

Estimulação magnética transcraniana na neuropsicologia: novos horizontes em pesquisa sobre o cérebro

Transcranial magnetic stimulation in neuropsychology: new horizons for brain research

**Paulo Sérgio Boggio,¹ Felipe Fregni,²
Sérgio Paulo Rigonatti,³
Marco Antônio Marcolin,³
Maria Teresa Araujo Silva¹**

Resumo

Esta revisão discute o uso da estimulação magnética transcraniana como ferramenta de pesquisa das funções neuropsicológicas. A estimulação magnética transcraniana é uma técnica não-invasiva e praticamente indolor em seres humanos conscientes, baseada em um campo magnético variável. Tal técnica possibilita a geração, em pessoas saudáveis, de lesões temporárias virtuais ou, também, de aumento da atividade das áreas estimuladas, permitindo o estudo do comportamento e da cognição de maneira mais estruturada e precisa. Nesta revisão são apresentados trabalhos com estimulação magnética transcraniana nos quais foram estudados aspectos da linguagem, memória e baterias neuropsicológicas em protocolos de pesquisa clínica. Conclui-se que estudos com estimulação magnética transcraniana abrem novas perspectivas e possibilidades no campo da Neuropsicologia na medida em que fornecem elementos para o aprofundamento do conhecimento sobre as correlações entre cognição e córtex.

Descritores: Neuropsicologia; Estimulação magnética; Manifestações neurocomportamentais; Tratamento; Modulação cortical

Abstract

This review addresses the use of transcranial magnetic stimulation as a research tool of neuropsychological functions. Transcranial magnetic stimulation is a non-invasive and painless technique to modulate brain function that can be applied to conscious human beings and is based on a variable magnetic field. Using this technique, it is possible to generate virtual transient lesions in healthy people or modulate the brain activity, increasing or decreasing the activity of the stimulated areas. In this review we discuss studies with transcranial magnetic stimulation in which broad aspects of language, memory and neuropsychological tests have been evaluated following or during the application of transcranial magnetic stimulation. We concluded that transcranial magnetic stimulation open new horizons for brain research in the neuropsychological field as transcranial magnetic stimulation allows the investigation of the relationship between focal cortical activity and behavior therefore contributing to the study of the functional brain activity.

Keywords: Neuropsychology; Magnetic stimulation; Neurobehavioral manifestations; Treatment; Cortical modulation

¹ Departamento de Psicologia Experimental, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil

² Center for Non-Invasive Brain Stimulation, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA

³ Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil

Correspondence

Introdução

A neuropsicologia é uma especialidade das neurociências. Trata-se do estudo das bases neurais do comportamento humano. A observação da relação entre ações cerebrais e comportamento data de muitos anos. O desenvolvimento do estudo da neuropsicologia, como uma área de investigação das funções cognitivas e afetivas, sofreu uma grande evolução no período pós 2ª Guerra Mundial, com observações sobre o funcionamento comportamental de pessoas que sofreram lesões cerebrais. Alