfusão no córtex órbito-frontal (maior à esquerda), no tálamo e no hipotálamo.

2.1.4.5- Efeitos na linguagem

Vários estudos neuropsicológicos já foram realizados, utilizando a EMT (p. ex., Hotson et al., 1994; Jennum et al., 1994; Pascual-Leone et al., 1991, 1994b; Hufnagel et al., 1993; Miechelucci et al., 1994) para interferir com a atividade neuronal relacionada com a linguagem.

A EMT pode produzir tanto inibição quanto facilitação dos processos de linguagem. Um dos principais focos de estudo de EMT tem sido a criação de “lesões temporárias” em áreas da linguagem do córtex cerebral (Figura 5).

Figura 5: Principais áreas cerebrais envolvidas com a linguagem

EMTr sobre a região frontal inferior esquerda bloqueia a fala na maioria dos sujeitos. O bloqueio da fala é obtido mais facilmente sobre o córtex motor facial, mas uma afasia verdadeira é rara. A produção de “lesões temporárias”, que poderia suplementar ou tomar o lugar do teste de Wada, era uma das primeiras finalidades da EMT na testagem cognitiva. O teste de Wada consiste na injeção intracarotídea de amobarbital e é utilizado na avaliação pré-operatória para neurocirurgias. Esta injeção anestesia os territórios arteriais correspondentes de um dos hemisférios por vários minutos, permitindo a avaliação das capacidades de linguagem e memória do outro hemisfério isoladamente (Wada; Rasmussen, 1960). Contudo, tentativas iniciais de utilizar a estimulação de pulso único sobre as áreas de Broca e Wernicke não

produziram efeitos claros (George et al., 1996a). Com a utilização de EMTr foi relatada uma facilitação de muitos testes relacionados à linguagem, incluindo associação oral de palavras, recapitulação de histórias, “digit span” e nomeação de figuras. Quando a estimulação magnética é utilizada para interferir com a liberação da fala, os critérios de lateralização da linguagem parecem correlacionar-se bem com a subjetiva lateralidade motora (destro ou canhoto) e com resultados do teste de Wada. Contudo, o valor preditivo destes achados ainda é incerto. É de se notar que vários estudos encontraram um aparente excesso de dominância hemisférica direita ou de dominância bilateral pelos critérios da EMT (George et al., 1996a).

2.1.4.6- Efeitos no sono

Cohrs et al. (1998), em estudo aberto, avaliaram os efeitos da EMTr no sono REM de 13 voluntários normais do sexo masculino. Utilizaram EMTr de alta frequência (160 séries de cinco estímulos a 20 Hz, com intervalos de oito segundos, e estimulação focal com 120% do LM), em 5 diferentes áreas do cérebro (pré-frontal direita e esquerda, parietal inferior direita e esquerda, e médio-occipital), além de uma estimulação inativa no vértex (bobina angulada a 90 graus do escalpe). O estímulo era aplicado pela manhã e, à noite, era realizada a polissonografia (Rechtschaffen; Kales, 1968). A EMTr ativa induziu um prolongamento significativo na latência do sono REM, sendo os efeitos mais pronunciados após a estimulação do hemisfério esquerdo. Também foi observado um prolongamento da duração do ciclo REM-não-REM (tempo entre o começo do sono não-REM e o fim de um período de sono REM). A mudança

observada na arquitetura do sono é a mesma relatada para o uso de antidepressivos em pacientes normais (Reimann et al., 1990) e em pacientes com depressão (Sharpley; Cowen, 1995).

2.1.4.7- Efeitos no humor

A EMTr pode modular sistemas de humor em voluntários normais (George et al., 1999c).

Alguns estudos iniciais realizados com EMTr para produzir bloqueio da fala induziram a crises de choro (Michelucci et al., 1994; Pascual-Leone et al., 1991).

Três estudos relataram a indução de um leve aumento na taxa de tristeza após estimulação sobre o CPFDL esquerdo, enquanto que houve um leve aumento na sensação de alegria após estimulação sobre o CPFDL direito, com duração variável de 20 minutos a cinco-oito horas (George et al., 1996a, Pascual-Leone et al., 1996b; Martin et al., 1997). No estudo de George et al. (1996a), foram estudados 10 adultos normais. A estimulação do CPFDL esquerdo estava associada com um aumento da tristeza. Houve também um aumento periférico de TSH após a estimulação. Este resultado foi consistente com o estudo de Pascual-Leone et al. (1996b), no qual foram estimuladas diferentes regiões no mesmo dia. Os efeitos mais significativos foram observados dentro de 30 minutos após a estimulação da região pré-frontal. Martin et al. (1997) estudaram nove sujeitos adultos normais, utilizando um desenho com distribuição aleatória. Os pacientes receberam estimulações ao longo de cinco dias, no CPFDL esquerdo e direito e estimulação inativa. Durante a estimulação pré-frontal direita houve um aumento da

alegria, enquanto que a estimulação pré-frontal à esquerda resultou em um aumento da tristeza. Curiosamente, a lateralidade destes efeitos encontrada em voluntários normais é contrária à descrita para pacientes deprimidos, embora estes fossem estudos iniciais (George et al., 1997b).

Em um estudo realizado na Alemanha (Cohrs et al., 2000), foram feitas comparações de estímulos em voluntários normais de 80% e 120% do LM. Estes autores encontraram alterações do humor apenas quando a estimulação era supraliminar (isto é, 120% do LM).

Mosimann et al. (2000) realizaram um estudo cruzado, em 25 voluntários normais, comparando estimulação pré-frontal esquerda e estimulação inativa. Aplicando-se a escala visual analógica (EVA) de mudanças do humor, não foram encontradas diferenças entre os três grupos.

Nedjat; Folkerts (1999) relataram um estudo paralelo no qual três de 50 voluntários normais recebendo uma única sessão de EMTr no CPFDL esquerdo apresentaram um período transitório de hipomania.

Muitos trabalhos têm sido realizados com a finalidade de aportar dados para um maior entendimento da anatomia e fisiologia da emoção através da EMT (George et al., 1996b, Sackeim et al., 1978).

2.1.5- Comparações entre EMTr e ECT

A ECT é uma técnica na qual uma crise convulsiva generalizada é induzida, sob anestesia, para o tratamento de transtornos psiquiátricos. A EMTr é um método ainda em

investigação, que tem sido estudado como um possível tratamento para transtornos neuropsiquiátricos (Rigonatti et al., 2004).

A EMT se parece com a ECT no sentido de que ambas alteram a atividade neuronal e modificam o humor. Contudo, algumas diferenças importantes existem.

A despolarização neuronal pode ser provocada de duas maneiras: por estímulo elétrico e por estímulo magnético. As principais limitações da ECT são decorrentes da deflexão que sofre o estímulo elétrico para atravessar a resistência da pele e da calota craniana e atingir o tecido cerebral. É necessário que se utilize uma carga elétrica alta causando uma estimulação dolorosa e pouco localizada; por isso, há necessidade de uma indução anestésica (Saypol et al., 1991; Fink, 1979).

A EMTr apresenta visíveis vantagens sobre a ECT. Destacam-se entre as possíveis vantagens a ausência de dor, principalmente muscular, o fato de não necessitar de anestesia nem da indução de crises convulsivas e o pequeno risco de efeitos cognitivos, além da ausência do estigma que a ECT carrega por parte dos leigos e médicos. A EMTr não provoca confusão pós-ictal. Dores de cabeça são comuns em ambos os tratamentos, mas mais leves com EMTr. Náuseas são exclusivas da ECT (em geral, relacionadas com a anestesia).

A ECT é aplicada de duas a três vezes por semana, enquanto que o melhor esquema para a EMTr ainda não está definido. Existe uma certa fugacidade nos efeitos da ECT, sendo necessária uma continuação e manutenção do tratamento após a melhora clínica. A duração dos efeitos benéficos da EMTr não é conhecida, mas os dados existentes sugerem também um efeito fugaz (Rosa et al., 2004a).

A ECT atual utiliza ondas de pulso-breve bifásicas. A forma de onda induzida pela EMTr é mais complexa e pode variar muito entre os estimuladores disponíveis. Isto ocorre porque a corrente induzida no meio condutor (tecido cerebral) é proporcional à taxa de mudança da corrente na bobina (Barker et al., 1985). Para diminuir a dissipação e reduzir a energia necessária, alguns estimuladores disparam uma corrente bifásica na bobina, o que resulta em uma corrente trifásica induzida no tecido (Figura 6a). Devido às limitações da bobina e dos capacitores, a duração do campo elétrico induzido pela EMTr é extremamente breve (0,2 a 1 ms), enquanto que a duração do pulso para ECT está na ordem de 0,25 a 2 ms (Rosa et al., 2004a).

Os aparelhos modernos de ECT utilizam princípios de corrente constante. Alguns aparelhos permitem especificar os parâmetros de estimulação (Sackeim et al., 1993). Com a EMTr, os parâmetros que são tipicamente manipulados incluem a frequência do pulsos (1 a 60 Hz), a amplitude (0 a 100% da capacidade), a duração da série (0,5 a 10 segundos) e o intervalo entre as séries. Os efeitos neurofisiológicos e comportamentais da EMTr parecem ser dependentes da frequência, como já foi considerado anteriormente. A densidade da corrente de pico no cérebro é substancialmente maior com ECS do que com a EMTr (Lisanby et al., 1998) (Figura 6b).

Figura 6: A) forma de onda elétrica induzida com pulso de repetição (1) e com pulso simples (2); B) registros intracerebrais de voltagem no córtex pré-frontal do macaco Rhesus in vivo com EMTr e ECS.

Apenas uma pequena proporção do estímulo de ECT atinge o cérebro. Isto ocorre devido à resistência imposta pelo crânio.

No caso da EMTr, o campo magnético não é atenuado nem defletido pelo escalpe ou pelo crânio. A amplitude do campo elétrico induzido estará em função da distância entre a bobina e o tecido, da impedância tecidual local, da geometria da bobina e de sua orientação. Em geral, a amplitude do campo elétrico induzido decai logarithmicamente em função da distância da bobina (Epstein, 1990).

A profundidade de penetração com EMTr depende da energia do estimulador, da geometria da bobina e de sua orientação (Epstein, 1990). Com os aparelhos modernos, a estimulação restringe-se ao córtex, com limite na junção da substância cinzenta com a

branca. A ECT, em contraste, atinge uma maior profundidade que a EMTr, alcançando áreas diencefálicas.

O principal parâmetro para individualizar a carga em ECT é o limiar convulsivo, sendo a carga, em geral, dosada em termos de porcentagem deste limiar. Para a EMTr, o parâmetro utilizado atualmente é o LM. Sabe-se que este limiar é importante para determinar o risco de uma crise convulsiva, mas não se sabe o quanto é útil para determinar a carga ideal para o efeito terapêutico.

Tanto na ECT como na EMTr, são afetadas estruturas cerebrais distantes do local da estimulação direta. O quanto essa modulação é essencial para a ação terapêutica tem sido tópico de intensa investigação. A ausência de correlação entre efeitos diencefálicos e eficácia da ECT pode ser um argumento a favor da ação pouco profunda da EMTr. Os efeitos remotos (transinápticos) ainda não são completamente conhecidos. Teneback et al. (1999) relataram mudanças no fluxo sanguíneo límbico, longe do local de estimulação, incluindo aumentos no cíngulo anterior e diminuição temporal medial nos pacientes respondedores.

A ECT é um método consagrado há mais de 50 anos e com eficácia comprovada. A possibilidade de que a EMTr venha a substituir a ECT tem sido comentada devido a algumas semelhanças. Contudo, as diferenças são grandes e não parece que se trate de uma substituição, mas de mais uma opção no arsenal terapêutico existente para o tratamento de transtornos psiquiátricos.

2.1.6- Complicações

2.1.6.1- Convulsões

A maior preocupação é o risco da indução de convulsões com a EMT, apesar de que vários estudos formais com pacientes sabidamente epiléticos não induziram convulsões (Hufnagel; Elger, 1991).

Com o uso de EMT de pulso único, foram induzidas convulsões em alguns pacientes com infartos cerebrais extensos ou outras lesões estruturais (Hömberg; Netz, 1989; Kandler, 1990; Fauth et al., 1992). Contudo, não parece haver relatos de convulsões em pacientes com lesões que fossem totalmente subcorticais (Wassermann, 2002).

Pacientes com epilepsia sem lesões grosseiras podem também ter um pequeno risco com o uso de EMT de pulso único. Hufnagel et al. (1991) realizaram uma série de estudos em uma variedade de pacientes (Hufnagel et al., 1990a, b, c; Düzel et al., 1996), relatando que a EMT podia ocasionalmente induzir convulsões ou ativar focos epiléticos eletroencefalográficos. Contudo, Tassinari et al. (1990) não conseguiram provocar convulsões em 58 pacientes. Apenas um caso foi relatado no qual a EMT de pulso único pôde produzir convulsões repetidamente em um indivíduo (Classen et al., 1995).

A indução de convulsões pela EMTr ocorreu em seis voluntários normais e um paciente com depressão (Wassermann, 2002) (houve também um oitavo paciente, que apresentava epilepsia do lobo temporal, no qual ocorreu uma generalização secundária)

(Dhuna et al., 1991). Este número é proporcionalmente insignificante para milhares de aplicações realizadas em todo o mundo (Wassermann et al., 1996a; Pascual-Leone et al., 1993; Wassermann et al., 1996b; Wassermann, 1998). A maioria ocorreu com estimulação do córtex motor primário (mas três ocorreram com estimulação da região pré-frontal) (Wassermann, 1998; Rosa et al., 2004b). Ocorreram também com parâmetros de estimulação muito acima dos limites de segurança (Pascual-Leone et al., 1993), curto intervalo entre as séries o que faz aumentar a excitabilidade cortical (Wassermann et al., 1996a) (Chen et al., 1998) e uso de medicações que diminuem o limiar convulsivo tais como amitriptilina e haloperidol (Pascual-Leone et al., 1996a) (George; Belmaker, 2000).

Intervalos menores do que 1 segundo entre as estimulações parecem aumentar muito o risco de desencadeamento de convulsão, enquanto que intervalos maiores do que 20 segundos parecem extremamente seguros (Wassermann et al., 1996a). Sabe-se que frequências entre 5 a 20 Hz aumentam a excitabilidade do córtex motor (Berardelli et al., 1998) e que frequências mais baixas (até 1 Hz) parecem diminuir a excitabilidade cortical (Chen et al., 1997a).

Devido ao risco de convulsões, além dos parâmetros de segurança, George; Belmaker (2000) sugerem seis grupos de pacientes em que deveria ser considerada a exclusão em estudos com EMTr:

- 1) Pacientes com encefalopatias focais ou generalizadas (p. ex., tumor, acidente vascular cerebral [AVC], meningite, encefalite) ou trauma crânio-encefálico (TCE) grave, pois estas condições favorecem a formação de um foco epileptogênico.

- 2) Indivíduos com epilepsia não tratada.

- 3) Indivíduos que têm parentes de primeiro grau com epilepsia idiopática.
- 4) Pacientes que iniciaram recentemente o uso de medicações que diminuem o limiar convulsivo (p. ex., medicações tricíclicas e antipsicóticos).
- 5) Indivíduos que fazem consumo pesado de álcool e que estão em maior risco caso o consumo seja interrompido abruptamente. Também aqueles em uso atual de drogas epileptogênicas (p. ex., cocaína).
- 6) Indivíduos com doença cardíaca importante ou com aumento da pressão intracraniana que têm maior risco de apresentar seqüelas severas decorrentes de uma possível convulsão.

É atualmente recomendado que a EMTr seja realizada em uma sala equipada com oxigênio e aparelhagem de emergência, para o caso de uma convulsão acidental.

2.1.6.2- Cefaléia

Um dos efeitos mais comuns da EMTr é a cefaléia. A estimulação em altas frequências pode resultar em cefaléias devido à contração muscular em 5 a 20% dos pacientes. Este efeito é responsivo ao tratamento com analgésicos comuns como acetaminofen ou aspirina (George et al., 1999c).

2.1.6.3- Efeitos na audição

Um efeito imediato pode surgir em decorrência do ruído produzido pela bobina. Foi demonstrado um aumento no limiar auditivo transitório em seres humanos com o

uso da EMT (Pascual-Leone et al., 1992). O risco pode ser ainda maior com a EMTr. Isto pode ser evitado com a utilização de protetores auriculares.

2.1.6.4- Efeitos na Cognição

No que se refere à EMT de repetição, podem ocorrer algumas alterações cognitivas transitórias e questiona-se se pode provocar déficits mais duradouros (George; Belmaker, 2000).

Pascual-Leone et al. (1993) avaliaram os possíveis déficits cognitivos e psicomotores em nove indivíduos sem alteração neurológica prévia. Foi realizada uma bateria de testes neuropsicológicos antes e depois da estimulação em várias regiões do escalpe, com estímulos em intensidade máxima e com uma ampla variação de frequências. Não houve efeito significativo da EMTr em nenhum destes testes, exceto em um paciente que apresentou convulsão generalizada. Curiosamente, houve uma tendência a um encurtamento do tempo de reação motora e a uma melhora da memória verbal nos pacientes que receberam as maiores quantidades de estimulação nas frequências mais altas. Wassermann et al. (1996b) realizaram um experimento e encontraram resultados semelhantes ao estudo anterior. Houve uma tendência a um melhor desempenho no teste de memória com a frequência de 20 Hz e uma pequena, mas significativa, melhora na fluência verbal. Estes estudos sugerem que a EMTr possa melhorar algumas funções cognitivas por efeitos estimulatórios duradouros ou pela inativação de mecanismos inibitórios (George; Belmaker, 2000).

Flitman et al. (1998) avaliaram os efeitos da EMTr na região frontal e parietal na capacidade de nomear fotografias. Voluntários normais foram expostos a 150 séries de EMTr. Foi encontrada uma diminuição significativa nos escores do subteste da escala de memória de Wechsler revisada (Wechsler, 1987). Deve-se ter em conta, contudo, que neste estudo foram utilizados parâmetros acima dos indicados como seguros (Chen et al., 1998). Contudo, são ainda poucos os estudos disponíveis para uma conclusão mais precisa (George et al., 1999c).

Com relação à EMT de pulso único, os estudos sugerem fortemente que não causa nenhuma alteração nas funções cognitivas (Chokroverty et al., 1995).

2.1.6.5- Histotoxicidade

Existe, na atualidade, um consenso entre os especialistas de que o possível dano tecidual decorrente da corrente induzida pela EMT é desprezível (Pascual-Leone et al., 2002).

A principal fonte potencial de histotoxicidade pela estimulação do cérebro resulta da hiperexcitação massiva de neurônios que, por sua vez, está diretamente relacionada à eficácia biológica da estimulação.

No estudo de Gordon et al. (1990), dois pacientes com epilepsia receberam 50 Hz de estimulação subdural do lobo temporal anterior, por períodos breves antes da ressecção do lobo temporal. A microscopia de luz não mostrou evidência de dano histológico no tecido estimulado (McCreery et al., 1990).

A estimativa dos fabricantes dos aparelhos de EMTr, mostra que a densidade de carga máxima dos atuais aparelhos disponíveis de EMT estão na ordem de 2-3 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ e a estimulação contínua de 50 Hz está além da faixa operativa efetiva da maioria dos estimuladores magnéticos. Assim, a chance de produzir histotoxicidade com EMTr parece ser bastante remota.

Outra fonte que teria potencial para dano tecidual por EMTr seria o aquecimento do tecido pelas correntes induzidas. Apesar desse aquecimento ser teoricamente possível em regiões com pobre perfusão, como infartos e cistos, o risco não parece ser significativo (Wassermann, 1998).

Estudos histológicos em animais (Counter, 1993; Nishikiori, 1996; Ravnborg et al., 1990; Sgro et al., 1991), bem como uma biópsia de cérebro humano (Gates et al., 1992) não demonstraram alterações patológicas. Houve uma única exceção (Matsumiya et al., 1992) que encontrou alterações microvacuolares no córtex de ratos expostos a mais de 100 pulsos com 2,8 T. Estes parâmetros são altos, mas estão dentro dos utilizados rotineiramente em seres humanos. Contudo, outros estudos falharam em repetir este achado, sendo possível que as alterações encontradas tenham sido causadas por artefato de fixação.

Os estudos de neuropatologia e de neuroimagem não encontraram alterações (Gates et al., 1992). Houve o relato de dois pacientes que apresentavam convulsões intratáveis e foram submetidos a ressecção do lobo temporal. Eles haviam recebido cerca de 2000 aplicações de EMT anteriormente. O tecido cerebral retirado foi estudado e não foi encontrado dano histológico atribuível à EMT (Gates et al., 1992).

2.1.6.6- Outras complicações

Não há evidência de aumento da incidência de câncer em indivíduos expostos a campos magnéticos de alta intensidade por longos períodos, como técnicos de RNM (Baker; Devos, 1996) ou a campos de baixa intensidade, como pessoas que vivem perto de linhas de força. Contudo, não há dados sobre uma estimulação mais breve, focal e de alta intensidade como ocorre com a EMT.

2.1.7- Segurança

Vários autores concluíram que a EMTr sobre o CPF esquerdo no tratamento da depressão é uma técnica segura (Pascual-Leone et al., 1996a; George et al., 1997a, b; Triggs et al., 1999; Loo et al., 1999; Padberg et al., 1999; Avery; George, 1998).

A preconização de limites de segurança para a utilização da EMTr pode evitar novas convulsões acidentais (Wassermann, 1998). Os limites de segurança na intensidade do estímulo (Chen et al., 1998, Pascual-Leone et al., 1993, Wassermann, 1998) são postulados de acordo com o LM.

Existem contra-indicações relativas para a aplicação de EMT: pacientes que sofreram algum tipo de neurocirurgia (especialmente se têm algum clipe metálico inserido que possa ser desalojado ou aquecido pela EMT) não devem ser submetidos à EMT; pacientes que portam algum aparelho biomédico (como marca-passo) também não devem ser submetidos à EMT pelos riscos de interferência no funcionamento do aparelho; o músculo cardíaco pode ser estimulado com a bobina magnética, caso se

utilizem altas frequências e, por este motivo, deve-se evitar que a EMT seja utilizada próxima ao precórdio (Eisen, 1992).

Há poucos dados sobre a segurança da utilização de EMT em pacientes gestantes. Há um relato de caso do uso terapêutico da EMTr em uma paciente com depressão durante o segundo trimestre de gestação. Houve uma melhora importante do quadro e não houve nenhum tipo de complicação para a mãe ou para a criança (Nahas et al., 1999a).

Também pouco se sabe sobre a utilização de EMTr em crianças. O uso de EMT de pulso único não parece ter efeito deletério (Muller et al., 1997). Contudo, a estimulação repetida pode ter efeitos em um cérebro em desenvolvimento. Estudos em ratos mostram que estimulação elétrica do cérebro promove mudanças ultraestruturais associadas à potencialização sináptica em jovens (Geinisman et al., 1994), o que sugere que crianças possam ser mais vulneráveis. A possível utilização de EMTr deve ser considerada com muita cautela, pesando o grau de risco-benefício.

Para o presente estudo, é importante destacar que, apesar da clozapina ser uma medicação pró-convulsivante, especialmente em doses altas, este estudo utilizou estímulos inibitórios, aumentando a segurança no que concerne à probabilidade da ocorrência de convulsões.

2.1.8- Eficácia nos transtornos psiquiátricos

2.1.8.1- Depressão

Pascual-Leone et al. (1996a, b) realizaram um dos primeiros estudos controlados com EMTr para o tratamento da depressão. Estes autores estimularam diversas regiões, e obtiveram melhores resultados com a EMTr aplicada no CPF esquerdo. Triggs et al. (1999) estimularam o CPF esquerdo e obtiveram resultados positivos, atingindo uma redução maior que 50% na escala de Hamilton em metade dos pacientes.

Resultados de estudos em vários centros de pesquisa vêm demonstrando que a EMTr de alta frequência sobre o CPFDL esquerdo apresenta resultados satisfatórios e significativos no tratamento da depressão, com as vantagens de ter rápido início de ação e ótima tolerabilidade por ser praticamente isenta de efeitos colaterais (Rosa et al., 2002). As disfunções da região pré-frontal, particularmente à esquerda, e dos gânglios basais são correlacionadas com a depressão. A melhora da sintomatologia depressiva está associada, em alguns estudos, com mudanças do fluxo sanguíneo pré-frontal e paralímbico após a EMT (Catafau et al., 2001; Teneback et al., 1999).

Rosa (2003) realizou um estudo comparativo entre EMTr e ECTem pacientes com depressão maior unipolar refratária. Ambos os tratamentos tiveram eficácia equivalente, com uma taxa de redução média dos escores na escala de Hamilton de 42%, uma resposta clínica de 46% e uma taxa de remissão de 14%. A EMTr apresentou um perfil mais benigno de efeitos colaterais (cefaléia em 1%). A ECT resultou em cefaléia

(em 20%) e náuseas (em 10%). Não houve diferença nos efeitos cognitivos entre os dois tratamentos, tendo ambos se mostrado bastante benignos.

Rumi et al. (2005) observaram potencialização e diminuição do tempo de latência para o funcionamento de antidepressivos em dose fixa, quando associado à EMTr ativa comparada com inativa. Foi um estudo desenvolvido com um desenho duplo-cego, distribuição aleatória e controlado. Este é o primeiro estudo demonstrando a potencialização e tempo de latência utilizando doses fixas de uma única droga antidepressiva e estimulando um único local (CPFDL esquerdo). Os parâmetros utilizados foram os seguintes: 120% do LM, 5Hz, 10 segundos cada série, 20 segundos de intervalo, em 25 séries por dia durante 20 dias (total de 25000 pulsos).

2.1.8.2- Outros transtornos

Grisaru et al. (1998b) publicaram um ensaio aberto de EMTr para o tratamento de mania. Este estudo comparou a estimulação entre os hemisférios direito e esquerdo. Houve uma melhor resposta com a estimulação no CPF direito. Um estudo em ratos mostrou um efeito benéfico em um modelo de hiperatividade maníaca induzida por anfetamina (Shaldivin et al., 2001).

McCann et al. (1998) iniciaram o estudo da EMTr para o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) com o relato de dois casos. Grisaru et al. (1998a) relataram melhora nos sintomas de evitação, ansiedade e somatização, com a utilização de EMTr em 10 pacientes com TEPT.

Recentemente a EMTr vem sendo estudada como uma nova abordagem terapêutica no transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Greenberg et al. (1997) relataram melhora das compulsões em um estudo aberto com 12 pacientes portadores de TOC. Sachdev et al. (2001), em um estudo aberto, observaram resposta clínica em quatro dos 12 pacientes com TOC resistente.

Em estudo piloto sobre o uso de EMTr para o transtorno do pânico, foi observada uma melhora discreta em três pacientes. Porém na segunda fase do estudo, não se observou melhora adicional (Garcia-Toro et al., 2002).

Algumas pesquisas vêm mostrando a utilidade da EMTr para tratar tanto os sintomas motores quanto os afetivos da doença de Parkinson (Pascual-Leone et al., 1994a, b).

Em um dos estudos sobre epilepsia e EMTr, foi observada uma tendência à diminuição de crises epiléticas (Theodore et al., 2002).

A EMTr pode ser útil no processo de reabilitação de pacientes com AVC. Martin et al. (2004) realizaram uma pesquisa que estudou pacientes com AVC isquêmico. Estes autores observaram uma melhora da afasia de Broca com a utilização da EMTr.

2.1.9- Estimulação magnética transcraniana de repetição e esquizofrenia

2.1.9.1- Fundamentos fisiopatológicos

A esquizofrenia está biologicamente baseada em disfunções caracterizadas geralmente por falsas percepções (alucinações) e falsas crenças (delírios). A causa subjacente a estas anormalidades mentais ainda permanece desconhecida.

Nos últimos anos, houve um progresso bastante intenso a respeito das alterações cerebrais que ocorrem na esquizofrenia, tanto estruturais como funcionais. Um dos achados mais consistentes foi uma redução do lobo temporal, além de um desenvolvimento inadequado de estruturas límbicas, incluindo hipocampo (Sudath et al., 1989). Essas alterações parecem correlacionar-se com aumentos na atividade metabólica de circuitos temporais esquerdos (Gur et al., 1985). McGuire et al. (1993) demonstraram que o estado alucinatório está associado com aumento do fluxo sangüíneo na área de Broca, no giro cingulado anterior esquerdo, e no lobo temporal esquerdo. Estes achados corroboram a hipótese de que as alucinações auditivas resultam de falhas na monitorização dos próprios pensamentos com a fala, os quais podem ser percebidos como originados de fora ou de outros (Lishman, 1997).

Em alguns estudos de neuroimagem, foi detectada uma ativação no córtex têmporo-parietal esquerdo durante períodos de alucinação auditiva (Lennox et al., 2000). Silbersweig et al. (1995) descreveram uma ativação regional cerebral com o uso de PET durante as alucinações auditivas em seis pacientes com esquizofrenia. A ativação do fluxo sangüíneo foi detectada no córtex de associação auditivo-linguístico têmporo-parietal esquerdo, bem como regiões talâmica, hipocampal e estriado. O córtex têmporo-parietal esquerdo é adjacente à área de Wernicke e é ativado durante a percepção da fala (Benson et al., 2001). Além disso, outros estudos de neuroimagem demonstram a presença de áreas de hiperatividade no córtex cingulado anterior, tálamo direito, hipocampo esquerdo, córtex para-hipocampal (Shergill et al., 2000a) e córtex temporal superior direito e esquerdo (Suzuki et al., 1993) durante as alucinações auditivas.

Musalek et al. (1988; 1989) utilizando SPECT durante períodos de alucinações auditivas, demonstraram que estas são associadas com aumento bilateral da atividade no gânglio basal e no hipocampo bem como uma diminuição da atividade no lobo frontal bilateralmente.

Hirayasu et al. (2000) relataram uma redução bilateral do volume da substância cinzenta do giro de Heschl em pacientes com esquizofrenia. O giro de Heschl é uma parte do giro temporal superior (GTS), que corresponde ao córtex auditivo primário. É o primeiro giro transversal que começa próximo à insula e termina na borda lateral do GTS.

Dierks et al. (1999) demonstraram um aumento da oxigenação sanguínea nível dependente no giro de Heschl durante as alucinações. Estes resultados fornecem evidências diretas da participação da área auditiva primária nas alucinações auditivas e estabelece novos limites para modelos fisiopatológicos.

Gaser et al. (2004) sustentam a hipótese de que as alucinações auditivas estejam relacionadas com mudanças seletivas e sutis na morfologia cerebral. O principal achado destes autores foi de que mudanças estruturais no giro de Heschl estão associadas com alucinações auditivas. Rajarethinam et al. (1999) observaram que o GTS anterior esquerdo era menor no grupo dos pacientes do que no grupo controle. Entre os pacientes, o volume do GTS anterior esquerdo estava correlacionado negativamente com a intensidade das alucinações auditivas.

Penfield; Perot (1963) observaram que a estimulação do GTS anterior produzia um complexo de alucinações auditivas. O córtex auditivo primário parece ser responsável pelo início da percepção auditiva e pelo processo da linguagem. A entrada

auditiva externa, bem como a memória interna e a informação límbica, podem atingir esta área através de conexões talâmicas (Pandya, 1995). A diminuição do volume do GTS médio e anterior esquerdo na esquizofrenia pode refletir uma disfunção específica. Uma perda da inibição discriminatória normal ou uma estimulação inapropriada nesta área podem ser a causa da percepção auditiva errônea ou um distúrbio no próprio monitoramento do estímulo interno, causando as alucinações auditivas (McGuire et al., 1996; Silbersweig et al., 1995).

O sistema neuronal envolvido na percepção das alucinações parece estar relacionado com a mesma modalidade cerebral específica implicada na percepção normal, incluindo a imagem mental (Figura 7).

Figura 7: Sistema neuronal envolvido na percepção normal

O aumento da atividade no córtex auditivo primário e secundário parece estar implicado na geração das alucinações auditivas. Há também a suspeita de haver aumento da atividade no corpo estriado, hipocampo, amígdala e córtex cingulado anterior, todos envolvidos na fisiopatologia das vozes. Estudos investigando a percepção do estímulo externo das alucinações têm encontrado diminuição da ativação na entrada do processo sensorio cerebral, talvez devido a hiperatividade tônica basal (David, 1999).

Rossell et al. (2001) em um estudo com uma amostra de 71 pacientes observaram que não há diferença na morfologia do corpo caloso entre pacientes com esquizofrenia e controles normais.

A maioria dos modelos cognitivos de alucinações auditivas sugere que pensamentos gerados internamente são confundidos com eventos gerados externamente como consequência de uma disfunção em um monitoramento central ou em um processo de discriminação de realidade (Keef et al., 1999; 2003). Esta disfunção foi chamada de “agnosia auto-noética”, ou uma incapacidade para identificar os eventos mentais auto-gerados (Keef et al., 2002). Indivíduos com alucinações tendem a atribuir o material gerado internamente a outra pessoa (Brunelin et al., 2006).

Alguns estudos sugerem haver, em pacientes com esquizofrenia, 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; McGlashan, 1997). A

simulação desta “lesão” foi motivada pela crescente evidência sugerindo a existência de uma conectividade cortical reduzida na esquizofrenia (McGlashan; Hoffman, 2000).

Com esses modelos computadorizados de simulação, os investigadores predisseram que pacientes com alucinações auditivas também experimentariam 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 com esquizofrenia relatando alucinações auditivas e sem alucinações auditivas e pacientes sem esquizofrenia que serviam de controle (Hoffman et al., 1999).

Andreasen et al. (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 CPFDL esquerdo, utilizando-se a PET na esquizofrenia e na depressão (George et al., 1994). Estas deficiências estão associadas com síndromes de baixa psicomotricidade e retardo motor. Tais achados são inespecíficos para um determinado diagnóstico (Dolan et al., 1993), mas, independentemente do diagnóstico, pacientes com pobreza da fala apresentavam uma taxa significativamente menor de (rCBF) no CPFDL esquerdo.

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

2.1.9.2- Primeiros estudos na esquizofrenia

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

Geller et al. (1997) estudaram 10 pacientes com depressão e 10 com esquizofrenia com o intuito de verificar qualquer alteração de humor. Eles relataram melhora transitória em dois de 10 pacientes com esquizofrenia usando EMTr baixa frequência (0,03 Hz), 15 pulsos em cada lado que foram administrados no CPF bilateral.

Feinsod et al. (1998) administraram, em um estudo aberto, 10 sessões realizadas em duas semanas de EMTr a 1 Hz aplicadas no CPFDL direito em 10 pacientes com esquizofrenia. Sete pacientes apresentaram melhora da ansiedade e da inquietação.

Klein et al. (1999), em estudo duplo-cego, não observaram diferença entre EMTr lenta com aplicação no CPF direito ou estimulação inativa.

Rollnik et al. (2000) descreveram uma diminuição significativa na pontuação da escala breve de avaliação psiquiátrica (BPRS) verificada após a aplicação de EMTr a 20 Hz no CPFDL esquerdo, quando comparada com tratamento inativo durante duas semanas, em desenho cruzado, com 12 pacientes portadores de esquizofrenia. Os sintomas psicóticos melhoraram significativamente, mas sem mudança na sintomatologia depressiva.

Yu et al. (2002) investigaram os efeitos da EMTr a 10 Hz administrada no CPF esquerdo em cinco pacientes com esquizofrenia. O principal objetivo deste estudo foi 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 variáveis foi detectada. Dado que o nível elevado de prolactina era relacionado ao bloqueio dopaminérgico, uma normalização parcial sugere que um mecanismo de ação da EMTr pré-frontal seja um aumento na função dopaminérgica. Estes achados foram consistentes com aqueles de um estudo mais recente em controles normais (Strafella et al., 2001).

Yamanaka et al. (2002) relataram que uma exposição breve de EMTr a 10 Hz sobre o CPF esquerdo produziu uma melhora temporária na memória operativa de pacientes com esquizofrenia. Contudo, são poucos os estudos que detalham os aspectos neuropsicológicos dos pacientes tratados com EMTr (Cohen et al., 1999).

2.1.9.3- Efeitos nas alucinações auditivas

São poucos os estudos realizados até o presente sobre os efeitos da EMTr no córtex têmporo-parietal esquerdo (Odebrecht et al., 2004). A escolha desta localização está baseada nos estudos que descrevem um aumento da atividade nas áreas da percepção da fala, relacionando-as às alucinações auditivas (George; Belmaker, 2000).

Os estudos de neuroimagem de pacientes com esquizofrenia e alucinações auditivas têm detectado ativação em diferentes regiões da percepção da fala. Os efeitos

da EMTr a 1 Hz podem ser detectados em regiões distantes do local de aplicação presumivelmente mediados por conexões funcionais (Bohning et al., 1999). O córtex têmporo-parietal esquerdo troca conexões funcionais com o córtex temporal e área de Broca durante a percepção da fala. A redução das alucinações auditivas secundárias à estimulação do córtex têmporo-parietal esquerdo podem então refletir em efeitos propagados para esta rede de distribuição (Hoffman et al., 2003). Fox et al. (1997) observaram que a EMTr a 1 Hz aplicada no córtex motor primário aumenta o fluxo sanguíneo no local estimulado e causa diversos efeitos distantes pela conectividade excitatória ou inibitória. Este fenômeno implica que o efeito da EMTr pode se espalhar para o hemisfério oposto através de conexões inter-hemisféricas. Os achados de Lee et al. (2005) podem sugerir que o circuito auditivo responsável pelas alucinações auditivas engloba ambos os hemisférios, direito e esquerdo. De modo alternativo a estimulação do hemisfério direito pode afetar o córtex auditivo esquerdo através de fibras transcalosas, da mesma forma que a estimulação da região cortical pode induzir um foco de espelho no hemisfério oposto (Hanajima et al., 2001). Li et al. (2004) demonstraram que a EMTr também causa mudanças subcorticais.

Hoffman et al. (1999) realizaram um estudo duplo-cego, cruzado, em três pacientes (dois com diagnóstico de esquizofrenia e um com transtorno esquizoafetivo) que apresentavam alucinações auditivas persistentes. Eles utilizaram EMTr a 1 Hz, aplicada no córtex têmporo-parietal esquerdo, durante oito dias sendo quatro com aplicações ativas e quatro com inativas. A duração média foi de 10 minutos, a 80% do LM e 2.880 pulsos no total. Os três pacientes demonstraram grande melhora na

intensidade das alucinações, sendo que dois apresentaram remissão quase completa das alucinações por duas semanas.

Hoffman et al. (2000) em estudo duplo-cego, cruzado, com 12 pacientes (oito com diagnóstico de esquizofrenia paranóide e quatro com transtorno esquizoafetivo), realizaram aplicações de EMTr a 1 Hz no córtex têmporo-parietal esquerdo por oito dias (quatro dias de EMT inativa e quatro de ativa), com estímulos crescentes de quatro a 16 minutos. Todos os pacientes estavam em uso de antipsicóticos e cinco em uso de estabilizadores do humor (carbamazepina e ácido valpróico). As avaliações foram realizadas pela escala das síndromes negativa e positiva (PANSS) e uma escala de mudança de alucinação (Hoffman et al., 2000). Esta última escala consiste no relato descritivo das alucinações de forma individualizada. O relato inicial é graduado como nível 10; nas avaliações seguintes, a ausência total de alucinações é nível zero, 20 seria o dobro e assim sucessivamente. Na escala de mudança de alucinação (Hoffman et al., 2000) os autores encontraram uma diferença significativa entre o grupo ativo e o inativo ($p < 0,006$) e observaram uma interação entre mudança de intensidade de alucinações e drogas anticonvulsivantes, mostrando diminuição do efeito do tratamento. Não foi encontrada diferença significativa nos escores da PANSS.

Schoenfeldt-Lecuona et al. (2001) relataram um estudo no qual EMTr a 1 Hz, 90% do LM, 960 pulsos por dia, em cinco dias, foi combinada com neuroimagem funcional em pacientes com alucinações auditivas. Neste estudo, a posição da bobina foi determinada de acordo com o local de ativação cerebral pela fMRI enquanto o paciente estava engajado em uma tarefa de processamento fonológico. Com base nesses dados de fMRI, foi estimulado ou o córtex temporal esquerdo ou o córtex frontal esquerdo de

processamento da fala. Quatro de sete pacientes experimentaram melhora das alucinações, enquanto nenhuma melhora foi observada após a comparação da estimulação inativa no córtex occipital.

Schreiber et al. (2002) em um relato de caso de uma paciente com esquizofrenia paranóide e presença de alucinações auditivas, não observaram melhora das medidas na PANSS e na BPRS com EMTr a 10 Hz no CPFDL direito. Foi realizado um estudo de neuroimagem (SPECT) que demonstrou na SPECT basal uma diminuição da perfusão das regiões cerebelar bilateral, temporal direita, região íntero-frontal e núcleo caudado. As SPECT seguintes encontraram melhora na perfusão cerebral das regiões temporal, cerebelar, gânglio basal, cortical, subcortical, frontal e tálamo esquerdo.

Resultados semelhantes aos de Hoffman foram encontrados por D'Alfonso et al. (2002) que realizaram um estudo aberto em nove pacientes com esquizofrenia e alucinações auditivas resistentes ao tratamento medicamentoso. Dos nove pacientes, um foi excluído por ter parado sua medicação e ter apresentado piora sintomática, sete estavam em uso de clozapina e um de olanzapina. A aplicação de EMTr a 1 Hz, por 20 minutos, no córtex temporal esquerdo, a 80 % do LM, durante 10 dias. As avaliações foram realizadas pela escala de alucinação padronizada, escala para avaliar a topografia das vozes e testes neurocognitivos. Sete dos oito pacientes apresentaram uma melhora significativa. Este estudo mostrou que o uso de EMTr associado à clozapina é seguro e eficaz. Porém foi um estudo não controlado.

Recentemente, Hoffman et al. (2003) distribuíram aleatoriamente 24 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo que apresentavam alucinações auditivas refratárias ao tratamento medicamentoso para receber EMTr ativa ou inativa. O desenho

do estudo foi duplo-cego, paralelo, com grupo inativo para controle. A estimulação foi feita no córtex têmporo-parietal esquerdo, com 1 Hz de frequência, por nove dias e a 90% do LM. No grupo inativo a bobina foi tangenciada a 45° do crânio. Os pacientes receberam estímulos crescentes de oito a 16 minutos. As avaliações incluíram: escala de mudança de alucinação (Hoffman et al., 2000), escala de alucinações (EA), PANSS, impressão clínica global (ICG), e avaliação neuropsicológica. Como resultados, estes autores encontraram uma melhora das alucinações auditivas no grupo ativo, especialmente na frequência e na influência das vozes. Houve uma diferença significativa na ICG, mas não nas medidas da PANSS para delírios, sintomas negativos ou sintomas psicopatológicos gerais. A duração dos efeitos variou muito, com 52% dos pacientes mantendo a melhora por, pelo menos, 15 semanas. Além disso, todos os pacientes que relataram mais que 20% de melhora na escala de mudança de alucinação (Hoffman et al., 2000) com a EMTr ativa foram acompanhados mensalmente pelo telefone durante um ano. Cinco dos 21 pacientes acompanhados durante este período permaneceram estáveis. Um resumo da continuação do estudo acima (Hoffman et al., 2005) mostra os resultados com o acréscimo de 26 pacientes (50 no total), confirmando a melhora no escore da escala de mudança de alucinação (Hoffman et al., 2000) com relação à estimulação inativa ($p=0,008$) e um decréscimo na ICG ($p=0,0004$), além de uma redução significativa na frequência das alucinações ($p=0,0014$). Não houve diferença entre os grupos nos escores da PANSS.

Baseados nos estudos de Hoffman, Franck et al. (2003) relataram o caso de um asiático de 20 anos de idade com diagnóstico de esquizofrenia. Em 2001, obedecendo a vozes de comando, ele matou a sua mãe, acreditando que ela fosse o demônio. O

paciente foi tratado com EMTr, realizada com 1 Hz, por 10 dias, a 90% do LM. O local estimulado foi o córtex têmporo-parietal esquerdo. O paciente apresentou uma redução de 73 para 31 pontos na escala de avaliação de sintomas positivos (SAPS) (Andreasen, 1984).

Schöenfeldt-Lecuona et al. (2004) realizaram um estudo controlado, cruzado, duplo-cego, com EMTr guiada estereotaxicamente. O sistema de neuronavegação estereotáxica permite uma localização individualizada e mais precisa da região que está sendo estimulada pela bobina. Seis pacientes (os demais não toleraram o procedimento) realizaram fMRI para identificar áreas corticais envolvidas em tarefas de processamento fonológico. Em todos os seis pacientes submetidos a fMRI foi observada uma hiperatividade na área de Broca. Em dois deles houve hiperatividade no córtex têmporo-parietal esquerdo e em quatro, no GTS esquerdo. Foram incluídos 12 pacientes (oito internados e quatro ambulatoriais) com diagnóstico de esquizofrenia paranóide e alucinações auditivas resistentes ao tratamento. A estimulação ativa foi no GTS esquerdo e na área de Broca e a inativa foi na região parieto-occipital. A EMTr foi administrada a 90% do LM, com 1Hz de frequência, por 16 minutos e durante cinco dias consecutivos para cada região. A intensidade das alucinações foi medida usando-se a EVA e uma escala de auto-avaliação para medir sintomas psicóticos (PSYRATS) que inclui: volume, frequência, conteúdo negativo e nível de incômodo das vozes. O tratamento foi bem tolerado e nenhum efeito colateral foi relatado. A EMTr ativa não demonstrou redução significativa das alucinações auditivas em relação à ativa. Contudo, a redução foi maior quando a estimulação foi realizada no córtex têmporo-parietal esquerdo.

Estudos recentes realizados na Irlanda (McIntosh et al., 2004), na Itália (Chibbaro et al., 2005), na França (Poulet et al., 2005; Saba et al., 2006; Brunelin et al., 2006), na Austrália (Fitzgerald et al., 2005), na Coreia (Lee et al., 2005), na Alemanha (Jandi et al., 2006) utilizaram metodologia semelhante à de Hoffman et al. (2003, 2005), com resultados variados sobre o efeito benéfico da EMTr de baixa frequência para o tratamento de alucinações auditivas. Estes estudos são detalhados a seguir.

McIntosh et al. (2004) realizaram um estudo, duplo-cego, cruzado, com 16 pacientes, sendo 11 com diagnóstico de esquizofrenia e cinco com transtorno esquizoafetivo. A EMTr aplicada no córtex têmporo-parietal esquerdo, com 1 Hz de frequência, a 80% do LM, com estímulos crescentes de quatro a 16 minutos, com 15 segundos de intervalo a cada minuto (no total de 40 minutos de estimulação) e em quatro dias consecutivos. Após a primeira semana, os pacientes distribuídos aleatoriamente para o grupo ativo receberam tratamento inativo (bobina tangenciada a 45° do escalpe craniano) e vice-versa. A eficácia do tratamento foi medida pela PANSS, EVA e escala de mudança de alucinação (Hoffman et al. 2000) antes do início, nos finais da primeira e segunda semanas. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em nenhuma das avaliações acima citadas.

Chibbaro et al. (2005) realizaram uma comparação duplo-cega, em 16 pacientes destros, com diagnóstico de esquizofrenia paranóide e presença de alucinações auditivas persistentes. Oito pacientes receberam tratamento ativo e oito receberam inativo (bobina tangenciada a 45° do escalpe craniano). Foi utilizada uma frequência de 1 Hz, por 15 minutos, a 90% do LM, com aplicações no córtex têmporo-parietal esquerdo durante quatro sessões. O LM e o período silencioso (PS; tempo entre estímulo e resposta

eletromiográfica durante uma contração isométrica voluntária máxima) foram avaliados pela EMT de pulso único no primeiro dia e no final das sessões. Foram utilizadas a SAPS, a escala de avaliação de sintomas negativos (SANS) e uma escala composta de zero a 10 (nenhuma-baixo-moderado-intenso) para medir a intensidade das alucinações auditivas (frequência, sofrimento, crença e influência no comportamento). Durante as aplicações da EMTr, os escores da SAPS e da escala de alucinações diminuíram significativamente em ambos os grupos. Porém de duas a oito semanas após o fim do tratamento foi observada uma diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo ativo. Não houve diferença significativa entre LM e PS entre os dois grupos e ambos permaneceram com valores essencialmente inalterados.

Poulet et al. (2005) selecionaram 10 pacientes destros, com diagnóstico de esquizofrenia e resistentes a antipsicóticos. Os pesquisadores aplicaram EMTr ativa e inativa por 5 dias consecutivos, com intervalo de uma semana entre elas, em desenho duplo-cego cruzado. Foi utilizada uma frequência de 1 Hz, a 90% do LM, no córtex têmporo-parietal esquerdo, 10 sessões de 1000 estímulos cada e em um total de 10.000 pulsos. Para a EMTr inativa foi utilizada uma bobina inativa (bobina própria para este tipo de estimulação). A bobina inativa é idêntica na forma, produz um som semelhante ao da bobina ativa, porém sem campo magnético. O principal instrumento de avaliação foi uma versão francesa da EA (Hoffman et al., 2003). A avaliação secundária incluiu a SAPS (Andreasen, 1984). Apenas um paciente teve cefaléia após o tratamento inativo. Foi observado um decréscimo nos escores da EA após o tratamento ativo ($p=0,008$), correspondeu a uma melhora média de 56% nos escores. Houve uma redução significativa em todos os sete itens da EA durante as sessões da EMTr ativa. Sete

pacientes tiveram resposta (diminuição de pelo menos 20% nas alucinações em relação ao basal) após três dias, após 10 dias e após um mês. Cinco pacientes permaneceram respondedores após dois meses.

Fitzgerald et al. (2005) realizaram um estudo com distribuição aleatória, duplo-cego, composto de 33 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo e alucinações auditivas resistentes ao tratamento convencional. A amostra foi composta de três pacientes canhotos em cada grupo. A EMTr foi aplicada no córtex têmporo-parietal esquerdo, durante 10 dias, com 1 Hz de frequência, a 90% do LM, por 15 minutos com 30 segundos de intervalo. O tratamento inativo foi com a bobina tangenciada a 45° do escalpe craniano. As medicações (p. ex., inibidores seletivos da recaptação de serotonina [ISRS], lítio e valproato) foram mantidas sem mudanças nas dosagens durante todo o protocolo. As avaliações foram: escala de mudança de alucinação (Hoffman et al., 2000), a subescala de alucinações da PSYRATS, o subitem de alucinações da PANSS, EVA e testes neurocognitivos. A EMTr demonstrou ser segura e nenhum efeito cognitivo foi evidenciado. A EMTr ativa não foi superior a estimulação inativa em nenhuma das avaliações. Apenas no item volume das alucinações houve uma redução significativa do grupo ativo em relação ao inativo.

Lee et al. (2005) distribuíram aleatoriamente 39 pacientes com esquizofrenia refratária para receber EMTr ativa ou inativa (bobina tangenciada a 90° do escalpe craniano) no córtex têmporo-parietal esquerdo ou direito. Treze pacientes receberam estimulação ativa no córtex têmporo-parietal esquerdo (11 com diagnóstico de esquizofrenia paranóide e dois com esquizofrenia indiferenciada), 12 no córtex têmporo-parietal direito (nove com diagnóstico de esquizofrenia paranóide e três com

esquizofrenia indiferenciada) e 14 (11 com diagnóstico de esquizofrenia paranóide e três com indiferenciada) receberam estimulação inativa (sendo sete à direita e sete à esquerda). A estimulação foi de 20 minutos por dia, durante 10 dias, a 100% do LM e com 1 Hz de frequência.

Os pacientes foram avaliados pela EA (Hoffman et al., 2003), pela PANSS e pela ICG. Houve melhora significativa na frequência das alucinações auditivas da EA (Hoffman et al., 2003), nos sintomas positivos da PANSS e na ICG. Os efeitos colaterais com a estimulação ativa foram: cefaléia, tontura e dificuldade de concentração. Não houve efeitos significativos da EMTr nos escores da EA, mas o estado global foi significativamente melhor no grupo ativo.

Saba et al. (2006) em um estudo controlado, duplo-cego, pesquisaram 18 pacientes destros, com diagnóstico de esquizofrenia paranóide, todos com delírios e alucinações auditivas. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente a receber EMTr ativa ou inativa. A estimulação foi realizada no córtex têmporo-parietal esquerdo, com 1 Hz de frequência e a 80% do LM. Foi realizada uma sessão por dia, ao longo de 10 dias, com cinco séries de um minuto cada e 60 segundos de intervalo entre elas. Durante todo o ensaio os pacientes estavam medicados com antipsicóticos em dose estável. Os pacientes foram avaliados pela PANSS e ICG antes do início e após a última aplicação. Dezesesseis pacientes completaram o ensaio. O tratamento foi bem tolerado e apenas dois pacientes apresentaram cefaléia transitória. Ambos os grupos mostraram padrão similar de mudança sintomatológica. A EMTr ativa falhou em mostrar superioridade em relação a EMTr inativa.

Brunelin et al. (2006) em um estudo duplo-cego, distribuíram aleatoriamente 24 pacientes destros para receber EMTr ativa ou inativa no córtex têmporo-parietal esquerdo, sendo que 14 receberam tratamento ativo e 10 inativo (com bobina inativa). Os pacientes tinham diagnóstico de esquizofrenia e apresentavam alucinações auditivas resistentes ao tratamento com antipsicóticos. O tratamento consistiu em 10 sessões de 1000 estímulos de EMTr a 1Hz, a 90% do LM, em cinco dias consecutivos (duas sessões de 1000 estímulos por dia). As avaliações incluíram uma versão francesa da EA (Hoffman et al., 2003)) e a SAPS (Andreasen, 1984) que foram realizadas antes e depois das sessões de EMTr. Foram aplicados testes neuropsicológicos para avaliar a “agnosia auto-noética” (Keefe et al., 2002). Os escores da EA do grupo ativo melhoraram significativamente ($p=0,002$). Os escores da SAPS não apresentaram melhora. Foi observada melhora da “agnosia auto-noética” após a EMTr ativa ($p=0,018$).z

Jandi et al. (2006) relataram um estudo com 16 pacientes que apresentavam alucinações auditivas. Todos os pacientes foram distribuídos aleatoriamente a receber EMTr ativa ou inativa no córtex têmporo-parietal esquerdo ou direito, com 1 Hz de frequência, durante cinco dias, a 100% do LM, com 900 estímulos por dia e em um desenho cruzado. Foi aplicada a PSYRATS, durante o período de estimulação e nas quatro semanas seguintes. Um EEG foi realizado antes e depois do tratamento. A resposta ao tratamento foi observada apenas no grupo que recebeu EMTr ativa no córtex têmporo-parietal esquerdo. Cinco pacientes mostraram resposta após dois dias, entretanto, a média do escore de alucinações não mudou durante o tratamento. Nenhuma mudança significativa foi observada no EEG.

2.1.9.4- 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; Belmaker, 2000).

Dolan et al. (1993) observaram que os déficits neuropsicológicos da esquizofrenia com sintomas negativos e da depressão estão correlacionados com o declínio da atividade metabólica no CPFDL.

O primeiro estudo que observou uma melhora de sintomas negativos foi o de Cohen et al. (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, com 20 Hz de frequência, em 10 sessões, por dois segundos e durante 20 minutos. Houve um declínio significativo ($p < 0,05$) nos escores dos sintomas negativos da PANSS. Neste estudo, houve também tendência a uma melhora neuropsicológica, mas não foi detectada mudança na hipofrontalidade em repetidas imagens com SPECT.

A utilização da EMTr em sintomas negativos da esquizofrenia baseia-se, entre outros, no estudo de Strafella et al. (2001). Neste estudo foi demonstrado que a EMTr aplicada no CPFDL 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 com esquizofrenia foram estimulados no CPFDL (Geller et al., 1997; Nahas et al., 1999b), mas até agora esse tipo

de terapêutica não foi sistematicamente aplicada a pacientes com esquizofrenia resistente a tratamento.

Nahas et al. (1999b) realizaram um estudo duplo-cego, controlado por tratamento inativo, com desenho cruzado, em sete pacientes com esquizofrenia e predominância de sintomas negativos. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente a receber EMTr ativa ou inativa no CPFDL esquerdo, com 20 Hz de frequência, a 100% do LM, durante 20 minutos e em dois segundos de intervalo (total de estímulos: 1.600). Os resultados indicaram melhora nos sintomas negativos da esquizofrenia com a EMTr ativa.

Holi et al. (2004) realizaram um estudo controlado, duplo-cego, com aplicação de EMTr no CPFDL esquerdo, com 10 Hz de frequência, a 100 % do LM, durante 10 sessões, em 20 séries de cinco segundos cada e com intervalo de meio minuto. Vinte e dois pacientes internados com diagnóstico de esquizofrenia crônica foram distribuídos aleatoriamente a receber tratamento ativo ou inativo. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos. Estes autores concluíram que a EMTr com os parâmetros acima descritos parecem exercer efeitos inespecíficos e demonstraram não ter efeitos na esquizofrenia crônica.

Hajak et al. (2004) relataram um estudo em 20 pacientes com esquizofrenia. Os pacientes receberam EMTr ativa ou inativa, no CPFDL esquerdo, com 10 Hz de frequência e em 10 dias. Foram realizadas avaliações clínicas e um estudo de neuroimagem (SPECT) antes e após o término do tratamento da EMTr. Estes autores encontraram uma redução significativa dos sintomas negativos no grupo ativo. Nenhuma mudança no fluxo sanguíneo regional cerebral pôde ser observada.

Sachdev et al. (2005) realizaram um estudo aberto em quatro pacientes com síndrome deficitária da esquizofrenia. Eles aplicaram EMTr no CPFDL, com 15 Hz de frequência, a 90% do LM, em 180 pulsos cada sessão, por 20 sessões durante quatro semanas. Estes autores demonstraram uma redução significativa dos sintomas negativos associada a uma melhora funcional que se manteve por um mês.

2.1.9.5- Efeito na catatonia

Até o momento, há apenas um relato de caso do uso de EMT em catatonia, feito por Grisar et al. (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 catatonia 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 cêrea. Após 15 dias de tratamento com a dose máxima de haloperidol que ela podia tolerar (3 mg/dia), não houve melhora. A estimulação foi feita no CPF direito, a 80% do LM, com 20 Hz de frequência, por dois segundos (intervalos de 58 segundos) e em 20 séries por dia durante 10 dias.

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

2.2- Esquizofrenia resistente ao tratamento antipsicótico

2.2.1- Definição

Desde o início do uso da clorpromazina vários autores observaram que cerca de 30% dos pacientes não respondiam adequadamente ao tratamento. Esta população de pacientes não responsivos também foi observada com o advento do haloperidol e da tioridazina e poucas alterações nessa porcentagem puderam ser observadas até o surgimento da clozapina (Van; Murray, 1998). Os pacientes não responsivos aos antipsicóticos típicos passaram, então, a ser denominados refratários e, a partir da década de 60, passaram a ser mais bem estudados.

A primeira tentativa para definir-se operacionalmente o conceito de esquizofrenia refratária a tratamento antipsicótico (ERTA) foi feita por Itil et al. (1966), onde propunham que pacientes com esquizofrenia, apesar do tratamento com dosagens diárias acima de 600 mg de clorpromazina ou 80 mg de trifluoperazina, caso continuassem apresentando sintomas psicóticos por dois anos, seriam considerados resistentes ao tratamento. A partir deste estudo, os autores citados propuseram o uso de flufenazina em altas dosagens para o tratamento da esquizofrenia refratária (Itil et al., 1970).

Daí em diante, o conceito evoluiu e as diferenças conceituais entre os autores recaíam nas dosagens de antipsicóticos, duas ou mais classes de antipsicóticos

associadas, persistência parcial ou constante dos sintomas e até em termos de número de internações, como definiram Hall et al. (1968).

Jus et al. (1978), por exemplo, sugeriam que a resistência estaria relacionada a fatores tais como adaptação pré-mórbida pobre, início insidioso, diagnóstico de esquizofrenia simples ou hebefrênica. Davis et al. (1976) por sua vez, descreveram pacientes fenotiazina-resistentes com parâmetros semelhantes aos de Jus et al. (1978).

A evolução operacional do conceito passou a se basear em vários tipos de critérios, tais como: tratamentos recebidos pelos pacientes, quantidade de medicação antipsicótica, tempo de uso e resposta aos mesmos. Deniker et al. (1980) propuseram que seriam resistentes os pacientes submetidos ao tratamento por, pelo menos, dois anos com dose padrão de haloperidol (30 mg/d) ou de clorpromazina (1200mg/d) e, ao menos, três outros antipsicóticos em diferentes tentativas, sem resposta adequada.

A refratariedade passou a ser estudada com maior intensidade após o trabalho de Deniker et al. (1980) e os artigos apresentados avolumaram-se após o estudo de Kane et al. (1988, 1996).

Estima-se que existam 300.000 pacientes com ERTA no Brasil (Henna, 1999; Henna; Elkis, 1999). Estes números representam um grave problema de saúde pública, com grandes despesas governamentais e particulares. A perda da produtividade torna-se definitiva e a vivência até então adquirida esvai-se gradualmente para níveis primários (Henna; Elkis, 1998). Esta população é considerada de difícil manejo e controle, visto apresentarem alterações crônicas intensas com agudizações freqüentes e incompatíveis com a vida diária (Rocha e Silva et al., 2002).

Os critérios estabelecidos inicialmente por Kane et al. (1988), são menos rigorosos e muitos autores já preconizam a clozapina para o início do tratamento da esquizofrenia (Van; Murray, 1998) excluindo a necessidade de um funcionamento deficitário por dois e até por cinco anos para diagnosticar refratariedade (Tandon; Jibson, 2003).

Meltzer et al. (1990) preconizaram somente a má resposta a três antipsicóticos típicos, como critério de refratariedade. O autor deste critério também destaca que a dimensão prospectiva de refratariedade está em desuso. É muito difícil fazer uma suspensão das medicações e tentar por seis semanas altas dosagens de antipsicóticos típicos em pacientes que já não responderam adequadamente a este tipo de medicamento. Além do fator ético, há o aspecto clínico pouco aconselhável.

Meltzer et al. (1998) tentaram caracterizar os pacientes com ERTA em dois subtipos de resistência: os de “resistência primária”, aqueles cujas manifestações de resistência ao antipsicótico estariam presentes desde o início da doença (geralmente homens e com idade de início precoce da psicose) e os de “resistência tardia”, que seriam aqueles pacientes que desenvolveriam a resistência durante o tratamento, sendo geralmente mulheres com início tardio da doença. A idade precoce no início da doença que é citada por Meltzer et al. (1998) como um dos principais fatores na resistência primária e estaria também associada à super-resistência. Lieberman et al. (1994) consideram que os pacientes com idade de início mais avançada têm melhor resposta à clozapina que os de início mais precoce.

2.2.2- Super-refrateriedade

Está bem estabelecido através de vários ensaios clínicos que 30 a 60% dos pacientes com ERTA respondem a tratamento com clozapina, porém cerca de 40% (Hu et al. 1999) não o fazem, sendo estes chamados de “respondedores parciais” ou “respondedores incompletos” (Friedman et al., 1997). Talvez a proposta de Meltzer et al. (1998) para classificação da ERTA possa também ser aplicada a pacientes com esquizofrenia super refratária a tratamento antipsicótico (SERTA), com resistências “primárias” e “tardias” à clozapina. Por exemplo, Wagstaff; Perry (2003) afirmam que os pacientes devem ser observados pelo menos um ano em tratamento com clozapina antes de serem diagnosticados como super-resistentes o que é coerente com as observações de que muitos pacientes respondem precocemente e outros só tardiamente à clozapina (Conley, 1997).

Os autores que mais freqüentemente estudaram os pacientes com SERTA não apresentam uma definição uniforme do fenômeno. Assim, são considerados pacientes com resposta parcial à clozapina aqueles que, por exemplo:

- Não diminuem o valor inicial da BPRS (Friedman et al., 1997) ou
- Não respondem do ponto de vista clínico (Stubbs et al., 2000) ou
- Não aderem ao tratamento por: inadequada duração do tratamento, ou

doses subterapêuticas da medicação (Barnes et al., 1996).

Não há uma regra para a definição da SERTA, tal como aquele formulado por Kane et al. (1988) para a ERTA. Apesar disto, a SERTA pode ser descrita como:

presença de sintomas positivos e/ou negativos, distúrbios cognitivos, mesmo sob uso de dosagens adequadas de antipsicóticos típicos e atípicos (Meltzer et al., 1998).

2.2.3- Esquizofrenia e clozapina

A clozapina, descoberta em 1959 (Schmutz, 1975), é um antipsicótico atípico que se distingue dos típicos pelos poucos efeitos extrapiramidais observados. Foi retirada do mercado em 1975 após constatação, na Finlândia, de oito óbitos devido a agranulocitose (Amsler et al., 1977). Sua reintrodução para o tratamento da ERTA em 1988 (Kane et al., 1988) proporcionou um impulso e uma nova onda de otimismo na psiquiatria, similares aos da introdução da clorpromazina no tratamento da esquizofrenia, na década de 50.

O advento da clozapina trouxe benefícios consideráveis aos portadores desta patologia, sendo considerada a droga padrão para a esquizofrenia refratária (Chong; Remington, 2000; Meltzer et al., 1998). A clozapina é melhor tolerada, produz resposta mais adequada e eficaz em relação aos antipsicóticos típicos (Lieberman et al., 1998).

Apesar da eficácia da clozapina, ela apresenta alguns efeitos colaterais, tais como: ganho de peso, sedação, hipersalivação, hipotensão ortostática e um risco de agranulocitose que ocorre em 0,1 a 2% dos casos (Amsler et al., 1977). Esta medicação também está associada a crises convulsivas dose-dependentes (1% com doses menores que 300 mg/dia; 2,7% com doses entre 300 e 600 mg/dia; e 4,4% com doses acima de 600 mg/dia) (Meltzer et al., 1998).

Para que o estudo de Kane et al. (1988) pudesse ser realizado estabeleceu-se que, os pacientes submetidos a tratamento com clozapina, seriam acompanhados hematologicamente com hemogramas freqüentes (Buckley et al., 2001). No padrão de controle é obrigatório o exame semanal nas primeiras 18 semanas e mensalmente após este período.

O estudo de Baldessarini; Frankenberg (1991) observou uma melhora evidente nos sintomas em relação a clorpromazina, além da pouca incidência de efeitos colaterais.

Outras revisões indicam superioridade da clozapina em relação a outros antipsicóticos convencionais (Meltzer, 1992).

O estudo de Meltzer et al. (1990) mostrou que a reinternação de pacientes não responsivos após um ano de tratamento com clozapina foi 83% menor que no ano anterior ao uso da clozapina. Miller et al. (1992) mostraram que o número de dias de hospitalização dos pacientes que receberam clozapina por mais de dois anos, foi significativamente menor do que entre os pacientes que receberam antipsicóticos típicos.

Uma metanálise que incluiu 29 estudos controlados e com distribuição aleatória, num total de 2490 pacientes, 73% dos quais homens, com a média de idade de 38 anos. Esta revisão sistemática da literatura confirmou que a clozapina é mais eficaz que os antipsicóticos típicos em reduzir sintomas da esquizofrenia e evitar recaídas. Os pacientes se mostraram mais satisfeitos quando são tratados com a clozapina do que com os antipsicóticos típicos. Além disso, seu uso, aumenta a probabilidade deles manterem-se ou retornarem ao trabalho, ou mesmo deixarem o hospital (Wahlbeck et al., 1998).

Rocha e Silva et al. (2002) realizaram um estudo que acompanhou por seis meses pacientes com esquizofrenia crônica, que estavam internados e fazendo uso de

clozapina. Estes autores demonstraram uma redução significativa nos sintomas positivos e da psicopatologia geral.

A clozapina é ainda a única droga comprovadamente eficaz em pacientes com esquizofrenia refratária ao tratamento antipsicótico convencional (Christison et al., 1991; Barnes et al., 1996). Esta medicação também demonstrou diminuir o risco de suicídio em alguns estudos (Meltzer; Okayli, 1995), bem como os comportamentos agressivos (Breier et al., 1994) assim como das discinesias tardias (Tamminga et al., 1994).

O efeito colateral mais grave e menos comum é a agranulocitose, que pode ser evitada fazendo-se um controle hematológico rigoroso. Quando a agranulocitose é diagnosticada, os pacientes devem passar por intenso tratamento para as possíveis complicações secundárias, como amigdalites, laringites, faringites, pneumonias e sepsis. Estabelece-se nestes casos instituição antibiótica e suporte hematológico imediato.

2.2.4- Estratégias para o tratamento da esquizofrenia super-refratária

Mesmo com o advento da clozapina uma parcela de pacientes continua a experimentar sintomas debilitantes. Existe uma série de estratégias de potencialização para os pacientes que não respondem à monoterapia com clozapina. As opções de tratamento incluem associações com outros antipsicóticos, estabilizadores do humor, ISRS, agentes glicinérgicos e ECT (Buckley et al., 2001). Não existem estudos que comprovem qual é a melhor estratégia de potencialização. Algumas destas estratégias são citadas a seguir.

2.2.4.1- Clozapina e outros antipsicóticos

Algumas associações com outras classes de antipsicóticos foram testadas com a finalidade de potencializar os efeitos da clozapina e são citadas a seguir:

- Clozapina e sulpirida: o grupo que recebeu clozapina e sulpirida mostrou melhor desempenho na BPRS, na SAPS e na SANS do que o grupo tratado com clozapina e placebo. Um fator considerável nesta associação, no entanto, foi a observação do aumento de prolactina, hipersalivação e agravamento de discinesia tardia no grupo clozapina e sulpirida (Stubbs et al., 2000; Shiloh et al., 1998).

- Clozapina e pimozide: esta associação mostrou eficácia em um estudo aberto com sete pacientes (sendo cinco portadores de esquizofrenia refratária e dois esquizoafetivos) e também uma maior segurança, pois nenhum efeito adverso foi relatado (Friedman et al., 1997).

- Clozapina e loxapina: esta associação mostrou que seis pacientes com esquizofrenia e um com transtorno esquizoafetivo apresentaram de 19 a 38% de redução na BPRS, sem registro de efeitos colaterais. Apesar de ser um estudo aberto e com tamanho reduzido da amostra, esta combinação pode ser vista como vantajosa (Mowerman; Siris, 1996).

- Clozapina e risperidona: um estudo aberto com 12 pacientes portadores de esquizofrenia refratária mostrou 10 a 20 % de redução na BPRS, porém alguns eventos graves foram observados isoladamente, tais como: agranulocitose, comportamentos agressivos, crise oculógira, ectopia atrial, além de acatisia moderada e hipersalivação

(Henderson et al., 1996). Tal combinação parece ser bem indicada, mas ainda é necessário um maior número de estudos.

Dois trabalhos concluíram negativamente quanto à associação da risperidona à clozapina (Koreen et al., 1995; Chong et al., 1996), mas estes fizeram apenas relatos isolados de pacientes onde um apresentou crises oculóginas e outro apresentou deterioração clínica e sintomas obsessivos-compulsivos.

Assim, os dados apresentados sugerem que a clozapina, mesmo quando combinada com outros antipsicóticos, continua sendo uma medicação segura, podendo ser potencialmente eficaz nos pacientes super-refratários. No entanto, estudos controlados e com maior número de pacientes serão necessários para realmente comprovar tal benefício.

2.2.4.2- Clozapina e outras medicações

São citadas a seguir algumas associações de clozapina com outras medicações.

Lítio: as evidências são crescentes de que esta associação é útil na presença de componentes afetivos. Bryois; Ferrero (1993) relataram uma série de casos de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo que tiveram uma boa resposta com esta combinação. Entretanto, Lee; Yang (1999) relataram a presença de neurotoxicidade reversível, apesar da litemia estar menor que 0,5 meq/l. Garcia et al. (1994) descreveram a ocorrência de convulsões e ataxia (Rittmannsberger, 1996). No

entanto, o lítio é usado com bastante frequência para aumentar a contagem de leucócitos quando este está abaixo do normal (Blier et al., 1998).

Carbamazepina: ambas as drogas causam agranulocitose com maior frequência do que as demais medicações (Junghan et al., 1993), logo esta combinação pode ser fatal (Gerson et al., 1994). Além disso, esta combinação reduz o nível plasmático de clozapina em 47-50% (Jerling et al., 1994), provavelmente por indução do sistema CYP2D6 (Taylor, 1997). Tal associação pode também causar ataxia (Rittmannsberger, 1996).

Valproato: esta combinação é utilizada para prevenir convulsões induzidas pela clozapina. Em geral, esta associação é bem tolerada e o maior efeito colateral é a sedação. Longo; Salzman (1995) relataram que o valproato pode diminuir significativamente os metabólitos de clozapina mais do que o ácido valpróico, mas não está claro até que ponto isto interfere na terapêutica clínica.

Lamotrigina: Dursun et al. (1999), em um estudo aberto sobre esta combinação, relataram uma melhora importante em seis pacientes com esquizofrenia resistente.

ISRS: esta combinação parece ser uma abordagem útil nos sintomas negativos (Silver; Nassa 1992; Goff et al., 1995a) e nos sintomas obsessivo-compulsivos (Chang; Berman, 1999) associados à esquizofrenia. Tem sido observado que a co-administração de ISRS com antipsicóticos típicos aumenta a concentração plasmática destes e pode ter um efeito terapêutico relevante (Goff et al., 1990). Dentre os ISRS, a fluvoxamina é a que tem sido relacionada com aumento da concentração plasmática da clozapina (Byerly; Devane, 1996). Em um estudo cruzado, Centorrino et al. (1996) examinaram o nível plasmático de pacientes em monoterapia com clozapina (N=40) ou em associação

com ISRS: com paroxetina (N=16), com fluoxetina (N=14) e com sertralina (N=10). Foi observado um aumento de 40% no nível plasmático de clozapina nos grupos que utilizaram a combinação com ISRS. Wetzel et al. (1998) adicionaram fluvoxamina ou paroxetina a uma amostra de 30 pacientes que estavam em uso de clozapina. Foi achado um aumento significativo do nível plasmático no grupo fluvoxamina-clozapina e apenas um discreto aumento no outro grupo. Buchanan et al. (1996) conduziram um estudo duplo-cego sobre a eficácia da clozapina em monoterapia ou associada a fluoxetina. Não houve diferença clínica e nem de efeitos colaterais entre os dois grupos. Estas pesquisas têm evidenciado que a combinação de clozapina com ISRS pode ser útil para alguns casos específicos, porém mais pesquisas precisam ser realizadas para fundamentar esta estratégia terapêutica.

Agentes glicinérgicos: o fundamento para esta combinação é baseado na hipótese da hipofuncionalidade dos receptores de NMDA na esquizofrenia (Farber et al., 1995). Parece que a ativação do sítio de glicina no receptor NMDA é necessária para o seu funcionamento normal. Tem sido postulado que esta hipofuncionalidade é causada pela subativação do sítio de glicina no receptor NMDA. Sugere-se que medicações agonistas agindo neste sítio podem normalizar este sistema. Alguns resultados de ensaios clínicos controlados, duplo-cegos que combinaram agentes glicinérgicos com antipsicóticos típicos encontraram consistentes melhoras nos sintomas negativos da esquizofrenia (Javitt et al., 1994; Goff et al., 1995b; Heresco-Levy et al., 1996 e 1999; Tsai et al., 1998). Porém estes achados não se repetiram com a associação destes agentes com a clozapina (Tsai et al., 1999).

2.2.4.3- Clozapina e ECT

Há um aumento do interesse na utilização da ECT em pacientes resistentes ao tratamento com antipsicóticos.

Existem poucos estudos realizados sobre a eficácia do uso combinado da ECT com antipsicóticos em quadros refratários. O uso combinado de ECT com antipsicóticos parece ser mais eficaz do que qualquer destes tratamentos isolados (Fink; Sackeim, 1996; Krueger; Sackeim, 1995; Salzman, 1980). O mecanismo responsável pela eficácia da associação de ECT com clozapina ainda não é conhecido. Algumas considerações podem ser feitas, como estão descritas abaixo.

As alterações provocadas pela ECT em vias dopaminérgicas parecem ser o ponto essencial para o seu efeito (McCall, 2001). É bem conhecido que a clozapina diminui o limiar convulsivo podendo induzir convulsões do tipo grande mal (Hedges et al., 2003), especialmente em pacientes que tiveram TCE e naqueles que já apresentaram convulsões previamente (Safferman, 1991). Estas observações levaram Stevens et al. (1995) a explicar os efeitos benéficos da clozapina como devidos a uma excitabilidade aumentada em áreas subcorticais críticas como, por exemplo, amígdala e hipocampo (Denney; Stevens, 1995). Esta explicação é coerente com o conceito do antagonismo entre convulsão e psicose e da chamada normalização forçada ou paradoxal (Trimble, 1991), que foi um dos fatores que levou Meduna a desenvolver a convulsoterapia (Meduna, 1985). Quando pacientes epiléticos eram tratados com medicações anticonvulsivantes e as convulsões eram controladas, apresentavam sintomas psicóticos. Caso as medicações fossem reduzidas, promovendo anormalidades no EEG, o comportamento clínico

melhorava (Trimble, 1991). Contudo, a ECT tem efeito anticonvulsivante, diminuindo a excitabilidade encefálica.

Outro mecanismo que poderia explicar a potencialização do efeito terapêutico da clozapina pela ECT é o notável efeito que repetidas convulsões causam na barreira hêmato-encefálica (BHE). A BHE impede que grandes moléculas passem para compartimentos do SNC. A entrada de substâncias varia largamente em diferentes regiões cerebrais. A ECT aumenta a permeabilidade da BHE possibilitando que maiores quantidades de clozapina possam entrar no cérebro, aumentando o seu efeito (Fink; Sackeim, 1996).

A associação de clozapina e ECT tem sido considerada segura. Porém, alguns pacientes podem apresentar taquicardia supraventricular durante o tratamento (Kapheke, 1991). Este efeito colateral pode ser revertido com o uso de beta-bloqueadores (Landy, 1991; Safferman; Munne, 1992). Em sua grande maioria as taquiarritmias associadas à ECT são transitórias (Abrams, 1992). Há relato do uso combinado de ECT, clozapina e cafeína, utilizado a fim de melhorar a resposta terapêutica (Beale et al., 1994), já que a cafeína potencializa a crise convulsiva (Coffey et al., 1990; Weiner et al., 1991).

Outro risco a ser considerado, são as convulsões espontâneas tardias. Bhatia et al. (1998) relatam o caso de um paciente que apresentou um episódio de crise convulsiva, vinte meses após ter sido submetido à terapia com uso combinado de clozapina e ECT. Em outro estudo (Maslar; Johns, 1991), observaram a ocorrência de dois episódios espontâneos de crises convulsivas, em um paciente de 26 anos que também havia sido submetido a tratamento com a terapia combinada. Ambos os pacientes estavam fazendo uso apenas de clozapina. Porém não é possível concluir que os episódios de convulsões

espontâneas tenham sido decorrentes do uso da terapia combinada, uma vez que convulsões relacionadas à clozapina foram bem documentadas na literatura (Devinsky et al., 1991). Cardwell; Nakai (1995) não observaram aumento de crises convulsivas espontâneas com a associação.

Para quadros considerados refratários, tomando-se os devidos cuidados essa combinação pode ser benéfica (Kupchik et al., 2000).

3 – OBJETIVOS

3- Objetivos

Primário: verificar prospectivamente os efeitos da EMTr nas alucinações auditivas de pacientes com esquizofrenia refratária ao tratamento com clozapina.

Secundários: avaliar tolerabilidade, segurança e resposta clínica geral dos pacientes com EMTr de baixa frequência aplicada à região têmporo-parietal esquerda.

4. Casuística e métodos

4- Casuística e métodos

4.1- Ética

Este estudo foi realizado no serviço de tratamento biológico do IPq-HCFMUSP. O protocolo foi aprovado pela comissão de ética em pesquisa deste hospital (protocolo nº 730/03) em 25 de setembro de 2003 e está de acordo com as recomendações estabelecidas na declaração de Helsinki (1964), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989).

Todos os pacientes e/ou responsáveis tiveram pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento e deram seu consentimento por escrito (termo de consentimento livre e esclarecido). Foram devidamente avisados de que todas as informações fornecidas são estritamente sigilosas.

4.2- Critérios de inclusão

Foram selecionados 11 pacientes de ambos os sexos e que estavam em tratamento ambulatorial nos serviços de psiquiatria do IPq-HCFMUSP e de outros serviços. Os pacientes tinham diagnóstico de esquizofrenia pelo DSM-IV (realizado por

entrevista estruturada SCID P, versão 2.0 - First et al., 1996) e presença de alucinações auditivas. A refratariedade foi definida como: presença de alucinações auditivas que não responderam a, pelo menos, um ensaio adequado com dois antipsicóticos típicos (nas dosagens equivalentes a 1200 mg de clorpromazina por, no mínimo seis semanas). A super-refratariedade foi definida como: um ensaio com clozapina por seis meses com dosagem diária mínima de 350 mg. Os pacientes tinham, no mínimo 18 anos de idade e, no máximo, 50 anos. Os participantes continuaram o tratamento no ambulatório de origem sem interferência do pesquisador, exceto na importância da continuidade da clozapina e na retirada de algumas medicações.

Os pacientes que preencheram os critérios foram considerados incluídos na pesquisa após a primeira entrevista com o pesquisador.

4.3- Critérios de exclusão

- Risco de suicídio clinicamente relevante.
- Pacientes com história de epilepsia, neurocirurgia, TCE, implante de marca-passo e uso de clipe metálico cerebral.
- Pacientes com dependência química.
- Doença orgânica grave não controlada que pudesse interferir na condução do estudo, como neoplasias, cardiopatias, patologias digestivas, diabetes mellitus tipo I ou tipo II.

- Qualquer outra condição que na opinião do investigador responsável torne problemática a inclusão do paciente em um ensaio dessa natureza, assim como pacientes que não aderem ou não cooperam com o tratamento.

4.4- Instrumentos de avaliação

Foram utilizadas as seguintes escalas de avaliação:

- Escala para avaliação de alucinações (EA): desenvolvida por Hoffman et al. (2003) para avaliar os efeitos da EMTr nas alucinações auditivas. É uma escala que avalia características específicas das alucinações auditivas. Cada item é quantificado conforme seu grau de intensidade (ANEXO I). Com a autorização do autor, foi utilizada uma tradução e adaptação simples da escala para o português. Consiste de sete itens:

1. Frequência: quantas vezes as vozes ocorrem;
2. Realidade: o quão reais as vozes parecem ser;
3. Volume: em média qual é a altura da voz predominante;
4. Número: quantas vozes diferentes são ouvidas;
5. Duração: o quão extenso é o conteúdo da voz predominante;
6. Influência: o grau em que as vozes alteram o pensamento, o sentimento e a ação;
7. Nível de incômodo: o quanto as vozes incomodam.

- PANSS (Kay et al., 1987) (ANEXO II).
- ICG (Guy, 1976) (ANEXO III).
- EVA de melhora ou piora (escores de 0 a 10, sendo 0 o pior possível e 10 o melhor possível; o paciente marca um “x” em uma linha) (ANEXO IV).

4.5- Procedimento

Foi realizado um ensaio clínico prospectivo, controlado, com distribuição aleatória e com grupo inativo.

Os pacientes selecionados que preencheram os critérios de inclusão assinaram o consentimento pós-informação e foram distribuídos de maneira aleatória através de uma lista gerada por computador (GraphPad Software, Inc.) para receber EMTr ativa ou inativa por um período de 10 dias (cinco dias por semana por duas semanas , excluindo-se os fins de semana).

Foram colhidos os dados demográficos gerais (idade, sexo, escolaridade, estado civil e etnia) e relativos à doença e ao tratamento (tempo de tratamento total, número de internações, subtipo de esquizofrenia, dose de antipsicótico, história de tentativa de suicídio, história familiar de esquizofrenia, medicações utilizadas, história prévia de tratamento com ECT).

Todos os pacientes foram avaliados por uma escala de avaliação de segurança antes de iniciar as aplicações de EMTr (ANEXO V).

As avaliações da PANSS e da EA foram realizadas nos tempos descritos abaixo:

- Tempos T0 (basal): dois dias antes de iniciar a EMT,
- T1 (tempo um): quinto dia de tratamento,
- T2 (tempo dois): 10º dia de tratamento (última aplicação),
- T3 (tempo três): após uma semana do término das aplicações,
- T4 (tempo quatro): após duas semanas do término das aplicações,
- T5 (tempo cinco): após quatro semanas do término das aplicações.

A ICG e a EVA foram realizadas em três tempos (T0, T1 e T2).

As entrevistas foram realizadas por examinadores cegos para o tratamento recebido. Os participantes não sabiam o tipo de tratamento administrado, pelo menos até o final das avaliações.

No final do tratamento todos os participantes responderam um questionário para avaliação de efeitos colaterais em aplicações de EMTr, com a finalidade de observar a tolerabilidade deste tratamento (ANEXO VI).

Durante as aplicações, os pacientes continuaram a receber clozapina na mesma dose em que já estavam. Benzodiazepínicos e medicações não psicotrópicas puderam ser utilizadas conforme a necessidade.

Foi realizado um período de retirada de medicações de uma semana para antipsicóticos (excluindo clozapina), estabilizadores do humor e antidepressivos (três semanas para fluoxetina; duas semanas para inibidores da monoamina oxidase e antidepressivos tricíclicos). No total foi realizada a retirada de medicações em seis pacientes

(três do grupo inativo: ziprasidona 40mg/d, olanzapina 5 mg/d, risperidona 2mg/d e três do grupo ativo: ziprasidona 80mg/d, sulpirida 50 mg/d, aripiprazol 15 mg/d). Uma suspensão de três semanas foi feita em um paciente do grupo ativo que estava recebendo aplicações quinzenais de ECT de manutenção.

De 21 pacientes encaminhados para inclusão no protocolo, 10 foram excluídos. A primeira paciente com esquizofrenia hebefrênica, 20 anos de idade, não foi capaz de responder adequadamente aos instrumentos de avaliação de morbidade. O segundo sujeito, com esquizofrenia paranóide, 29 anos, fez todos as avaliações da pesquisa, mas abandonou o tratamento antes mesmo de iniciar as aplicações. A terceira paciente, 31 anos, portadora de esquizofrenia paranóide, apresentava-se amplamente delirante, e apesar de “falar sozinha” durante a avaliação, negou a presença de alucinações auditivas. O quarto sujeito, 25 anos, com esquizofrenia paranóide, não quis participar. O quinto paciente, 40 anos, com esquizofrenia residual, apesar de apresentar alucinações auditivas estava “muito desorganizado”, sendo incapaz de responder às escalas de avaliação. O sexto paciente, 24 anos, com esquizofrenia paranóide, em uso de clozapina, apresentou melhora do quadro durante o período de triagem para o estudo. Os demais pacientes (n= 4), todos com esquizofrenia paranóide, foram excluídos por não apresentarem alucinações auditivas na época da realização do estudo.

O acompanhamento clínico, incluindo as orientações e prescrições, ficaram a cargo do médico que acompanhava o paciente.

A evolução do paciente foi cuidadosamente acompanhada de perto pelo pesquisador principal, porém sem interferência na conduta terapêutica.

4.6- Técnica e aparelhos utilizados

4.6.1- Grupo ativo

- Foi utilizado um estimulador magnético de alta velocidade da marca Magpro (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) com uma bobina em forma de oito.

- O LM de cada paciente foi determinado através dos métodos descritos por Rossini; Rossi (1998). Estímulos simples, supra-liminares foram administrados sobre o córtex motor esquerdo para determinar a área para estimulação do músculo abdutor curto do polegar (região com resposta de potencial motor evocado mais intensa, medida através de eletromiógrafo). A carga do aparelho era, então, diminuída em 2% cada vez, até que fossem observadas deflexões de 50 μ V em 5 de 10 estimulações, sendo a intensidade correspondente considerada o LM (Figura 8). Foram utilizados eletrodos de superfície sobre o abdutor curto do polegar e as primeiras áreas inter-ósseas. As respostas eletromiográficas foram medidas com eletromiógrafo. Os potenciais motores evocados foram registrados e armazenados para análise posterior em um banco de dados utilizando o programa Keypoint.

Figura 8: a) Representação esquemática da determinação do limiar motor.

b) Registro eletromiográfico da excitação contralateral do primeiro músculo interósseo dorsal direito (RID). Stimulation L cortex = estimulação do córtex esquerdo; Stimulus = estímulo; AMP = amplitude; mV = miliVolt; ms = milissegundo.

- A seguir, foi realizada a estimulação, com 90% do LM, no córtex têmporo-parietal esquerdo (Hoffman et al., 2003). A bobina foi posicionada no ponto médio entre temporal esquerdo (T_3) e parietal esquerdo (P_3) do sistema internacional 10-20 de localização de eletrodos do EEG (Figura 9).

Figura 9: Local de aplicação do estímulo (TP₃=ponto médio entre T₃ e TP₃; Cz, C₃, Pz, T₃, O₁ e P₃=locais de posicionamento de eletrodos de EEG)

- A frequência foi de 1 Hz em cada série. Os pacientes receberam 16 minutos de estimulação por dia ao longo de 10 dias (adaptado de Hoffman et al., 2003).

Os parâmetros são sumarizados a seguir:

Intensidade: 90% LM

Frequência: 1 Hz

Duração da série: 16 minutos

Número de séries por sessão: 1

Número de sessões: 10

Total de pulsos: 9600

Local de aplicação: córtex têmporo-parietal esquerdo

4.6.2- Grupo inativo

Foi utilizado o mesmo estimulador magnético com uma bobina em forma de oito, própria para estimulação inativa. O local da aplicação, o tempo de duração das séries e o número total de sessões foi o mesmo do grupo ativo.

4.7- Metodologia estatística

Com relação aos dados demográficos, dados relativos à doença e ao tratamento, as variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio padrão, enquanto que as variáveis categorizadas foram descritas através de frequências absolutas. A comparação dos grupos para as variáveis categorizadas foi realizada pelo teste exato de Fisher e para as variáveis quantitativas pelos testes t de Student ou Mann-Whitney.

Os dados obtidos através das escalas de avaliação foram analisados da seguinte forma: os grupos inativo e ativo foram comparados com relação às variáveis quantitativas ao longo das semanas de avaliação do estudo através da análise de variância para medidas repetidas para dados normais (Timm, 1975) ou ordinais (Brunner; Langer, 2000), dependendo da distribuição da variável. A verificação da distribuição normal dos dados foi realizada utilizando-se os testes de Shapiro-Wilks e Anderson-Darling e o gráfico de probabilidade normal dos resíduos da análise de variância para medidas repetidas. As

comparações múltiplas inicialmente realizadas nas análises de variância para medidas repetidas foram as comparações dos grupos na avaliação basal. Compararam-se os dois grupos em cada tempo e comparou-se a avaliação basal com as semanas um, dois e seis, em cada grupo. Para as demais variáveis, os grupos foram comparados simultaneamente em todos os tempos de avaliação.

O programa estatístico SAS (Statistical Analysis System) versão oito e o programa desenvolvido com base na dissertação de mestrado de Rosa (2001) foram adotados para a realização das análises.

5- RESULTADOS

5- RESULTADOS

5.1- Dados demográficos e relativos à doença e ao tratamento

5.1.1- Dados demográficos

Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos em relação às variáveis demográficas (Tabelas 1, 2 e 3).

A idade variou de 20 a 47 anos (média= 31,3; tabela 2). Com relação à raça, houve apenas um participante negro e os demais eram brancos. Apenas um paciente era casado e o nível de escolaridade predominante era o ensino médio (tabela 3).

Tabela 1 – Sexo dos pacientes

	Grupo Ativo	Inativo	Total
Feminino	2	3	5
Masculino	4	2	6
Total	6	5	11

p = 0,0567 (Fisher).

Tabela 2 – Idade dos pacientes

		N	Média	DP
Ativo	Idade (anos)	6	29,83	±8,40
Inativo	Idade (anos)	5	33,00	±12,08

p= 0,621 (teste t de Student); DP: desvio padrão.

Tabela 3 – Escolaridade dos pacientes

	Grupo Ativo	Inativo	Total
Superior	1	0	1
Médio	4	3	7
Fundamental	1	2	3
Total	6	5	11

p= >0,999 (Fisher).

5.1.2- Dados relativos à doença e ao tratamento

Nas tabelas 4, 5 e 6 podem ser observados os dados comparativos com relação a dose de clozapina, ao número de internações prévias e ao tempo de doença entre os dois grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação a estes dados, nem com relação ao tempo de tratamento total e ao subtipo de esquizofrenia (apenas um paciente do grupo inativo era hebefrênico, sendo os outros 10 do subtipo paranóide). Cinco dos 11 pacientes já tinham sido tratados com ECT anteriormente (três do grupo ativo e dois do grupo inativo). Com exceção de um paciente (que havia realizado uma aplicação de ECT de manutenção três semanas antes de iniciar a EMTr), a ECT tinha sido realizada há mais de dois anos nos quatro restantes.

Tabela 4 – Dosagem de clozapina diária (mg) entre grupos

	N	Média	DP
Grupo Ativo	6	475,00	±88,03
Inativo	5	530,00	±204,94

p= 0,599 (teste t de Student); DP: desvio padrão.

Tabela 5 – Número de internações prévias entre os grupos (>24h em PS)

	N	Média	DP
Grupo Ativo	6	2,17	±2,93
Inativo	5	1,20	±1,10

p= 0,924 (teste Mann-Whitney); DP: desvio padrão.

Tabela 6 – Tempo de doença entre os grupos (meses)				
		N	Média	DP
Grupo	Ativo	6	76,67	±69,31
	Inativo	5	93,60	±41,91

p= 0,645 (teste t de Student); DP: desvio padrão.

5.2- Escalas de avaliação

5.2.1- Escala de alucinações

Cada item da EA foi analisado separadamente, pois segundo seus criadores (Hoffman et al., 2003), esta escala não oferece um escore total. Os resultados de cada item podem ser observados nas tabelas 7 a 13 e nos gráficos 1 a 7.

Não houve diferença significativa nos escores iniciais (basal) entre os grupos em nenhum subitem da escala. Foram analisados, em cada sub-item da escala, o efeito de grupo e o efeito de tempo, através da análise de variância para medidas repetidas.

5.2.1.1- Frequência

No item frequência (tabelas 7 e 8; gráfico 1), a comparação dos grupos em cada semana de avaliação não identificou diferença significativa entre eles (efeito de grupo) em nenhuma das avaliações. Por outro lado, houve significativo efeito de tempo no grupo ativo entre as avaliações basal e T1 (p=0,0128) e basal e T2 (p=0,0294). No grupo inativo não foi encontrado efeito de tempo entre tais avaliações.

Tabela 7 – Item frequência: comparação entre os grupos ao longo do tempo

Tempo	p
Basal	0,9773
T1	0,2908
T2	0,6933
T3	0,4559
T4	0,5657
T5	0,8862

Tabela 8 – Item frequência ao longo do tempo (T) entre os grupos

Tratamento	Avaliação	Média	DP
Ativo n=6	Basal	4,33	±3,39
	T1	1,83	±2,64
	T2	1,67	±2,66
	T3	2,00	±2,19
	T4	2,50	±2,35
	T5	2,60	±3,71
Inativo n=5	Basal	4,40	±4,22
	T1	4,20	±4,38
	T2	2,40	±3,36
	T3	3,60	±4,51
	T4	3,80	±4,76
	T5	6,00	±4,24

DP: desvio padrão.

Gráfico 1– Perfil médio ($\pm$ desvio padrão) do item frequência ao longo do tempo (T) entre os grupos

5.2.1.2- Realidade

No item realidade (tabelas 9 e 10; gráfico 2), foi identificado efeito de grupo significativo no T5 para o grupo ativo ($p=0,0493$). Nas demais avaliações não houve efeito de grupo. Adicionalmente, houve um significativo efeito de tempo no grupo ativo entre as avaliações basal e T1 ($p=0,0412$), basal e T2 ($p=0,0039$) e basal e T5 ($p=0,0076$). No grupo inativo não se observou efeito de tempo entre tais avaliações.

Tabela 9 – Item realidade: comparação entre os grupos ao longo do tempo

Tempo	p
Basal	0.3895
T1	0.9082
T2	0.6659
T3	0.1548
T4	0.8402
T5	0.0493

Tabela 10 - Item realidade ao longo do tempo (T) entre os grupos

Tratamento	Avaliação	Média	DP
Ativo n=6	Basal	5,00	±0,00
	T1	3,67	±1,86
	T2	2,50	±2,43
	T3	2,33	±2,16
	T4	2,17	±2,23
	T5	2,20	±2,59
Inativo n=5	Basal	4,00	±1,73
	T1	3,80	±1,79
	T2	3,00	±2,35
	T3	4,00	±1,73
	T4	2,40	±2,41
	T5	4,75	±0,50

DP: desvio padrão.

Gráfico 2 – Perfil médio (± desvio padrão) do item realidade ao longo do tempo (T) entre os grupos

5.2.1.3- Volume

No item volume (tabelas 11 e 12; gráfico 3), não houve efeito de grupo significativo em nenhuma das avaliações. Por outro lado, foi encontrado um significativo efeito de tempo no grupo inativo entre as avaliações basal e T2 ($p=0,0003$).

Tabela 11 – Item volume: comparação entre os grupos ao longo do tempo

Tempo	p
Basal	0.3050
T1	0.4276
T2	0.3297
T3	0.6804
T4	0.3240
T5	0.3553

Tabela 12 – Item volume ao longo do tempo (T) entre os grupos

Tratamento	Avaliação	Média	DP
Ativo n=6	Basal	3,33	±1,51
	T1	1,67	±1,21
	T2	1,83	±1,94
	T3	1,50	±1,38
	T4	2,33	±1,37
	T5	1,80	±1,64
Inativo n=5	Basal	2,40	±0,89
	T1	2,20	±0,84
	T2	1,00	±0,71
	T3	1,20	±1,10
	T4	1,60	±1,14
	T5	2,75	±1,26

DP: desvio padrão.

Gráfico 3 – Perfil médio ($\pm$ desvio padrão) do item volume ao longo do tempo (T) entre os grupos

5.2.1.4- Número

No item número (tabelas 13 e 14; gráfico 4), não foi encontrado efeito de grupo significativo em nenhuma das avaliações. Por outro lado, foi observado um significativo efeito de tempo em ambos os grupos, ativo e inativo, entre as avaliações basal e T2 ($p=0,0028$, $p=0,0015$ respectivamente).

Tabela 13 – Item número: comparação entre os grupos ao longo do tempo

Tempo	p
Basal	0.4347
T1	0.3215
T2	0.6176
T3	0.7575
T4	0.7946
T5	0.2706

Tabela 14 – Item número ao longo do tempo (T) entre os grupos

Tratamento	Avaliação	Média	DP
Ativo n=6	Basal	3,67	±2,25
	T1	3,00	±2,00
	T2	2,33	±2,07
	T3	3,00	±2,37
	T4	3,00	±2,53
	T5	3,20	±3,03
Inativo n=5	Basal	4,60	±1,34
	T1	4,20	±1,79
	T2	3,00	±2,24
	T3	3,40	±1,67
	T4	2,60	±2,41
	T5	5,50	±1,00

DP: desvio padrão.

Gráfico 4 – Perfil médio ($\pm$ desvio padrão) do item número ao longo do tempo (T) entre os grupos

5.2.1.5- Duração

No item duração (tabelas 15 e 1; gráfico 5), não houve efeito de grupo significativo em nenhuma das avaliações. Por outro lado, foi encontrado um significativo efeito de tempo

no grupo ativo entre as avaliações basal e T1 ($p=0,0270$), basal e T2 ($p=0,0040$), basal e T5 ($p=0,0367$). No grupo inativo não houve efeito de tempo significativo entre tais avaliações.

Tabela 15 – Item duração: comparação entre os grupos ao longo do tempo

Tempo	p
Basal	0.5506
T1	0.7731
T2	0.9689
T3	0.3818
T4	0.8228
T5	0.0794

Tabela 16 – Item duração ao longo do tempo (T) entre os grupos

Tratamento	Avaliação	Média	DP
Ativo n=6	Basal	3,00	$\pm 1,10$
	T1	2,33	$\pm 1,37$
	T2	2,00	$\pm 1,90$
	T3	2,50	$\pm 1,52$
	T4	2,67	$\pm 1,51$
	T5	2,00	$\pm 2,00$
Inativo n=5	Basal	3,40	$\pm 0,89$
	T1	2,60	$\pm 1,14$
	T2	2,20	$\pm 1,64$
	T3	3,20	$\pm 1,30$
	T4	2,40	$\pm 1,67$
	T5	3,75	$\pm 0,50$

DP: desvio padrão.

Gráfico 5 – Perfil médio ($\pm$ desvio padrão) do item duração ao longo do tempo (T) entre os grupos

5.2.1.6- Influência

No item influência (tabelas 17 e 18; gráfico 6), houve um significativo efeito de grupo no T5 para o grupo ativo ($p=0,0360$). Nas demais avaliações não houve efeito de grupo significativo. Adicionalmente, foi encontrado um significativo efeito de tempo no grupo ativo entre as avaliações basal e T1 ($p=0,0383$), basal e T2 ($p=0,0013$) e basal e T5 ($p=0,0021$). No grupo inativo houve um significativo efeito de tempo nas avaliações basal e T2 ($p=0,0130$).

Tabela 17 – Item influência: comparação entre os grupos ao longo do tempo

Tempo	p
Basal	0.8972
T1	0.2856
T2	0.7384
T3	0.6315

		T4	0.8666
		T5	0.0360
Tabela 18 – Item influência ao longo do tempo (T) entre os grupos			
Tratamento	Avaliação	Média	DP
Ativo n=6	Basal	5,83	±0,41
	T1	4,33	±2,58
	T2	3,00	±2,10
	T3	4,17	±1,83
	T4	4,00	±1,79
	T5	3,60	±2,41
Inativo n=5	Basal	5,80	±0,45
	T1	5,60	±0,55
	T2	3,40	±1,82
	T3	4,60	±0,89
	T4	4,20	±2,17
	T5	5,75	±0,50

DP: desvio padrão.

Gráfico 6 – Perfil médio ($\pm$ desvio padrão) do item influência ao longo do tempo (T) entre os grupos

5.2.1.7- Nível de incômodo

No item nível de incômodo (tabelas 19 e 20; gráfico 7), não houve efeito de grupo significativo em nenhuma das avaliações. Por outro lado, pôde ser identificado um significativo efeito de tempo no grupo ativo entre as avaliações basal e T2 ($p=0,0011$) e basal e T5 ($p=0,0078$). No grupo inativo foi verificado um significativo efeito de tempo nas avaliações basal e T2 ($p=0,0057$).

Tabela 19 – Item nível de incômodo: comparação entre os grupos ao longo do tempo

Tempo	p
Basal	0.6155
T1	0.4786
T2	0.5318
T3	0.5619
T4	0.8880
T5	0.0888

Tabela 20 – Item nível de incômodo ao longo do tempo (T) entre os grupos

Tratamento	Avaliação	Média	DP
Ativo n=6	Basal	4,33	$\pm 1,03$
	T1	3,67	$\pm 2,07$
	T2	2,00	$\pm 1,55$
	T3	2,83	$\pm 1,83$
	T4	2,83	$\pm 1,83$
	T5	2,60	$\pm 2,19$
Inativo n=5	Basal	4,60	$\pm 0,55$
	T1	4,40	$\pm 0,89$
	T2	2,60	$\pm 1,52$
	T3	3,40	$\pm 1,14$
	T4	3,00	$\pm 2,00$
	T5	4,00	$\pm 0,82$

DP: desvio padrão.

Gráfico 7 – Perfil médio ($\pm$ desvio padrão) do item nível de incômodo ao longo do tempo (T) entre os grupos

5.2.2- Escala das síndromes negativa e positiva

A evolução dos escores da PANSS: total, sintomas positivos (inclusive o subitem “comportamento alucinatório”), sintomas negativos e psicopatologia geral ao longo do tempo pode ser vista nas tabelas 21 a 25 e nos gráficos 8 a 12. Não houve diferença significativa entre os grupos na avaliação basal ($p>0,05$).

Foi realizada a análise de variância para medidas repetidas nos escores totais da PANSS e de cada subitem desta escala.

No subitem escore total (tabela 21 e gráfico 8), não foi verificado efeito de grupo significativo em nenhuma das avaliações. Entretanto, houve um significativo efeito de

tempo em ambos os grupos, ativo e inativo, entre as avaliações basal e T2 ($p=0,0018$, $p=0,0060$ respectivamente).

Tabela 21 – PANSS: escores totais ao longo do tempo (T) entre os grupos

Tratamento	Avaliação	Média	DP
Ativo n=6	Basal	97,33	$\pm 15,31$
	T1	104,33	$\pm 34,09$
	T2	78,00	$\pm 15,52$
	T3	82,17	$\pm 6,24$
	T4	81,33	$\pm 10,84$
	T5	83,00	$\pm 16,55$
Inativo n=5	Basal	99,80	$\pm 7,85$
	T1	91,80	$\pm 5,63$
	T2	81,20	$\pm 5,17$
	T3	78,40	$\pm 6,91$
	T4	76,60	$\pm 16,06$
	T5	85,75	$\pm 3,86$

PANSS: escala das síndromes negativa e positiva; DP: desvio padrão.

Gráfico 8 – Perfil médio ($\pm$ desvio padrão) da PANSS (escores totais) ao longo do tempo (T) entre os grupos

No subitem sintomas positivos (tabela 22 e gráfico 9), foi evidenciado efeito de grupo significativo para o grupo ativo nas avaliações basal e T1 ($p=0,0248$). Nas demais avaliações, não foi encontrado efeito de grupo significativo. Adicionalmente, foi observado um significativo efeito de tempo no grupo ativo entre as avaliações basal e T1 ($p=0,0016$), basal e T2 ($p=0,0135$) e basal e T5 ($p=0,0410$). No grupo inativo houve efeito de tempo significativo entre as avaliações basal e T2 ($p=0,0145$).

Tabela 22 – PANSS: escores de sintomas positivos ao longo do tempo (T) entre os grupos

Tratamento	Avaliação	Média	DP
Ativo n=6	Basal	23,67	$\pm 2,42$
	T1	20,33	$\pm 3,83$
	T2	18,50	$\pm 5,82$
	T3	20,17	$\pm 3,31$
	T4	19,17	$\pm 5,42$
	T5	19,80	$\pm 5,63$
Inativo n=5	Basal	25,60	$\pm 2,19$
	T1	24,40	$\pm 1,34$
	T2	20,00	$\pm 2,65$
	T3	20,40	$\pm 3,91$
	T4	19,00	$\pm 6,56$
	T5	22,25	$\pm 3,50$

PANSS: escala das síndromes negativa e positiva; DP: desvio padrão.

Gráfico 9 – Perfil médio ($\pm$ desvio padrão) da PANSS: escores de sintomas positivos ao longo do tempo (T) entre os grupos

No subitem “comportamento alucinatório” do item sintomas positivos (tabela 23 e gráfico 10), não foi encontrado efeito de grupo significativo em nenhuma das avaliações.

Foi observado um efeito de tempo significativo em ambos os grupos entre as avaliações basal e T2 (grupo ativo: $p=0,0030$ e grupo inativo: $p=0,0000$). Além disso, o grupo ativo apresentou um efeito de tempo significativo também entre os tempos basal e T1 ($p=0,0002$).

Tabela 23 – PANSS: escores do subitem “comportamento alucinatório” ao longo do tempo (T) entre os grupos

Tratamento	Avaliação	Média	DP
Ativo n=6	Basal	5,33	$\pm 0,82$
	T1	4,00	$\pm 1,67$
	T2	3,17	$\pm 1,94$
	T3	3,67	$\pm 1,75$
	T4	3,83	$\pm 1,72$
	T5	3,40	$\pm 2,51$
Inativo n=5	Basal	5,80	$\pm 1,10$
	T1	5,60	$\pm 1,34$
	T2	3,60	$\pm 1,52$

T3	4,20	$\pm 1,30$
T4	3,60	$\pm 2,07$
T5	5,00	$\pm 1,41$

PANSS: escala das síndromes negativa e positiva; DP: desvio padrão.

Gráfico 10 – Perfil médio ($\pm$ desvio padrão) da PANSS: escores de sintomas positivos do subitem “comportamento alucinatório” ao longo do tempo (T) entre os grupos

No subitem sintomas negativos (tabela 24 e gráfico 11), não houve efeito de grupo significativo em nenhuma das avaliações. Foi observado um efeito de tempo significativo

em ambos os grupos, ativo e inativo, entre as avaliações basal, T1, T2 e T6 (grupo ativo: $p<,0001$, $p=0,0025$, $p=0,0221$; grupo inativo: $p=0,0011$, $p=0,0002$, $p=0,0443$ respectivamente).

Tabela 24 - PANSS: escores de sintomas negativos ao longo do tempo (T) entre os grupos

Tratamento	Avaliação	Média	DP
Ativo n=6	Basal	21,50	$\pm 4,51$
	T1	19,00	$\pm 5,14$
	T2	18,00	$\pm 4,94$
	T3	16,83	$\pm 2,79$
	T4	17,83	$\pm 4,54$
	T5	18,00	$\pm 4,80$
Inativo n=5	Basal	22,00	$\pm 2,92$
	T1	19,80	$\pm 2,59$
	T2	17,20	$\pm 2,17$
	T3	16,80	$\pm 1,92$
	T4	16,00	$\pm 3,54$
	T5	18,75	$\pm 0,50$

PANSS: escala das síndromes negativa e positiva; DP: desvio padrão.

Gráfico 11 – Perfil médio ($\pm$ desvio padrão) da PANSS: sintomas negativos ao longo do tempo (T) entre os grupos

No subitem psicopatologia geral (tabela 25 e gráfico 12), não houve efeito de grupo significativo em nenhuma das avaliações. Por outro lado, foi encontrado um efeito de tempo significativo em ambos os grupos, ativo (entre as avaliações: basal e T1: $p=0,0287$; basal e T2: $p=0,0015$) e inativo (entre as avaliações: basal e T2: $p=0,0257$ e basal e T5: $p=0,0373$).

Tabela 25 – PANSS: escores da psicopatologia geral ao longo do tempo (T) entre os grupos

Tratamento	Avaliação	Média	DP
Ativo n=6	Basal	52,17	±9,37
	T1	46,33	±9,97
	T2	41,50	±8,17
	T3	45,17	±3,76
	T4	44,33	±3,88
	T5	45,20	±8,23
Inativo n=5	Basal	52,20	±5,89
	T1	47,60	±4,88
	T2	44,00	±4,85
	T3	41,20	±3,35
	T4	41,60	±7,57
	T5	44,75	±1,50

PANSS: escala das síndromes negativa e positiva; DP: desvio padrão.

Gráfico 12 – Perfil médio (± desvio padrão) da PANSS: escores da psicopatologia geral ao longo do tempo (T) entre os grupos

5.2.3- Impressão clínica global

A evolução dos escores da ICG ao longo do tempo pode ser vista na tabela 26 no gráfico 13. Não houve diferença significativa entre os grupos na avaliação basal ($p=0,4940$). Foi realizada a análise de variância para medidas repetidas nos escores da ICG, não sendo encontrado efeito de grupo significativo em nenhuma das avaliações. Houve efeito de tempo significativo para ambos os grupos, ativo e inativo, nas avaliações basal e T1 ($p=0,0317$, $p=0,0039$) respectivamente.

Tabela 26 - ICG: escores ao longo do tempo (T) entre os grupos

Tratamento	Avaliação	Média	DP
Ativo n=6	Basal	3,00	±0,89
	T1	2,17	±0,41
	T2	2,67	±0,52
Inativo n=5	Basal	3,40	±0,89
	T1	2,40	±0,55

T2 2,40 $\pm 0,55$
 ICG: Impressão Clínica Global; DP: desvio padrão.

Gráfico 13 – Perfil médio ($\pm$ desvio padrão) da ICG ao longo do tempo (T) entre os grupos

5.2.4- Escala visual analógica

A evolução dos escores da EVA ao longo do tempo pode ser vista na tabela 27 e no gráfico 14. Não houve diferença significativa entre os grupos na avaliação basal ($p=0,4232$).

Foi realizada a análise de variância para medidas repetidas nos escores da EVA, não sendo encontrados significativos efeitos de grupo e nem de tempo em nenhuma das avaliações.

Tabela 27 – EVA: escores ao longo do tempo (T) entre os grupos

Tratamento	Avaliação	Média	DP
Ativo n=6	Basal	5,83	$\pm 2,14$
	T1	5,33	$\pm 1,51$
	T2	6,00	$\pm 1,55$
Inativo n=5	Basal	5,50	$\pm 0,71$
	T1	6,00	$\pm 1,41$
	T2	6,00	$\pm 2,00$

EVA: escala visual analógica; DP: desvio padrão.

Gráfico 14 – Perfil médio ($\pm$ desvio padrão) da EVA ao longo do tempo (T) entre os grupos

5.3- Efeitos colaterais

Dos 11 participantes da pesquisa, apenas um do grupo ativo apresentou dor de cabeça, dor no pescoço e dor no couro cabeludo durante as aplicações de EMTr que apresentou remissão espontânea. Este paciente tinha antecedente de enxaqueca.

5.4- Medicções concomitantes

A clozapina foi mantida durante todo o tratamento e sem interferência na dose (mínimo de 350mg/d).

Dos 11 participantes da pesquisa dois estavam em uso de ácido valpróico (nas doses de 1000mg/d e 500mg/d respectivamente) por terem apresentado convulsões induzidas pela clozapina. Ambos os casos foram alocados aleatoriamente para o grupo inativo.

Um paciente, alocado aleatoriamente para o grupo ativo, estava fazendo uso de amitriptilina 25mg/d para tratar a enxaqueca.

Uma paciente, alocada aleatoriamente para o grupo inativo, estava em uso de biperideno 4mg/d. Uma paciente, alocada aleatoriamente para o grupo inativo, estava fazendo uso de zolpidem 10mg/d, para insônia.

Por questões éticas decidimos não interferir nestas condutas terapêuticas.

5.5- Relato de alguns casos

Para se ter uma idéia do que as reduções nas escalas significaram para os pacientes é feita a seguir uma breve descrição de quatro casos. Os dois primeiros casos receberam tratamento ativo e os dois seguintes receberam tratamento inativo.

G.Z.J., sexo masculino, 25 anos, com diagnóstico de esquizofrenia paranóide desde os 18 anos de idade e com curso extremamente refratário. Fez uso das seguintes medicações, com as quais não houve melhora ou o paciente não suportou os efeitos colaterais: haloperidol, olanzapina, ziprasidona, risperidona, clorpromazina, tioridazina, e

levomepromazina. Ulteriormente estava fazendo uso de clozapina associada a ECT de manutenção (quinzenal). A ECT foi suspensa por três semanas e foi mantida a medicação (clozapina 600mg/d) durante o tratamento. Antes do início da EMTr ativa, o paciente apresentou piora do quadro alucinatorio. Houve uma melhora significativa nos escores da PANSS (reduções nos escores: escala positiva de 27 para 16 (T2) e 12 (T5); escala negativa de 26 para 23 (T2) e 21 (T5); escala de psicopatologia geral de 57 para 42 (T2) e 41 (T5); escore total de 110 para 81 (T2) e 75 (T5) e o comportamento alucinatorio reduziu de 6 para 1 no final das avaliações). Houve uma remissão das alucinações após a última aplicação de EMTr. Esta melhora se manteve, pelo menos, até quatro semanas após o fim do tratamento e o paciente ficou três meses sem precisar de ECT. Segundo relato de seus familiares o mesmo nunca esteve tão bem. O paciente não apresentou efeitos colaterais.

L.C.A., 23 anos, com diagnóstico de esquizofrenia paranóide desde os 19 anos de idade e apresentando curso refratário ao tratamento. Fez uso de: haloperidol, olanzapina, ziprasidona, risperidona, clorpromazina, sulpirida e clozapina. Houve uma piora nos escores da PANSS (elevação nos escores: escala positiva de 22 para 26 (T2) e 27 (T5); escala negativa de 22 para 24 (T2) e 25 (T5); escala de psicopatologia geral de 49 para 48 (T1) e 59 (T5); escore total de 93 para 98 (T2) e 110 no final das avaliações). A EA se manteve inalterada nos itens realidade, duração, frequência, número e volume. Nos demais itens se encontrou uma melhora. Por exemplo, no item nível de incômodo (diminuiu de “incomodam moderadamente” para “não incomodam, podem ser agradáveis” que iniciou no quinto dia de tratamento e permaneceu pelo menos até o fim das avaliações; influência (reduziu de “a maior parte do tempo têm que ser ouvidas com atenção” para “podem ser ignoradas” no T1 e retornou ao basal no T2. Apesar de ter sido encontrado uma piora nos escores da PANSS, na EA observou-se uma melhora discreta e fugaz. Porém o paciente não se sentiu melhor.

D.L., 25 anos, com diagnóstico de esquizofrenia paranóide pelo desde os 15 anos de idade apresentando curso refratário ao tratamento. Fez uso de: haloperidol, levomepromazina, trifluoperazina, pimozide, tioridazina, aripiprazol, risperidona, clorpromazina e clozapina. Foi encontrada uma remissão das alucinações auditivas no final das aplicações, mas esta não se manteve, piorando na semana seguinte. Na PANSS, houve uma redução significativa de seus escores [escala positiva de 27 para 19 (T2) que retornou ao nível basal no T5 (27); escala negativa de 22 para 18 (T2) e 19 (T5); escala de psicopatologia geral de 55 para 40 (T2) e 46 (T5); escore total de 104 para 77 (T2) e 91 (T5)]. Esta paciente apresentou melhora em todos os itens da EA no T2, mas esta foi fugaz e em uma semana tinha piorado ou voltado ao nível basal. Algo semelhante aconteceu na PANSS mais evidente no subitem sintomas positivos. A paciente sentiu-se “muito bem” durante as aplicações. Ela acha que a sua melhora não foi apenas atribuída ao tratamento e também por causa do contato diário com os pesquisadores. Isto a deixava “contente”, pois se sentia “valorizada por receber atenção”.

F.F.C., 21 anos, com diagnóstico de esquizofrenia paranóide desde os 17 anos de idade apresentando curso refratário ao tratamento. Fez uso de: haloperidol, levomepromazina, tioridazina, aripiprazol, risperidona, clorpromazina e clozapina. Houve uma piora nos escores da PANSS [elevação nos escores: escala positiva de 25 para 26 (T2) e 26 (T5); escala negativa de 16 para 18 (T2) e 19 (T5); escala de psicopatologia geral de 46 para 48 (T1) e 52 (T5); escore total de 89 para 89 (T2) e 94 no final das avaliações]. A EA se manteve inalterada nos itens realidade e frequência. Nos demais itens encontrou-se melhora. Por exemplo, no item nível de incômodo (diminuiu de “freqüentemente produz medo ou ansiedade significativos” para “incomodam moderadamente”) que iniciou no T2 e retornou ao nível basal no T5; influência (reduziu de “geralmente ouvidas com atenção,

algumas vezes respondo na minha mente” para “geralmente distraem” no T2 e retornou ao nível basal no T5); duração (reduziu de “frases” para “palavras simples” no T1/T2 e retornou ao nível basal no T5); número (reduziu de “4” para “2” no T1/T2 e retornou no nível basal no T5); volume (reduziu de “voz de fala normal” para “sussurrada, mas clara” no T2 e retornou ao nível basal no T5). Apesar deste paciente ter apresentado uma piora nos escores da PANSS, foi encontrada uma melhora na EA. Esta melhora foi, contudo, fugaz e irrelevante, inclusive não percebida pelo paciente.

6- Discussão

6- DISCUSSÃO

6.1- Questões metodológicas

6.1.1- Tamanho da amostra

A principal limitação metodológica desta pesquisa foi o tamanho reduzido da amostra. O que pode ter influenciado a quantidade de participantes foi o perfil dos pacientes graves e super-refratários ao tratamento. Foram necessários dois anos para incluir os 11 pacientes. De qualquer forma, apesar de uma amostra pequena, foi possível observar algumas diferenças entre os grupos ativo e inativo. De maneira parecida, Poulet et al. (2005) realizaram um estudo com 10 pacientes e demonstraram dados positivos apesar da amostra reduzida.

6.1.2- Critérios diagnósticos e gravidade dos sintomas

O diagnóstico foi um ponto importante. No presente estudo, 10 pacientes tinham o diagnóstico de esquizofrenia paranóide e um de hebefrênica. Nos estudos anteriores as amostras foram compostas de diagnósticos variados. Hoffman et al. (1999) estudaram três pacientes, sendo dois com esquizofrenia paranóide e um com transtorno esquizoafetivo. Hoffman et al. (2000) incluíram em seu estudo (n=12) quatro pacientes com transtorno

esquizoafetivo. Nos trabalhos de Hoffman et al. (2003 e 2005), por exemplo, dos 50 pacientes apenas 17 tinham esquizofrenia paranóide, cinco tinham esquizofrenia indiferenciada e 28 tinham transtorno esquizoafetivo (seis do tipo bipolar e 22 do tipo depressivo). McIntosh et al. (2004) incluíram em seu estudo (n=16) cinco pacientes com transtorno esquizoafetivo. Fitzgerald et al. (2005) pesquisaram pacientes com esquizofrenia e com transtorno esquizoafetivo. Estes estudos demonstram distribuições heterogêneas das amostras, com suas conseqüentes limitações.

A amostra deste estudo era composta de pacientes graves. O valor da PANSS total no grupo ativo foi, em média, $97,33 (\pm 15,31)$ e no grupo inativo, em média $99,80 (\pm 7,85)$. Esta amostra é mais grave do que a de outros estudos, como por exemplo, McIntosh et al. (2004), média da PANSS total: $72,4 \pm 7,7$, Saba et al. (2006), média da PANSS total: $88,0 \pm 10,49$ e Brunelin et al. (2006), média da PANSS total do grupo inativo: $79,6 \pm 11,5$ e do grupo ativo: média $81,4 \pm 11,4$.

Além disso, os nossos pacientes eram todos ambulatoriais, ao contrário dos estudos de Hoffman et al. (1999, 2003 e 2005) e de Saba et al. (2006), por exemplo, nos quais os pacientes eram internados para participarem da pesquisa. No estudo de Schöenfeldt-Lecuona et al. (2004) oito de doze pacientes estavam internados. A própria internação pode ter um efeito benéfico no alívio dos sintomas, apesar de que Hoffman et al. (1999, 2003, 2005) aguardaram algum tempo após a internação, até que os pacientes “piorassem” novamente.

6.1.3- Refratariedade

Os critérios de refratariedade e super-refratariedade desta pesquisa foram bastante restritivos. Todos os pacientes já haviam feito uso de diversos antipsicóticos (típicos e atípicos) sem resposta clínica satisfatória. Além de refratários, todos os pacientes desta pesquisa tinham um longo tempo de doença (média de sete anos).

Saba et al. (2006), por exemplo, não apresentaram critérios de refratariedade. McIntosh et al. (2004) descreveram que os pacientes tinham alucinações resistentes ao tratamento por, pelo menos, dois meses e que 11 dos 16 pacientes já haviam sido tratados com clozapina no passado. Hoffman et al. (1999) estudaram três pacientes, dos quais apenas um era refratário.

Hoffman et al. (2000) e Schöenfeldt-Lecuona et al. (2004) descreveram que todos os pacientes tinham alucinações auditivas sem remissão por, pelo menos, seis meses apesar do tratamento. Nas pesquisas de Hoffman et al. (2003, 2005), Chibaro et al. (2005), Poulet et al. (2005) os pacientes eram refratários a antipsicóticos típicos e/ou atípicos em geral e em Lee et al. (2005) a apenas antipsicóticos típicos. Hoffman et al. (2003, 2005) definiram critério de refratariedade como ao menos dois ensaios adequados com antipsicóticos, incluindo pelo menos uma medicação atípica. No estudo de Poulet et al. (2005) o critério de refratariedade foi definido como, pelo menos, dois ensaios adequados com antipsicóticos por seis semanas. Chibaro et al. (2005) descreveram que todos os pacientes já tinham sido tratados com antipsicóticos atípicos e estavam a mais de três meses com alucinações auditivas. Lee et al. (2005) descreveram que os pacientes eram refratários apesar do uso de dois antipsicóticos típicos por quatro semanas. Fitzgerald et al. (2005) descreveram que todos os pacientes eram

resistentes a dois ensaios adequados com antipsicóticos de duas classes diferentes, por pelo menos oito semanas. Brunelin et al. (2006) descreveram apenas que os pacientes tinham alucinações auditivas resistentes a antipsicóticos, sem detalhar os critérios e as medicações utilizadas.

6.1.4- Medicações concomitantes

É importante ressaltar que nenhum estudo prévio padronizou o uso de medicações concomitantes.

Hoffman et al. (2000, 2003, 2005), Schöenfeldt-Lecuona et al. (2004), Chibaro et al. (2005), Poulet et al. (2005), Lee et al. (2005) e Saba et al. (2006), Brunelin et al. (2006) relataram o uso de medicações concomitantes sem, contudo, descrever quais foram e em quais as dosagens utilizadas. Hoffman et al. (1999) citaram o uso de olanzapina, risperidona, sertralina e haloperidol. Em Hoffman et al. (2000) os autores relataram que os pacientes estavam em uso de antipsicóticos (sem especificar quais) e que cinco receberam valproato e um carbamazepina. McIntosh et al. (2004) mantiveram diversas medicações concomitantes tais como antidepressivos, antipsicóticos, estabilizadores do humor e benzodiazepínicos que são citados a seguir: fluoxetina, paroxetina, amitriptilina, imipramina, clomipramina, carbamazepina, lítio, valproato, tioridazina, zuclopentixol, olanzapina, prociclidina, flupentixol, periciazina, trifluoperazina, clorpromazina, flufenazina, sulpiride, quetiapina, diazepam e temazepam. Fitzgerald et al. (2005) citaram que os pacientes estavam em uso de antipsicóticos (inclusive clozapina), lítio, valproato e ISRS, mas sem maiores especificações.

No atual estudo, foi padronizado o uso de apenas um antipsicótico (clozapina) associado à EMTr e é o único até o momento com esta particularidade. Apenas dois pacientes do grupo inativo fizeram uso de ácido valpróico e isso merece um breve comentário (mais detalhes no subitem 6.4- Medicções concomitantes). Apesar de não se saber ao certo o grau de influência do ácido valpróico nos efeitos da EMTr e apesar de ser uma medicação sabidamente anticonvulsivante, a gravidade dos pacientes e a alta dosagem de clozapina (risco de convulsões) justificavam o seu uso. A EMTr lenta (1Hz) produz diminuição da excitabilidade cortical da região estimulada e um efeito semelhante é encontrado nos anticonvulsivantes (p. ex., ácido valpróico), porém, até o momento, os últimos não demonstraram ser eficazes nas alucinações auditivas (Hoffman et al., 2003). Hoffman et al. (2000) sugeriram que o uso concomitante de estabilizadores do humor e EMTr pode diminuir os efeitos deste tratamento.

6.1.5- EMTr lenta e clozapina

D'Alfonso et al. (2002) descreveram o uso de EMTr associada a clozapina (dose média: 390 mg/d). Sete pacientes estavam em uso de clozapina e um de olanzapina. Apesar deste estudo ter demonstrado a segurança do uso de EMTr e clozapina, os resultados encontrados são questionáveis por não ter havido um grupo controle. Fitzgerald et al. (2005) citaram que alguns pacientes estavam em uso de clozapina durante o ensaio. Contudo estes autores não descreveram quantos pacientes estavam em uso desta medicação e nem a sua dosagem. Brunelin et al. (2006) usaram como critério de exclusão, todos os pacientes que estavam em uso de clozapina para, segundo eles, minimizar os riscos de convulsões. Esta foi

uma conduta contraditória, uma vez que, a EMTr ≤ 1 Hz diminui a excitabilidade cortical e assim reduz os riscos de convulsões (mais detalhes no subitem: 3.1.5.1 Convulsões e 3.1.6- Segurança). A clozapina aumenta a excitabilidade cortical, enquanto que a EMTr de baixa frequência a diminui. Apesar da aparente contradição, o aumento da excitabilidade promovido pela clozapina ocorre de uma forma global no cérebro e não se sabe ao certo se esse aumento tem relação com a sua eficácia terapêutica. No caso da EMTr, os efeitos inibitórios são localizados na região estimulada. Porém, mais estudos serão necessários para o melhor entendimento destas questões.

Os pacientes do presente estudo estavam em uso de altas doses de clozapina (dose média: 500mg/d), que é considerado, até o momento, o mais potente antipsicótico disponível.

6.1.6- Técnica da EMTr e desenho dos estudos

A técnica utilizada (tanto para o tratamento ativo como para o inativo) foi outro ponto importante.

6.1.6.1- Aplicação inativa

As aplicações de EMTr dos grupos inativos nos estudos de Hoffman et al. (1999, 2000, 2003, 2005), McIntosh et al. (2004), Fitzgerald et al. (2005), Chibbaro et al. (2005), foram feitas com a bobina tangenciada a 45° do escalpe craniano. Lee et al. (2005) fizeram com inclinada a bobina a 90° . A bobina angulada a 45° produz uma voltagem de

aproximadamente 1/3 da estimulação ativa, o que pode ser suficiente para produzir efeitos cerebrais, ainda que mínimos, com este tipo de “inativo” (Lisanby et al., 2001). Com a bobina angulada a 90° o paciente pode perceber o tipo de tratamento recebido e limitar sua validade. No presente estudo foi realizada estimulação inativa com uma bobina própria para este tipo de estimulação (mais detalhes no item: 3.1.8.3- efeitos nas alucinações auditivas). Sua única limitação é não produzir a sensação somática característica da bobina ativa. Contudo pacientes que nunca receberam estimulação ativa não são capazes de fazer a distinção.

6.1.6.2- Parâmetros utilizados

Na presente pesquisa a EMTr foi aplicada durante 10 dias. Nos trabalhos publicados, a duração do tratamento foi muito variável: Hoffman et al. (1999, 2000), McIntosh et al. (2004) e Chibaro et al. (2005) realizaram quatro dias de EMTr. Schöenfeldt-Lecuona et al. (2001, 2004), Poulet et al. (2005), Brunelin et al. (2006) e Jandi et al. (2006) aplicaram cinco dias de estimulação. D’Alfonso et al. (2002), Fitzgerald et al. (2005), Saba et al. (2006) e Lee et al. (2005) fizeram 10 dias de EMTr. Hoffman et al. (2003, 2005) realizaram nove dias de estimulação. Estes últimos autores, baseados em seus próprios estudos, sugerem que o protocolo de EMTr seja feito por períodos mais longos, pois parece produzir uma melhora mais sustentada. Porém estudos como os de Fitzgerald et al. (2005) e Saba et al. (2006) que apesar de terem realizado protocolos mais longos não encontraram resultados

positivos. Ao contrário, dos estudos como os de Poulet et al. (2005), Brunelin et al. (2006) e Jandi et al. (2006) que realizaram protocolos mais curtos e observaram melhores resultados.

Resultados negativos foram encontrados no estudo de Saba et al. (2006) que aplicaram apenas cinco minutos de estimulação por dia. A grande parte dos estudos prévios realizou protocolos com maior tempo de duração de estímulo (Chibaro et al., 2005; Lee et al., 2005; Poulet et al., 2005; Fitzgerald et al., 2005; McIntosh et al., 2004; Hoffman et al., 1999, 2000, 2003, 2005) e em alguns destes incluindo durações progressivamente crescentes. Hoffman et al. (2003) sugerem que quanto maior é o tempo de duração da série melhor será sua eficácia o que parece ser confirmado com os estudos citados acima, exceto em McIntosh et al. (2004). No presente estudo a duração do estímulo foi de 16 minutos.

Ainda no estudo de Saba et al. (2006) foram realizadas aplicações com intervalo entre as séries, assim como de McIntosh et al. (2004) e Fitzgerald et al. (2005). Isto pode ter limitado os efeitos fisiológicos da EMTr e ter sido uma possível causa dos resultados negativos. Estes intervalos são utilizados na EMTr de 5-10 Hz (aumentam a excitabilidade cortical), pois diminui o risco de convulsões (Berardelli et al., 1998). Este motivo nos fez pensar que o intervalo entre as séries não seria necessário nesta pesquisa. Além disso, todos os autores que encontraram resultados negativos, com exceção de Schöenfeldt-Lecuona et al. (2004), utilizaram intervalos entre as séries.

6.1.6.3- Estudos cruzados

É possível que trabalhos com desenho cruzado, como os de Hoffman et al. (1999, 2000), McIntosh et al. (2004), Schöenfeldt-Lecuona et al. (2004), Poulet et al. (2005) e Jandi et al. (2006) tenham sofrido um efeito somatório, pois não se sabe ao certo o tempo de duração dos efeitos da EMTr. Além disso, os pacientes podem saber diferenciar o tipo de tratamento recebido e limitar sua validade. Por estes motivos, o presente trabalho não teve desenho cruzado.

6.1.6.4- Local de aplicação

Schöenfeldt-Lecuona et al. (2001) determinaram a posição da bobina de acordo com o local de ativação cerebral pela fMRI enquanto o paciente estava engajado em uma tarefa de processamento fonológico. Eles aplicaram a EMTr na área temporal esquerda e na área frontal esquerda, e observaram que quatro de sete pacientes experimentaram melhora das alucinações. D' Alfonso et al. (2002) aplicaram o estímulo na região temporal esquerda e encontraram resultados positivos. Porém este último estudo é aberto o que limita o valor de seus resultados. Schöenfeldt-Lecuona et al. (2004) determinaram o local da estimulação da mesma forma que seu estudo anterior (Schöenfeldt-Lecuona et al., 2001). Aplicaram a EMTr no: GTS esquerdo, na área de Broca e na região parieto-occipital e não encontraram diferença entre os grupos. Estes autores incentivam que novas pesquisas devam ser realizadas no GTS esquerdo e não na área de Broca. A área de Broca parece estar mais envolvida com a expressão da fala, enquanto que, o giro temporal parece estar mais envolvido com o processamento do que é ouvido.

Lee et al. (2005) aplicaram a EMTr no córtex têmporo-parietal esquerdo e no direito, baseados na teoria de que o efeito da EMTr pode se espalhar para o hemisfério oposto através de conexões inter-hemisféricas (mais detalhes ver subitem 3.1.8.1- Fundamentos fisiopatológicos). Este estudo encontrou que a EMTr lenta aplicada no córtex têmporo-parietal esquerdo é tão eficaz quanto no lado direito. Estes achados sugerem que os circuitos cerebrais envolvidos na produção das alucinações auditivas permanecem espalhados e não confinados apenas ao córtex têmporo-parietal esquerdo. Porém Jandi et al. (2006) realizaram um estudo semelhante e encontraram resposta ao tratamento apenas no grupo que recebeu EMTr ativa no córtex têmporo-parietal esquerdo. Além disso, a maioria das pesquisas anteriores escolheu o córtex têmporo-parietal esquerdo para as aplicações de EMTr, pois grande parte dos estudos de neuroimagem (vide item: 3.1.8.1- fundamentos fisiológicos) sugere que esta área esteja envolvida na produção das alucinações auditivas.

6.2- Variáveis demográficas e relacionadas à doença

Os grupos foram homogêneos com relação a todas as variáveis demográficas, sendo a amostra composta por pacientes relativamente jovens, quase todos solteiros e com nível médio de escolaridade. Todos apresentavam um quadro já crônico e refratário a clozapina por um tempo relativamente longo, o que torna o desenho deste estudo inédito.

Dos 11 pacientes, cinco já foram tratados com ECT anteriormente. Um efeito sobreposto não pode ser considerado, visto que os pacientes já haviam interrompido o tratamento com ECT há mais de dois anos. Apenas um sujeito tinha feito uma aplicação de ECT de manutenção há três semanas do início das aplicações de EMTr. É possível que tenha

ocorrido um efeito somatório, no entanto o paciente piorou muito nestas três semanas antecedentes à EMTr, o que sugere que a ECT tenha perdido seus efeitos. Além disso, após a EMTr ele apresentou uma melhora duradoura e ficou três meses sem precisar de ECT.

6.3- Variáveis medidas pelas escalas

6.3.1- Escala de alucinações

A EA utilizada não foi validada para a língua portuguesa, pois não foi o objetivo deste trabalho. As alucinações auditivas são um fenômeno complexo. Não se sabe ao certo se a subdivisão em itens graduados tem utilidade para seu melhor entendimento e tratamento. De qualquer forma foi o instrumento mais adequado que encontramos até o momento. A EA foi utilizada por autores como Lee et al. (2005), Poulet et al. (2005) e Brunelin et al. (2006). Estes dois últimos autores apresentaram um escore total da EA, apesar de que seus criadores (Hoffman et al., 2003) a analisam cada item em separado.

Saba et al. (2006), por exemplo, encontraram resultados negativos provavelmente porque as avaliações que eles fizeram não eram específicas para alucinações auditivas. Estes autores utilizaram apenas a PANSS e a ICG.

Como este tratamento tinha por objetivo principal aliviar as alucinações auditivas de pacientes super-refratários, foi feita uma análise extensa dos resultados encontrados nos dois subitens da EA onde foram encontradas diferenças entre os dois grupos.

Para se ter uma idéia do que as reduções na EA representaram para os pacientes foi realizada uma avaliação das médias desta escala e analisado o significado clínico. No item realidade (“quão reais as vozes parecem ser”) houve uma diferença significativa entre os

grupos no T5 que pode ser evidenciada por: “vagas” no grupo ativo e “muito reais” no grupo inativo. Um efeito de tempo também pôde ser percebido, por exemplo, pela redução do grupo ativo de “muito reais” para “parecem sonhos” no T2 e, no T5, para “vagas”. No grupo inativo reduziu de “quase reais” para “parecem sonhos” no T2 e no T5 para “muito reais”. No grupo ativo esta redução iniciou mais rapidamente (no quinto dia de tratamento) e foi mais duradoura (pelo menos até a quarta semana após o final das aplicações).

No item influência das vozes (“qual é o grau em que as vozes alteram o pensamento, o sentimento e a ação”) houve uma diferença significativa entre os grupos no T5 que pôde ser evidenciada por: “algumas vezes podem ser ignoradas” no grupo ativo e “geralmente ouvidas com atenção, algumas vezes respondo na minha mente” no grupo inativo. Houve também um efeito de tempo que pôde ser observado pela redução do grupo ativo “geralmente ouvidas com atenção, algumas vezes respondo na minha mente” para “algumas vezes podem ser ignoradas” no T1, “geralmente distraem” no T2, perdurando até o T5. Para o grupo inativo esta redução ocorreu no T2: “algumas vezes podem ser ignoradas” e no T6 já havia retornado ao nível basal “geralmente ouvidas com atenção, algumas vezes respondo na minha mente”. Ambos os grupos apresentaram uma redução no final das aplicações (T2), mas esta foi mais rápida (T1) e duradoura no grupo ativo (T5).

É importante ressaltar que as aplicações da EMTr se deram até o T2 e as diferenças entre os grupos foram encontradas quatro semanas após o término do tratamento (T5). Isto pode ser devido a um efeito tardio da EMTr lenta (Hoffmann et al., 2002, 2003; Chibaro et al., 2005; Poulet et al., 2005). O grupo inativo apresentou algumas melhoras, porém estas foram fugazes e logo retornaram ao nível basal. Isto pode ser atribuído talvez por um efeito placebo que não é um fenômeno novo na esquizofrenia e já foi descrito no passado (Carpenter et al., 1983; Wagemaker et al., 1984). Hoffman et al. (2003) descreveram que

52% dos pacientes mantiveram uma melhora por, ao menos, 15 semanas. Estes autores descreveram também, que cinco pacientes permaneceram estáveis durante um ano, porém a avaliação foi feita por telefone. Poulet et al. (2005) relataram que sete pacientes mantiveram a resposta ao tratamento após um mês e cinco após dois meses. Chibaro et al. (2005) observaram uma diferença significativa entre os grupos apenas após o fim do tratamento (de duas a oito semanas), o que também pode sugerir um efeito tardio.

Apesar destas observações, o significado clínico destes achados é de pouca importância, pois os pacientes continuavam com comportamento alucinatorio. Além do mais, foram observadas melhoras também no grupo inativo.

6.3.2- Melhora clínica global

No subitem sintomas positivos da PANSS, o grupo ativo apresentou uma melhora em relação ao grupo inativo apenas no T1. É difícil analisar este achado uma vez que se trata de um efeito muito fugaz. Além disso, no T2 foi observado um comportamento semelhante entre os dois grupos.

Nos demais itens da PANSS (escores totais, sintomas negativos e psicopatologia geral) e no subitem “comportamento alucinatorio” os dois grupos se comportaram de forma semelhante.

Não foi observada diferença significativa nos escores medidos pela ICG, nem pela EVA. Isso pode significar que, apesar de melhoras pontuais em algumas características das alucinações, não foi observada uma melhora do quadro como um todo, nem nas avaliações objetivas (PANSS e ICG), nem na avaliação que os próprios pacientes fizeram de si mesmos (EVA). Resultados semelhantes, sem melhora clínica global, foram descritas por outros

autores (Franck et al., 2003; Hoffman et al., 2003, 2005; Chibaro et al., 2005; Lee et al., 2005).

6.4- Breve comentário sobre os fundamentos anatômicos das alucinações auditivas

Quase todos os autores dos estudos prévios, exceto D'alfonso et al. (2004), McIntosh et al. (2004) e Fitzgerald et al. (2005) incluíram apenas pacientes destros nas amostras por causa da localização da região da fala. McIntosh et al. (2004) incluíram três pacientes canhotos e não encontraram diferença de eficácia para estes pacientes sugerindo que os canhotos não tenham resposta diferente à dos destros. Sabe-se também que nos sujeitos normais, a dominância hemisférica para a função da linguagem é à esquerda para 97% dos destros e 66% para os canhotos (Galaburda; Geschwind, 1981). Estudos de neuroimagem em sujeitos com esquizofrenia demonstraram, entretanto, que o processamento da linguagem pode ser menos lateralizado nestes pacientes (Sommer et al., 2001). É provável que alguns pacientes recebam EMTr na área contralateral ao seu córtex de associação. Por esse motivo a avaliação individual da dominância pode ser justificada. No presente estudo, provavelmente não houve influência de lateralidade, pois apenas um paciente era canhoto e este foi alocado aleatoriamente para receber tratamento inativo.

Outro fator que deve contribuir para a variabilidade dos efeitos da EMTr incluem as diferenças individuais da localização anatômica de áreas de processamento da fala, localização variável da ativação cortical que produz as alucinações auditivas (Ojemann, 1991). O estudo de Silbersweig et al. (1995) relatou uma variabilidade entre sujeitos na

localização da ativação neocortical associada com alucinações auditivas, enquanto que regiões cerebrais profundas (tálamo e sistema límbico) demonstraram mais uniformidade na ativação. Estas regiões não são acessíveis com a EMT exceto indiretamente via estimulação pela associação cortical. Conseqüentemente, a EMTr, ao ser administrada em um único local (córtex têmporo-parietal esquerdo), provavelmente tem uma variação no grau de ativação de diferentes regiões cerebrais ativadas durante as alucinações auditivas. Existe uma grande diversidade nas respostas individuais nas realizações das mesmas tarefas, como demonstram os estudos modernos de neuroimagem funcional, tais como fMRI. Além do mais, é incerto que a ativação temporal superior seja uma condição necessária, e está claro que isto não é suficiente para a ocorrência de alucinações auditivas. Os circuitos cerebrais envolvidos na produção de alucinações auditivas são amplos e incluem os gânglios basais (Busatto et al., 1995; Shergill et al., 2000b), cerebelo (Shergill et al., 2000b), córtex frontal inferior (Griffiths, 2000), cíngulo anterior (Doris et al., 1995), córtex temporal superior esquerdo (Musalek et al., 1989; Cleghorn et al., 1992; Silbersweig; Stern, 1996; Lennox et al., 2000; Shergill et al., 2000a, b; Woodruff et al., 1994, 1997; Dierks et al., 1999), e área de Wernicke (Stephane, 2001). Além do mais, os resultados dos diversos estudos implicam que as alucinações auditivas não estão associadas a uma única disfunção regional. Ao contrário, um circuito mais complexo deve estar envolvido. Mudanças no córtex auditivo primário e em áreas têmporo-parietais podem estar no centro desta anormalidade e, juntamente com déficits pré-frontais, poderia resultar em uma interação fronto-temporal deficiente. É ainda possível que a anatomia patológica das alucinações difira entre os indivíduos, assim como ocorre com a fenomenologia. O paradigma ideal para examinar tais variações poderia ser a combinação de fMRI para identificar o local da área ativada durante as alucinações com EMTr guiada por esterotaxia.

7- Conclusões

7- CONCLUSÕES

Existem poucas opções atualmente para o tratamento das alucinações auditivas em pacientes refratários à clozapina. A EMTr poderá vir a ser uma alternativa em alguns casos. Neste estudo foi encontrada uma pequena redução em algumas características das alucinações auditivas. Contudo, não foi observada uma melhora clínica global dos pacientes. Apesar disso, pelas características de refratariedade, o alívio parcial de algum sintoma, ainda que leve e pontual, pode ser visto como vantajoso.

O tratamento foi bem tolerado e apenas um paciente apresentou dores transitórias durante as aplicações de EMTr. Os dados sugerem que a EMTr a 1 Hz pode ser administrada com segurança em pacientes com esquizofrenia. Nenhum paciente apresentou complicações convulsivas, mesmo com a clozapina (o que está de acordo com a teoria do efeito protetor da EMTr de baixa frequência).

Os melhores parâmetros a serem utilizados e o local da estimulação ainda não estão totalmente definidos.

A utilização de EMT com métodos de neuroimagem poderá prover, num futuro próximo, um melhor entendimento da relação entre cérebro e comportamento e do potencial uso da EMTr como um instrumento terapêutico. O futuro dos estudos de EMTr na esquizofrenia talvez esteja na realização de aplicações de EMTr estereotáxicas, após

um mapeamento específico de regiões hiper e/ hipoativas (fornecido por fMRI), com a finalidade de inibir e/ou estimular as áreas relacionadas com as alucinações auditivas de uma forma mais individualizada. Porém, deve ser considerado também que uma das limitações que existem na avaliação da relação entre sintomas e alterações estruturais é a natureza transitória da maioria dos sintomas, especialmente as alucinações.

O número de pesquisas nesse assunto é crescente, mas a utilização da EMT ainda está nos seus primórdios, sendo muito precoce para se chegar a conclusões definitivas sobre a sua utilidade na prática clínica diária.

Este trabalho adiciona informações à literatura sobre o assunto. Contudo, em uma população com este perfil de refratariedade, ainda não há opções terapêuticas satisfatórias, incluindo a EMTr.

Apesar das limitações foi desenvolvido um estudo com distribuição aleatória e com grupo controle, sendo o único até o momento que utilizou EMTr para tratar as alucinações auditivas de pacientes refratários à clozapina.

8 – Anexos

ANEXO I – ESCALA DE ALUCINAÇÕES

1. FREQUÊNCIA: Quantas vezes as vozes ocorrem?

0	1	2	3	4	5	6	7
pararam	raramente (1-5x em 24h)	ocasionalment e (5-10x em 24h)	ocasionalmente (~1-2x por hora)	frequente (~3-6x por hora)	frequente (7-10x por hora)	muito frequente (11-20x por hora)	muito frequente (21- 50x por hora)

2. REALIDADE: Quão reais as vozes parecem ser?

0	1	2	3	4
indistinguíveis dos próprios pensamentos	imaginárias	vagas	parecem sonhos	quase reais

3. VOLUME: Em média, qual é a altura da voz predominante?

0	1	2	3	4
muito fraca para ser ouvida propriamente	sussurrada, mas clara	leve	voz de fala normal	alta

4. NÚMERO: Quantas vozes diferentes são ouvidas?

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

5. DURAÇÃO: Quão extenso é o conteúdo da voz predominante?

0	1	2	3	4
nenhuma	palavras simples	frases	sentenças inteiras	sentenças múltiplas

6. INFLUÊNCIA: Qual é o grau em que as vozes alteram o pensamento, o sentimento e a ação?

1	2	3	4	5	6
podem ser ignoradas	distraem ocasionalmente	geralmente distraem	algumas vezes podem ser ignoradas	a maior parte do tempo têm que ser ouvidas com atenção	geralmente ouv com atenção, alg vezes respondi minha ment

7. NÍVEL DE INCÔMODO: Quanto as vozes incomodam?

1	2	3	4
não incomodam, podem ser agradáveis	incomodam levemente	incomodam moderadamente	algumas vezes produz medo ou ansiedade significativos

ANEXO II

Escala das Síndromes Positiva e Negativa – PANSS

Escala Positiva

P1 - Delírios1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6.....
7

P2 - Desorganização conceitual ..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6.....
7

P3 - Comportamento alucinatório .1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6.....
7

P4 - Excitação1..... 2..... 3..... 4..... 5.....
6..... 7

P5 - Grandeza.....1..... 2..... 3..... 4..... 5.....
6..... 7.

P6 - Desconfiança1..... 2..... 3..... 4..... 5.....
6..... 7

P7 - Hostilidade1..... 2..... 3..... 4..... 5.....
6..... 7

Escore escala positiva _____

Escala Negativa

N1 - Afetividade embotada1..... 2..... 3..... 4..... 5.....
6..... 7

N2 - Retraimento emocional1..... 2..... 3..... 4..... 5.....
6..... 7

N3 - Contato pobre.....1..... 2..... 3..... 4..... 5.....
6..... 7

N4 - Retraimento social passivo/apático ..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6.....
7

N5 - Dificuldade pensamento abstrato ..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7

N6 - Falta de espontaneidade e fluência .1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6.....
7

N7 - Pensamento estereotipado1..... 2..... 3..... 4..... 5.....
6..... 7

Escore escala negativa _____

Escala de Psicopatologia Geral

G1 - Preocupação somática ..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7

G2 - Ansiedade ..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7

G3 - Culpa ..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7

G4 - Tensão ..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7

G5 - Maneirismo/postura ..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7

G6 - Depressão ..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7

G7 - Retardo motor ..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7

G8 - Falta de cooperação..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7

G9 - Conteúdo incomum pensamento ..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7

G10 - Desorientação ..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7

G11 - Déficit atenção ..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7

G12 - Juízo e crítica..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7

G13 - Distúrbio volição ..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7

G14 - Mau controle impulso ..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7

G15 - Preocupação . ..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7

G16 - Esquiva social ativa ..1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7

Escala de Psicopatologia Geral: _____

ANEXO III

Impressão Clínica Global (ICG)

Considerando a sua experiência clínica total em particular com esta população, qual é a intensidade da doença mental do paciente neste momento? (considerando a partir de dois dias atrás)

Normal, sem doença.

Mentalmente doente de forma borderline.

Minimamente doente.

Marcadamente doente.

Gravemente doente.

Entre os pacientes extremamente doentes.

Anexo IV

Escala Visual Analógica (EVA)

Nome: _____ Data: _____

Instrução: marque com um X como você se sente com relação às vozes, sendo 0 = muito mal e 10 = muito bem

ANEXO V

SCREENING DE SEGURANÇA

Checkagem dos critérios de segurança para a aplicação de estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) em adultos - (*Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Adult Safety Screen*)

Nome: _____

Data: _____

Responda, por favor:

Você já teve?

Alguma reação adversa a estimulação magnética transcraniana?	☐ Sim	☐ Não
Crises epiléticas?	☐ Sim	☐ Não
Um EEG - eletroencefalograma?	☐ Sim	☐ Não
Um derrame?	☐ Sim	☐ Não
Um trauma craniano severo (que incluiu neurocirurgia)?	☐ Sim	☐ Não

Você tem algum metal na sua cabeça (excluir boca) como pedaço de projétil, clipe cirúrgico, fragmentos de soldagem ou trabalho com metal?

☐ Sim ☐ Não

Você tem algum aparelho implantado como marca-passo cardíaco, catéter endovenoso?

☐ Sim ☐ Não

Você sofre de dores de cabeça freqüente ou severas?

☐ Sim ☐ Não

Você já teve alguma doença relacionada ao cérebro?

☐ Sim ☐ Não

Você já teve alguma doença que cause dano cerebral?

☐ Sim ☐ Não

Você está tomando alguma medicação?

☐ Sim ☐ Não

Se você for mulher em idade fértil, você é sexualmente ativa, e se for, você não está usando um método confiável anticoncepcional?

☐ Sim ☐ Não

Alguém na sua família tem epilepsia?

☐ Sim ☐ Não

Você necessita de mais explicação sobre EMT e seus riscos associados?

☐ Sim ☐ Não

Se você respondeu **sim** em alguma das questões acima, por favor forneça mais detalhes:

ANEXO VI

EFEITOS COLATERAIS

LABORATÓRIO DE ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA - TMS – FMUSP	QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS APÓS APLICAÇÕES DE EMT/EMTr		PRONTUÁRIO OU PASTA NÚMERO:
Objeto de Estudo:	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;">NATUREZA DA APLICAÇÃO (ASSINALAR):</div> <div style="width: 50%;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-bottom: 10px;"> <div style="width: 40%;">☐</div> <div>Pré-estimulação</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-bottom: 10px;"> <div style="width: 40%;">☐</div> <div>Pós-estimulação</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-bottom: 10px;"> <div style="width: 40%;">☐</div> <div>EMTr</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-bottom: 10px;"> <div style="width: 40%;">☐</div> <div>Pulso único</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 40%;">☐</div> <div>Pulsos pareados</div> </div> </div> </div>		
Avaliador(res):			
Paciente (iniciais do nome):			
Data da Avaliação:			
Avaliação número:			

SINTOMAS	PRESENÇA DE SINTOMA <small>1-AUSENTE 2-LEVE 3-MODERADO 4-SEVERO</small>	RELAÇÃO COM A APLICAÇÃO <small>1-NENHUMA 2-REMOTA 3-POSSÍVEL 4-PROVÁVEL 5-DEFINITIVA</small>	OBSERVAÇÕES
DOR-DE-CABEÇA			
DOR NO PESCOÇO			
DOR NO COURO CABELUDO			
QUEIMAÇÃO NO COURO CABELUDO			

DIFICULDADE AUDITIVA			
DIFICULDADE DE CONCENTRAÇÃO			
COMPLICAÇÕES COGNITIVAS			
MUDANÇAS DE HUMOR (ASSINALAR ↑ ou ↓)			
CONVULSÃO			
OUTROS (ESPECIFICAR)			

9- Referências Bibliográficas

9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abarbanel JM, Lemberg T, Yaroslavski U, Grisaru N, Belmaker RH. - Electrophysiological responses to transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 40:148-50, 1996.
- Abrams R. *Electroconvulsive Therapy*, 2nd Ed. New York: Oxford University Press, 1992.
- Amassian VE, Eberle L, Maccabee PJ. Modeling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85: 291-301, 1992.
- Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell A, Eberle L. Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalogr Clin Neurol*, 74: 458-62, 1989.
- American Psychiatric Association. - *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th Edition, Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
- Amsler Ha, Teerenhovi L, Barth E, Harjula K, Vuopio P. Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of the finnish epidemic, *Acta Psychiatr Scand* 56:241-8, 1977.
- Andreasen NC, Flashman L, Flaum M. - Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *Jama* 272:1763-9, 1994.
- Andreasen NC. The scale for assessment of positive symptoms (SAPS), University of Iowa; Boyer P and Lecubrier Y (1987) Fiche descriptive et traduction française de la SAPS. *Psychiatr. Psychobiol.* 6: 425-438, 1984.

- Avery D, George MS. - 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 KA, Devos D. - Safety considerations with high-field MRI. *Radiol Technol* 67:251-2, 1996.
- Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine. A novel antipsychotic agent. *N Engl J Med*. 324(11):746-54, 1991.
- Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. In: *Transcranial Magnetic Stimulation. Proceedings of the International Symposium on Transcranial Magnetic Stimulation* (Paulus W, Hallett M, Rossini PM, Rothwell JC. Eds.). Suplemento 51 do *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1999.
- Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA. Clinical Evaluation of Conduction Time Measurements in Central Motor Pathways Using Magnetic Stimulation of the Human Brain. *Lancet*, 1: 1325-6, 1986.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. - Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex (letter). *Lancet* 1:1106-7, 1985.
- Barnes TR, Macevedy CJ, Nelson HE. - Management of treatment Resistant schizophrenia unresponsive to clozapine (see comments). *Brit. J. Psychiat.* 169: 31-40 (Suppl.31), 1996.
- Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, Gerner RH, Selin CE, et al. - 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.
- Beale Md, Pritchett Jr, Kellner Ch. Supraventricular Tachycardia In A Patient Receiving ECT, Clozapine, And Caffeine. *Convulsive Ther*, 10: 228-31, 1994.
- Beer B. Über den Aufraten einer objektive Lichtempfindung in magnetischen felde. *Klin. Wochenschr*, 15: 108-9, 1902.
- Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. - Changes in regional cerebral blood flow in recovery from depression *Psychol Med* 25:247-61, 1995.
- Ben-Shachar D, Belmaker RH, Grisaru N, Klein E. - Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm* 104:191-7, 1997.
- Benson RR, Whalen DH, Richardson M. Swainson B, Clark VP, Lai S, Liberman AM. Parametrically dissociating speech and nonspeech perception in the brain usin fMRI. *Brain Lang* 78:364-96, 2001.

- Berardelli A, Jalinous R, Freeston IL. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation on man. *Exp Brain Res*, 122: 79-84, 1998.
- Bhatia SC, Bhatia SK, Gupta S. Concurrent Administration Of Clozapine And ECT: A Successful Therapeutic Strategy For A Patient With Treatment - Resistant Schizophrenia. *The Journal Of Ect*; 14(4): 280 - 283, 1998.
- Bickford RG. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magnetoelectrical technique. *Neurosurgery* 20:110-6, 1987.
- Bickford RG, Freeming BD. Neuronal stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. *Digest of the 6th International Conference of Medical Electronics in Biology and Engineering*, p. 112, 1965.
- Blier P, Slater S, Measham T, Koch M, Wiviott G. Lithium and clozapine-induced neutropenia/agranulocytosis. *International Clinical Psychopharmacology*, 13:137-140, 1998.
- Bohning DE, Shastri A, McGavin L, McConnell KA, Nahas Z, Lorberbaum JP, 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.
- Bohning DE, Shastri A, McConnell KA, Nahas Z, Lorberbaum JP, Roberts DR, et al. A combined TMS/fMRI study of intensity-dependent TMS over motor cortex. *Biol Psychiatry*, 45: 385-94, 1999.
- Bohning DE, Shastri A, Nahas Z, Lorberbaum JP, Anderson SW, Dannels W, et al. Echoplanar BOLD fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation (TMS). *Invest Radiol*, 33: 336-40, 1998.
- Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irih D, Summerfelt BA, et al. - Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am. J. Psychiat.* 51(5): 20-26, 1994.
- Bryois C, Ferrero F. Clinical observations of 11 patients under clozapine-lithium association. *European Psychiatry*, 8:213-218, 1993.
- Bruhwyler JJ, Liegeois JFJ, Lejeune CC, Rogister FF, Delarge JJ, Geczy JJ. New dibenzazepine derivatives with disinhibitory and/or antidepressant potential: neurochemical and behavioral study in the open-field and forced swimming tests. *Behav. Pharmacol.* 6(8): 830-8, 1995.

- Brunelin J, Poulet E, Bediou B, Kallel L, Dalery J, D'Amato T, et al. low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves source monitoring deficit in hallucinations patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 81: 41-5, 2006.
- Brunner E, Langer F. (2000). Nonparametric analysis of ordered categorical data in designs with longitudinal observations and small sample sizes. *Biometrical Journal*, 42, 663-75.
- Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant W. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153:1625-7, 1996.
- Buckley P, Miller A, Olsen J, Garver D, Miller D, Csernansky J. When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophrenia Bulletin* 27(4): 615-28, 2001.
- Burt T, Lisbany SH, Sackeim HA. - Neuropsychiatry applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 5 (10):73-103, 2002.
- Byerly MJ, Devane L. Pharmacokinetics of clozapine and risperidone: A review of a recent literature. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16:177-87, 1996.
- Busato GF, David AS, Costa DC, Ell PJ, Pilowsky PS, Lucey JV, et al. Schizophrenic hallucinations are associate with increased regional cerebral blood flow during verbal memory activation in a study using single photon emission computed tomography. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 61, 255-64, 1995.
- Cardwell BA, Nakai B. Seizure activity in combined clozapine and ECT: a retrospective view. *Convuls Ther.* Jun;11(2):110-3, 1995
- Carpenter Jr WT, Sadler JH, Light PD, Hanlon TE, Kurland AA, Pennam W, et al. The therapeutic efficacy of hemodialysis in schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 208: 669-75, 1983.
- Catafau AM, Perez V, Gironell A, Martin JC, 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.
- Centorrino F, Baldessarini RJ, Kando J, Frankenberg FR, Volpicelli SA, Puopolo PR, et al. Serum levels of clozapine and nonclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *American Journal of Psychiatry*, 153:820-822, 1996.
- Chang HH, Berman O. Treatment issues for patients with schizophrenia who have obsessive-compulsive symptoms. *Psychiatry Annals*, 29; 529-532, 1999.
- Chen R, Gerloff C, Classen J, Wasserman EM, Hallet M, Cohen LG. 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, 1998.
- 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.
- Chibbaro G, Daniele M, Alagona G, Di Pasquale C, Cannavo M, Rapisarda V, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations. *Neurosci Lett*, 383(1-2): 54-7, 2005.
- Chokroverty S, Shah S, Chokroverty M. Magnetic brain stimulation: safety studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 97: 36-42, 1995.
- Chong SA, Remington G. Clozapine augmentation: safety and efficacy. *Schizophr Bull*, 26(2):421-40, 2000.
- Chong SA, Tan CH, Lee HS.- "Hoarding and clozapine-risperidone combination" [Letter] *Canadian Journal of Psychiatry*, 41: 315-6, 1996.
- Christison GW, Kirch DG, Wyatt RJ. When Symptoms Persist: Choosing Among Alternative Somatic Treatments For Schizophrenia. *Schizophr Bull*; 17:217-45, 1991
- Classen J, Witte OW, Schlaug G, Seitz RJ, Holthausen H, Benecke R. Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 94: 19-25, 1995.
- Cleghorn JM, Franco S, Szechtman B, Kaplan RD, Szechtman H, Brown GM, et al. Toward a brain map of auditory hallucinations. *American Journal Psychiatry* 149, 1062-9, 1992.
- Coffey CE, Figiel GS, Weiner RS, Sauders WB, Caffeine Augmentation of ECT. *Am J Psychiatry*; 147:579-85, 1990
- Cohen E, Bernardo M, Masana J, Arrufat FJ, Navarro V, Valls-Sole, Boget T, Barrantes N, Catarineu S, Font M, Lomena FJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study (letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:129-30, 1999.
- Cohrs S, Tergau F, Riech S, Korn J, Hajak G. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on mood. Abstracts of the International Society of Transcranial Magnetic Stimulation (ISTS) 3rd Annual Meeting, Chicago, IL, 2000.

- Cohrs S, Tergau F, Riech S, Kastner S, Paulus W, Ziemann U, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep. *NeuroReport*, 9(15): 3439-43, 1998.
- Conley RR, Carpenter WTJr, Tamminga CA. Time to clozapine response in a standardized trial. *Am J Psychiatry*, 154(9):1243-7, 1997.
- Counter SA. Neurobiological effects of extensive transcranial magnetic stimulation in an animal model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 89: 341-8, 1993.
- Cracco RQ, Amassian VE, Maccabee PJ. Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 74: 417-24, 1989.
- Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull* 11(3):471-86, 1985.
- D'Alfonso AAL, Aleman A, Kesses PCR, Schouten EA, Postma A, Linden AVD, 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.
- David AS. Auditory hallucinations: phenomenology, neuropsychology, and neuroimaging update. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 99: 95-104, 1999.
- Davis JM. Recent developments in the drug treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiat.* 133: 208-214, 1976.
- Deniker P, Loo H, Cottureau MG. – Parenteral Loxapine in severely disturbed schizophrenic patients. *J. Clin. Psychiat.* 41: 23-6, 1980.
- Denney D, Stevens JR. Clozapine and seizures *Biol Psychiatry*. Apr 1;37(7):427-33, 1995.
- Devinsky O, Honingfeld G, Patin J. Clozapine-Related Seizures. *Neurology*; 41:369-71, 1991.
- Dierks T, Linden DEJ, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, et al. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 22:615– 621, 1999.
- Dhuna A, Gates J, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology*, 41: 1067-71, 1991.

- Dolan RJ, Bench CJ, Liddle PF. Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses: symptoms or disease specificity? *J Neurosurg Psychiatry* 56:1290-4, 1993.
- Doris A, O'Carroll RE, Steele JD, Ebmeier KP. Single photon emission tomography in a patient with unilateral auditory hallucinations. *Behavioral Neurology* 8, 145-8, 1995.
- Dressler D, Voth E, Feldmann M, Benecde R. Safety aspects of transcranial brain stimulation in man tested by single photon emission-computed tomography. *Neuroscience Letters*, 119: 153-5, 1990.
- Dursun SM, McIntosh D, Milliken H. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56:950, 1999.
- Düzel E, Hufnagel A, Helmstaedter C, Elger C. Verbal and working memory components can be selectively influenced by transcranial magnetic stimulation in patients with left temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 34: 775-83, 1996.
- Eisen A. Cortical and Peripheral Nerve Magnetic Stimulation. *Methods in Clinical Neurophysiology*, 3: 65-84, 1992.
- Epstein CM. Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology* 40:666-70, 1990.
- Essman WDW, Luedtke RRR, McGonigle PP, Lucky II. Variations in the behavioral responses to apomorphine in different strains of rats. *Behav Pharmacol.* 6(1): 4-15, 1995.
- Farber NB, Wozniak DF, Price MT, Labryere J, Huss J, St Peter H, Olney JW. Age specific neurotoxicity in the rat associated with NMDA receptor blockade: potential relevance to schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 38, 12:788-96, 1995
- Fauth C, Meyer BU, Prosiegel M, Zühl J, Conrad B. Seizure induction and magnetic brain stimulation after stroke. *Lancet (letter)*, 339: 8789, 1992.
- 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.
- Fink M, Sackeim HA. Convulsive therapy in schizophrenia? *Schizophr Bull*; 22:27-39, 1996.
- Fink, M. *Convulsive Therapy. Theory and Practice*. New York: Haven Press, 1979.

- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition (SCID-P), Version 2. New York: New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research. 1996.
- Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ, Brown TL, Marston NADE, Castella A, et al. A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations.. *J Clin Psychopharmacol.*; 25(4): 358-62, 2005.
- Fleischmann A, Hirschmann S, Dolberg O, Dannon P, Grunhaus L. Chronic treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation inhibits seizure induction by electroconvulsive shock in rats. *Biological Psychiatry*, 45: 759-63, 1999.
- Fleischmann A, Sternheim A, Etgen AM, Li C, Grisaru N, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation downregulates β -adrenoceptors in rat cortex. *Journal of Neural Transmission*, 103: 1361-6, 1996.
- Fleischmann A, Prolov K, Abarbanel J, Belmaker RH. The effect of transcranial magnetic stimulation of rat brain on behavioral model of depression. *Brain Research*, 699: 130-2, 1995.
- Fleischmann A, Steppel J, Leon A, Belmaker RH. The effect of transcranial magnetic stimulation compared with electroconvulsive shock on rat apomorphine-induced stereotypy. *Eur Neuropsychopharmacol*, 4: 449-50, 1994.
- Flitman SS, Grafman J, Wassermann EM. Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 50: 175-81, 1998.
- Fox R, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, et al. Imaging human intracerebral connectivity by PET during TMS. *NeuroReport*, 8: 2787-91, 1997.
- Franck N, Poulet E, Terra JL, Dalery J, d'Amato T. Left temporoparietal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant schizophrenia with verbal hallucinations. *Psychiatry Research*, 120: 107-9, 2003.
- Friedman J, Ault K, Powchik P. Pimozide Augmentation for the Treatment of Schizophrenic Patients Who Are Partial Responders to Clozapine. *Biol psychiatry*, 42: 522-3, 1997.
- Fujiki M, Steward O. High frequency transcranial magnetic stimulation mimics the effects of ECS in upregulating astroglial gene expression in the murine CNS. *Mol Brain Res*, 44 (2):. 301-8, 1997.
- Galaburda AM, Geschwind N. Anatomical asymmetries in the adult and developing brain and their implications for function. *Adv Pediatr* 28:271-92, 1981.
- Garcia G, Crismon ML, Dorson PG. Seizures in two patients after addition of lithium to a clozapine regimen. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14:426-428, 1994.

- Garcia-Toro M, Salva Coll J, Crespi Font M, Andres Tauler J, Aguirre Orue I, Bosch Calero C. Panic disorder and transcranial magnetic stimulation. *Actas Esp Psiquiatr* 30(4):221-4, 2002.
- Gaser C, Nenadic I, Volz HP, Büchel C, Sauer H. Neuroanatomy of "hearing voices": A frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cerebral cortex* 14 (1): 91-6, 2004.
- Gates JR, Dhuma A, Pascual-Leone A. - Lack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation. *Epilepsia* 33:504-8, 1992.
- Geddes LA. - History of magnetic stimulation of the nervous system. *J Clin Neurophysiol* 8:3-9, 1991.
- Geinisman Y, Detoledo ML, Morrell F. Comparison of structural synaptic modifications induced by long-term potentiation in the hippocampal dentate gyrus of young adult and aged rats. *Ann N Y Acad Sci*, 747: 452-66, 1994.
- Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM, Lemberg T, Belmaker RH. - Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 21:105-10, 1997.
- George MS, Belmaker RH. - *Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.
- George MS, Avery D, Nahas Z, Molloy M, Oliver NC, Risch SC, et al. rTMS studies of mood and emotion. In: *Transcranial Magnetic Stimulation. Proceedings of the International Symposium on Transcranial Magnetic Stimulation* (PAULUS, W.; HALLETT, M.; ROSSINI, P.M.; ROTHWELL, J.C. Eds.). Suplemento 51 do *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1999a.
- George MS, Stallings LE, Speer AM, Spicer KM, Cheng KT, Molloy M, et al. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) changes relative perfusion locally and trans-synaptically. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 14: 161-70, 1999b.
- George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation. Applications in neuropsychiatry. *Archives of General Psychiatry*, 56: 300-11, 1999c.
- George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, et al. - Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: A placebocontrolled crossover trial. *American Journal of Psychiatry* 154:1752-6, 1997a.
- George MS, Ketter TA, Parekh PI, Gill DS, Marangell L, Pazzaglia PJ, et al. - Depressed subjects have abnormal right hemisphere activation during facial emotion recognition. *CNS Spectrums* 2:45-55, 1997b.

- George MS, Wassermann EM, Williams WA, 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 MS, Parekh PI, Rosinsky N, Ketter TA, Kimbrell TA, Heilman K, et al. Understanding emotional prosody activates right hemisphere regions. *Arch Neurol* 53:665-70, 1996b.
- George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport*, 6: 1853-6, 1995.
- George MS, Wassermann EM. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT. *Convulsive Therapy* 10:251-3, 1994.
- Gerson S, Arce C, Meltzer H. N-desmethylozapine: A clozapine metabolite that suppresses haemopoiesis. *British Journal of Haematology*, 86: 551-61, 1994.
- Goff DC, Midha KK, Sarid-Segal O, Hubbard JW, Amico E. A placebo controlled trial of fluoxetine added to neuroleptics in patients with schizophrenia, *Psychopharmacology (Berl)*, 114: 417-23, 1995a.
- Goff DC, Tsai G, Manoach DS, Coyle JT. Dose-finding trial of D-cycloserine added to neuroleptics for negative symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 152: 1213-1215, 1995b.
- Goff DC, Brotman AW, Waites M, McCormick S. Trial of fluoxetine added to neuroleptics for treatment resistant schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* 147: 492-4, 1990.
- Gordon B, Lesser RP, Rance NE. Parameters for direct cortical electrical stimulation in the human: histopathologic confirmation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 75: 371-7, 1990.
- Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, et al. - Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: A preliminary study. *Am J Psychiatry* 154:867-9, 1997.
- Griffiths TD. Musical hallucinations in acquired deafness. Phenomenology and brain substrate. *Brain* 123 (Pt 10), 2065-2076, 2000.
- 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, 1998a.

- Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in mania: A controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 155: 1608-10, 1998b.
- Gur RE, Gur R, Skolnick B, Caroff S, Obrist W, Resnick SM, et al. Brain functions in psychiatric disorders: III. Regional cerebral blood flow in unmedicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 42:329-34, 1985.
- Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Washington DC, US Department of Health, Education and Welfare, 1976.
- Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, Werner S, Binder H. Eichhammer, P.: High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med.*; 34(7): 1157-63, 2004.
- Hall WB, Vestre ND, Schiele BC, Zimmermann R. A controlled comparison of haloperidol and fluphenazine in chronic treatment-resistant schizophrenics. *Dis. Nerv. Syst.* 29(6): 405-8, 1968.
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406:147-50, 2000.
- Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, et al. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol.* 531: 849-59, 2001.
- Hedges D, Jeppson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today (Barc)*. Jul;39(7):551-7, 2003.
- Henderson DC, Goff DC. Risperidone as Adjunct to Clozapine Therapy in Chronic Schizophrenics. *J Clin Psychiatry*, 57(9): 396-7, 1996.
- Henna J. Esquizofrenia Refratária a Tratamento Antipsicótico- Caracterização Clínica e Fatores Preditivos. Dissertação de Mestrado – Departamento de Psiquiatria da FMUSP- p.27-49, 1999.
- Henna J, Elkis H. Predictors of response and outcome in treatment resistant versus non treatment resistant schizophrenics patients. *Schizopr. Res.* 36(1/3): 281-282, 1999.
- Henna J, Elkis H. Estratégias Terapêuticas na Esquizofrenia Resistente a Antipsicóticos. *Cadernos IPUB,- Psicofarmacoterapia- Universidade Federal do Rio de Janeiro*, 13: 121-33, 1998.
- Hirayasu Y, Mccarley RW, Salisbury DF, Tanaka S, Kwon JS, Frumin M, et al. Planum Temporale and Heschl Gyrus Volume Reduction in Schizophrenia. A Magnetic Resonance Imaging Study of First-Episode Patients. *Arch Gen Psychiatry*; 57:692-9, 2000.

- Hoffman RE, Gueorguiva R, Hawkins KA, Varanko M, Boutros NN, Wu YT, et al. Temporal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: Safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry*, Jun 2, 2005.
- Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 60:49-56, 2003.
- Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Chamey DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *The Lancet*, 355: 1073-5, 2000.
- Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated voices. *Biological Psychiatry* 46 (1):130-2, 1999.
- Hoffman RE, McGlashan TH. 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, Moller HJ. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression. *Hum Psychopharmacol* 8:361-5, 1993.
- Holi MM, Eronen M, Toivonen K, Toivonen P, Marttunen M, Naukkarinen H. Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr Bull.*; 30 (2): 429-34, 2004.
- Hömberg V, Netz J. Generalized seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex. *Lancet*, 2: 1223 (letter), 1989.
- Hotson J, Braun D, Herzberg W, Boman D. Transcranial magnetic stimulation of extrastriate cortex degrades human motion direction discrimination. *Vision Research*, 34: 2115-23, 1994.
- Hu JR, Malhotra KA, Pickar D. Previsão de resposta a clozapina. *AdisInternational*, 317-26, 1999.
- Hufnagel A, Claus D, Brunhoelzl C, Sudhop T. Short-term memory: no evidence of effect of rapid-repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy individuals. *Journal of Neurology*, 240: 373-6, 1993.
- Hufnagel A, Elger CE. Responses of the epileptic focus to transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurol*, 43: 86-99, 1991.

- Hufnagel A, Elger CE, Durwen HF, Boker DK, Entzian W. Activation of the epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Annals of Neurology*, 27: 49-60, 1990a.
- Hufnagel A, Elger CE, Klingmüller D, Zierz S, Kramer R. Activation of epileptic foci by transcranial magnetic stimulation: effects on secretion of prolactin and luteinizing hormone. *Journal of Neurology*, 237: 242-6, 1990b.
- Hufnagel A, Elger CE, Mark W, Ising A. Magnetic motor evoked potentials in epilepsy: effects of the disease and of anticonvulsant medication. *Annals of Neurology*, 28: 680-6, 1990c.
- Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J. Neuronal response to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport*, 8: 3537-40, 1997.
- Itil T, Keskiner A, Heinemann L, Han T, Gannon P, Hsu W. Treatment of resistant schizophrenics with extreme high dosage fluphenazine hydrochloride. *Psychosomatics*, 11: 456-63, 1970.
- Itil TM, Keskiner A, Fink M. Therapeutic studies in "therapy resistant" schizophrenic patients. *Compreh. Psychiatry*, 7: 488-493, 1966.
- Jandi M, Steyer J, Weber M, Linden DE, Rothmeier J, Maurer K, et al. Treating Auditory Hallucinations by Transcranial Magnetic Stimulation: A Randomized Controlled Cross-Over Trial. *Neuropsychobiology*: 23;53(2):63-9 (abstract; before print publication), 2006.
- Jennum P, Friberg L, Fuglsang-Frederiksen A, Dam M. Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 44: 269-73, 1994.
- Jerling M, Lindstrom L, Bondesson U, Bertilsson L. Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: Evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Therapeutic Drug Monitoring*, 16:368-74,1994.
- Ji RR, Schlaepfer TE, Aizenman CD, Epstein CM, Qiu D, Huang JC, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain. *Proceedings of National Academy of Science USA*, 95(26): 15635-40, 1998.
- Junghan U, Albers M, Woggon B. Increased risk of hematological side effects in psychiatric patients treated with clozapine and carbamazepine? [letter]. *Pharmacopsychiatry*, 26:262,1993.
- Jus A, Villeneuve A, Jus K. Therapeutic dilemma in neuroleptic-resistant psychotic disorders. In: Deniker, P. et al, eds. *Neuropsychopharmacology*, Proceedings of the tenth Congress of CINP, Quebec, 1976, Oxford, Pergamon Pres, p. 331-8, 1978.

- Kandler R. Safety of transcranial magnetic stimulation. *Lancet*, 335: 469-70, 1990.
- Kane JM. Treatment-resistant schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 57(Suppl 9):35-40, 1996.
- Kane JM, Honigfeld G, Singer J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45:789-96, 1988.
- Kapheke MM. Clozapine, ECT and Schizoaffective Disorder. *Convulsive Ther*, 7: 36-9, 1991.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13: 261-76, 1987.
- Keefe RS, Poe MP, Msevoy JP, Vaughan A. Source monitoring improvement in patients with schizophrenia receiving antipsychotic medications. *Psychopharmacology*. 169 (3-4):383-9, 2003.
- Keefe RS, Arnold MC, Bayen UJ, Msevoy JP, Wilson WA. Source monitoring deficits for self-generated stimuli in schizophrenia: multinomial modelling of data from three sources. *Schizophrenia Research*. 57(1): 51-67, 2002.
- Keefe RS, Arnold MC, Bayen UJ, Harvey PD. Source-monitoring deficits in patients with schizophrenia; a multinomial modelling analysis. *Psychol. Med*. 29: 903-14, 1999.
- Klein E, Kolsky Y, Puyerosky 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.
- Koreen AR, Lieberman JA, Kronig M, Cooper TM. Cross-tapering clozapine and risperidone. [Letter]. *Am J Psychiatry*, 152:1690, 1995.
- Krueger Rb, Sackeim HA. Electroconvulsive Therapy And Schizophrenia. In *Schizophrenia*. Edited By Hirsch SR, Weinberger DR. Cambridge, MA, Blackwell, 1995.
- Kupchik M, Spivak B, Mester R, Reznik I, Gonen N, Weizman A, et al. Combined Electroconvulsive-Clozapine Therapy. *Clin Neuropharmacol*, 23(1): 14-6, 2000.
- Landy DA. Combined Use Of Clozapine And Electroconvulsive Therapy. *Convulsive Ther*, 7: 218-21, 1991.
- Lee SH, Kim W, Chung YC, Jung KH, Bahk WM, Jun TY, et al. A double blind study showing that two weeks of daily repetitive TMS over the left or right temporoparietal cortex reduces symptoms in patients with schizophrenia who are

- having treatment-refractory auditory hallucinations. *Neurosci Lett*, 376(3): 177-81, 2005.
- Lee SH, Yang YY. Reversible neurotoxicity induced by a combination of clozapine and lithium: A case report. *Chung-Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)*, 62:184-7,1999.
- Lennox BR, Park JSB, Medley I, Morris PG, Jones PB. The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 100:13-20, 2000.
- Li X, Nahas Z, Kozel FA, Anderson B, Bohning DE, George MS. Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions. *Biol Psychiatry*, 55: 882-90, 2004.
- Lieberman JA, Sheitman B, Chakos M Robinson D, Schooler N, Keith S, The development of treatment resistance in patients with schizophrenia: a clinical and pathophysiological perspective, *J Clin Psychopharmacol*. 18:20S-24S. 1998.
- Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A, et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiat*. 151(12): 1744-52, 1994.
- Lisanby SH, Gutman D, Schroeder C, Sackeim HA. Sham TMS: Intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry* 49:460-3, 2001.
- Lisanby SH, Luber B, Perera T, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in basic neuroscience and neuropsychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol*. 3(3): 259-273, 2000.
- Lisanby SH, Belmaker RH. Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depress Anxiety*, 12(3): 178-87, 2000.
- Lisanby SH, Luber BM, Schroeder C. Intracerebral measurement of rTMS and ECS induced voltage in vivo. *Biol Psychiatry* 43:100S, 1998.
- Lishman WA. Symptoms and syndromes with regional affiliations. *Organic Psychiatry The Psychological Consequences of Cerebral Disorder*, 3rd ed. Blackwell Science, Oxford and Northampton, pp.88, 1997.
- Loo CK, 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.

- Longo LP, Salzman C. Valproate acid effects on serum concentrations of clozapine and norclozapine. *American Journal of Psychiatry*, 152:650, 1995.
- Loranger AW. Sex differences in age of onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 42:157-61, 1987.
- Marcolin MA, da Costa CA. Estimulação magnética transcraniana - Uma propedêutica neurológica e uma terapêutica psiquiátrica? *Psiquiatria Biológica* 7 (2):69-75, 1999.
- Martin PI, Naeser MA, Theoret H, Tormos JM, Nicholas M, Kurland J et al. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Semin Speech Lang* 25:181-91, 2004.
- Martin JD, George MS, Greenberg BD, Wassermann EM, Schlapfer TE, Murphy DL, et al. Mood effects of prefrontal repetitive high-frequency TMS in healthy volunteers. *CNS Spectrums*, 2: 53-68, 1997.
- Masiar SJ, Johns CA. ECT Following Clozapine [Letter]. *Br J Psychiatry*, 158:135-6,1991.
- Matsumiya Y, Yamamoto T, Yarita M. Physical and physiological specification of magnetic pulse stimuli that produced cortical damage in rats. *J Clin Neurophysiol*, 9: 278-87, 1992.
- McCall WV. Electroconvulsive therapy in the era of modern psychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol*, 4(3): 315-24, 2001.
- McCann UD, Krimbell TA, Morgan CM, Anderson T, Geraci M, Benson BE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 55:276-9, 1998.
- McIntosh AM, Semples D, Tasker K, Harriston LK, Owens DG, Johnstone EC, et al. Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 127: 9-17, 2004.
- McGlashan TH, Hoffman RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry* 57:637-48, 2000.
- McGuire PK, Silbersweig DA, Wright I, Murray RM, Francowiak RS, Rith CD. The neuronal correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations. *Br. J. Psychiatry* 169 (2): 148-159, 1996.
- McGuire PK, Shas S, Murray RS. Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 342:703-6, 1993.

- McCreery DB, Agnew WF, Yuen TGH, Bullara L. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 37: 996-1001, 1990.
- Meduna LJ. Autobiography. Part 1. Convulsive Therapy, 1:43-57, 1985.
- Meltzer HY, Casey DE, Garver DL. Adverse effects of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 59:17-22 (Suppl 12), 1998.
- Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am. J. Psychiat.* 152: 183-90, 1995.
- Meltzer HY. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. *Schizophr. Bull.* 18: 515-42, 1992.
- Meltzer HY, Burnett S, Bastani B, Ramirez LF. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients, *Hosp Comm Psychiatry*. 41:892-7, 1990.
- Michelucci R, Valznia F, Passarelli D. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: usefulness and safety in epilepsy. *Neurology*, 44: 1697-700, 1994.
- Miller CH, Hummer M, Pycha R, Fleischhacker WW. The effect of ritanserin on treatment-resistant neuroleptic induced akathisia: case reports. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 16(2):247-51, 1992.
- Mills KR. Magnetic stimulation of the human nervous system. Oxford University Press, New York, p. 1. 1999.
- Mills KR. Magnetic brain stimulation: a tool to explore the action of the motor cortex on single human spinal motoneurons. *Trends Neurosci* 14:401-5, 1991.
- Mosimann UP, Rihs TA, Engeler J, Fisch HU, Schlaepfer TE. Mood effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of left prefrontal cortex in healthy volunteers. Abstracts of the International Society of Transcranial Magnetic Stimulation (ISTS) 3rd Annual Meeting, Chicago, IL, 2000.
- Mowerman S, Siris SG. Adjunctive loxapine in a clozapine-resistant cohort of schizophrenic patients. *Annals of Clinical Psychiatry*, 8: 193-7, 1996.
- Muller K, Kass-Iliyya F, Reitz M. Ontogeny of ipsilateral corticospinal projections: a developmental study with transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol*, 42: 705-11, 1997.

- Musalek M , Podreka I, Walter H, Suess E, Passewg V, Nutzinger D, et al. Regional brain function in hallucinations: a study of regional cerebral blood flow with 99m-Tc-HMPAO-SPECT in patients with auditory hallucinations, tactile hallucinations, and normal controls. *Comprehensive Psychiatry*, 30: 99-108, 1989.
- Musalek M, Podreka I, Suess E, Nutzinger D, Passweg V, Strobl R, et al. Neurophysiological aspects of auditory hallucinations. *Psychopathology*, 21: 275-80, 1988.
- Nahas Z, Bohning DE, Molloy M. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. *J Clin Psychiatry*, 60: 50-2, 1999a.
- Nahas Z, McConnell K, Collins S. Could left prefrontal rTMS modify negative symptoms and attention in schizophrenia (abstracts 120). *Biol Psychiatry Annual Meeting*. Washington, DC, May 1999b.
- Nedjat S, Folkerts HW. Induction of a reversible state of hypomania by rapid-rate transcranial magnetic stimulation over the left prefrontal lobe. *J ECT*, 15(2): 166-8, 1999.
- Nishikiori O. Studies on transcranial magnetic stimulation, II: pathological findings of rabbit brain after long-term stimulation based on characteristics of intracerebral induced voltage. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 100: 489-95, 1996.
- Odebrecht, M., Rosa, M. A., Rigonatti, S.P., Marcolin, M.A. Estimulação magnética transcraniana na esquizofrenia. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 31 (5): 251-256, 2004.
- Ojemann GA. Cortical organization of language. *J Neurosci* 11:2281-7, 1991.
- Overall J, Gorham DR. The brief psychiatry rating scale. *Psychol. Reports*. 10: 799-812, 1962.
- Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, 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.
- Pandya DN. Anatomy of the auditory cortex. *Rev. Neurol*. 151: 486-94, 1995.
- Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK. (Eds.) *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. New York: Oxford University Press, 2002.
- Pascual-Leone A, Meador KJ. 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 MD. 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, Catala MD, Pascual AP. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 46:499-502, 1996b.
- Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, 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 JP, Cohen LG, 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.
- Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, 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, Valls-Solé J, Wassermann EM, Brasil-Neto J, Cohen LG, Hallett M. Effects of focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. *Brain*, 115: 1045-59, 1992.
- Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 41: 697-702, 1991.
- Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci*, 17: 3178-84, 1997a.
- Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex. *J Neurophysiol*, 79: 1102-7, 1997b.
- Penfield W, Perot P. The brain's record of auditory and visual experience. *Brain* 86, 595-696, 1963.
- Peters T, Davey B, Munger P, Comeau R, Evans A, Olivier A. Three-dimensional multimodal image-guidance for neurosurgery. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 15: 121-8, 1996.
- Post RM, Kimbrell TA, McCann UD, Runn RT, Osoch EA, Speer AM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: present status and future potential. *J ECT* 15:39 –56, 1999.

- Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Forgeard L, Dalery J, d'Amato T, Saoud M. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 57(2): 188-91, 2005.
- Rajarethinam RP, Dequardo JR, Nalepa R, Tandon. Superior temporal gyrus in schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Schizophrenic Research* 41: 303-312, 1999.
- Ravnborg M, Knudsen GM, Blinkenberg M. No effect of pulsed magnetic stimulation on the blood-brain barrier in rats. *Neuroscience*, 38: 277-80, 1990.
- Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. US Government Printing Office, Washington, DC, 1968.
- Reimann D, Velthaus S, Laubenthal S, Müller WE, Berger M. REM-suppressing effects of amitriptyline and amitriptylin-N-oxide after acute medication in healthy volunteers: results of two uncontrolled pilot trials. *Pharmacopsychiatry*, 23(6): 253-8, 1990.
- Rigonatti SP, Rosa MA, Rosa MO. Eletroconvulsoterapia. Vetor, São Paulo, 2004.
- Rittmannsberger H. Asterixis induced by psychotropic drug treatment. *Clinical Neuropharmacology*, 19;349-55, 1996.
- Rocha e Silva CE, Pereira BB, Rozenhal M, Elkis H. Os sintomas negativos melhoram com clozapina? Resultados de um estudo naturalístico com três anos de duração. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 24(supl.2): 63-78, 2002.
- Rollnik JD, Huber TJ, 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 MA, Odebrecht M, Rigonatti SP, Marcolin MA. Eletroconvulsoterapia (ECT) e Estimulação magnética transcraniana (EMT): semelhanças e diferenças. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 31(5): 243-250, 2004a.
- Rosa MA, Odebrecht M, Rigonatti SP, Marcolin MA. Transcranial magnetic stimulation: review of accidental seizures. *Rev Bras Psiquiatr*;26(2):131-4, 2004b.
- Rosa MA. Estimulação Magnética Transcraniana de repetição: comparação da eficácia com eletroconvulsoterapia. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo, 2003.
- Rosa MA, Marcolin MA, Pridmore S. Estimulação magnética transcraniana na depressão. *Rev. Psiq. Clín* 29 (2): 90-8, 2002.

- Rosa, P. Análise não-paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas. Dissertação de Mestrado, IME-USP, 2001.
- Rossell LS, Shapleske J, Fukuda R, Woodruff WR, Simmons A, David SA. Corpus callosum area functioning in schizophrenic patients with auditory-verbal hallucinations. *Schizophrenia research* 50: 9-17, 2001.
- Rossini PM, Rossi S. Clinical applications of motor evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 106: 180-94, 1998.
- Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*, 57: 162-6, 2005.
- Saba G, Verdon CM, Kalalou K, Rocamora JF, Dumortier G, Benadhira R, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of schizophrenic symptoms: a double blind sham controlled study. *J Psychiatr Res*, 40(2):147-52, 2006.
- Sachdev P, Loo C, Mitchell P, Malhi G. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin Neurosci*. 59 (3): 354-7, 2005.
- Sachdev PS, McBride R, Loo CK, Mitchell PB, Malhi GS, Croker VM. Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: A preliminary investigation. *J Clin Psychiatry* 62:981-4, 2001.
- Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Coleman EA, Settembrino JM. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Eng J Med* 328:839-46, 1993.
- Sackeim HA, Gur RC, Saucy MC. Emotions are expressed more intensely on the left side of the face. *Science*, 202: 434-6, 1978.
- Safferman AZ, Munne R. Combining Clozapine With ECT. *Convulsive Ther*, 9:141-3, 1992.
- Safferman AZ, Lieberman JA, Kane JM, Szymansky S, Kinon B. Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophr Bull*, 17:247, 1991.
- Salzman C. The Use Of ECT In The Treatment Of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 137:1032-41, 1980.
- Saypol JM, Roth BJ, Cohen LG, Hallett MA. Theoretical comparison of electric and magnetic stimulation of the brain. *Ann Biomed Eng*, 19: 317-28, 1991.

- Schreiber S, Dannon NP, Goshen E, Amiaz R, Zwas ST, Grunhaus L. Right prefrontal rTMS treatment for refractory auditory command hallucinations – a neuroSPECT assisted case study. *Psychiatry Research Neuroimaging* 116:113-7, 2002.
- Schoenfeldt-Lecuona C, Gron G, Walter H, Buchler N, Wunderlich A, Spitzer M, et al. Stereotaxic rTMS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia: *Neuroreport*.19; 15(10): 1669-73, 2004.
- Schoenfeldt-Lecuona C, Herwig U, Gron G, Wunderlich AP, Spitzer M. fMRI guided neuronavigated transcranial magnetic stimulation in patients suffering from auditory hallucinations. *Schizophr Res* 49 (1): 244-5, 2001.
- Schmutz J. Neuroleptic piperaziny-dibenzo-azepines. Chemistry and structure-activity relationships. *Arzneimittelforschung*.May;25(5):712-20, 1975.
- Sgro JA, Ghatak NR, Stanton PC. Repetitive high magnetic field stimulation: the effect upon rat brain. *Electroencephalogr Clin Neurol*, 43: 180-5 (Suplemento), 1991.
- Shaldivin A, Kaptan A, Belmaker RH, Einat H, Grisaru N. Transcranial magnetic stimulation in an amphetamine hyperactivity model of mania. *Bipolar Disorders*, 3: 30-34, 2001.
- Shaffran B, MacCabee PJ, Amassian VD. Spectamine imaging of cerebral blood flow during voluntary movement and focal stimulation of motor cortex with magnetic coil. *Society of Neuroscience Abstracts*, 15: 789, 1989.
- Sharpley AL, Cowen PJ. Effect of pharmacological treatment on the sleep of depressed patients. *Biol Psychiatry*, 37(2): 85-98, 1995.
- Shergill SS, Brammer MJ, Williams SCR, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 57:1033–8, 2000a.
- Shergill SS, Bullmore E, Simons A, Murray RM, McGuire PK. Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *American Journal of Psychiatry* 157: 1691-3, 2000b
- Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled study, *Br J Psychiatry* 171:569-73, 1998.
- Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootook S, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 378:176-9, 1995.

- Silbersweig D, Stern E. Functional neuroimaging of hallucinations in schizophrenia: Toward an integration of bottom-up and top-down approaches. *Mol Psychiatry* 1:367–75, 1996.
- Silver H, Nassar A. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: An added-on double-blind, placebo-controlled study. *Biological Psychiatry*, 31:698-704, 1992.
- Sommer I, Ramse YN, Kahn R, Aleman A, Bouma A. Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: Meta-analysis. *Br J Psychiatry* 178:344–51, 2001.
- Stephane M, Barton S, Boutros NM. Auditory verbal hallucinations and dysfunction of the neural substrates of speech. *Schizophrenia Research* 50, 61-78, 2001.
- Stevens JR. Clozapine: the Yin and Yang of seizures and psychosis. *Biol Psychiatry*, 37 (7):425-6, 1995.
- Strafella AP, 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.
- Stuart G, Schiller J, Sakmann B. Action potential initiation and propagation in rat neocortical pyramidal neurones. *Journal of Physiology*, 505: 617-32, 1997.
- Stubbs JH, Haw CM, Mountjoy CQ. Augmentation with sulpiride for a schizophrenic patient partially responsive to clozapine. *Act Psychiatr Scand*, 102: 390-4, 2000.
- Sudath RL, Casanova MF, Goldberg TE. Temporal lobe pathology in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 146:464-72, 1989.
- Suzuki M, Yuasa S, Minabe Y, Murata M, Kuracki M. Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucinations: A longitudinal case study using 123I-IMP SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242:257–61, 1993.
- Taylor D. Pharmacokinetic interactions involving clozapine. *British Journal of Psychiatry*, 171:109-12, 1997.
- Tamminga CA, Thaker GK, Moran M, Kakigi T, Gao XM. Clozapine in tardive dyskinesia: Observation from human and animal model studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55: 102-6 (suppl.B), 1994.
- Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 28(Suppl 1): 9-26, 2003.

- Tassinari CA, Michelucci T, Forti A. Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: usefulness and safety. *Neurology*, 40: 1132-3, 1990.
- Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Stallings LE, Spicer KM, 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.
- Theodore WH, Hunter K, Chen R, Vega-Bermudez F, Boroojerdi B, Reeves-Tyer P. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology* 59:560-2, 2002.
- Timm NH. *Multivariate Analysis with Applications in education and psychology*. Belmont: Wadsworth Publishing Company, pages 444-71, 1975.
- Touge T, Gerschlagel W, Brown P, Rothwell JC. Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol* 112:2138-45, 2001.
- 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.
- Trimble MR. *The psychoses of Epilepsy*. Raven Press, New York, NY. 1991.
- Tsai G, Yang P, Chung LC, Tsai IC, Tsai CW, Coyle JT. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156:1822-1825, 1999.
- Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N, Coyle J. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 44:1081-9, 1998.
- Van OSJ, Murray RM. Predictors of Outcome in schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology*, 18: 2s-4s, 1998.
- Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. *Journal of Neurosurgery*, 17: 266-82, 1960.
- Wagemaker H, Rogers JL, Cade R. Schizophrenia, hemodialysis, and the placebo effect. Results and issues. *Archives of General Psychiatry* 41, 805-10, 1984.
- Wagstaff A, Perry C. Clozapine: in prevention of suicide in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *CNS Drugs*;17(4):273-80, 2003.
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine vs "typical" neuroleptic medication for schizophrenia - The Cochrane Library, Issue 4 - Oxford,: Update Software, 1998.

- Wassermann EM. Safety and side-effects of transcranial magnetic stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation. In: Pascual-Leone AP, Davey NJ, Rothwell J, Wasserman EM, Puri BK. (Eds.) *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. Oxford University Press, New York, NY, p. 39-49, 2002.
- Wassermann EM. 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.
- Wassermann EM, Cohen LG, Flitman SS, Chen T, Hallett M. Seizures in healthy people with repeated safe trains of transcranial magnetic stimuli. *Lancet*, 347: 825-6, 1996a.
- Wassermann EM, Grafman J, Berry C, Hollnagel C, Wild K, Clark K, et al. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurol*, 101: 412-7, 1996b.
- Wechsler D. *Wechsler Memory Scale-Revised manual*. San Antonio, TX, The Psychological Corporation, 1987.
- 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.
- Weiner RK, Coffey CE, Krystal AD. The Monitoring And Management Of Electrically Induced Seizures. *Psychiatr Clin North Am*, 14:845-69, 1991.
- Wetzel H, Anghelescu I, Szegedi A, Wiesner J, Weigmann H, Harter S, et al. Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *J Clin Psychopharmacol.*: 18(1):2-9, 1998.
- Woodruff PWR, Wright IC, Bullimore ET, Brammer M, Howard RJ, Williams S. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: A functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 154:1676-82, 1997.
- Woodruff PWR, Brammer M, Mellers J, Wright EB, Williams S. Auditory hallucinations and perception of external speech. *Lancet* 346:1035, 1994.
- Yamanaka K, Li X, Nahas ZH. 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 CC, Liao KK, Chang TJ, Tsai SJ. Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia (letter). *Am J Psychiatry* 159:494-5, 2002.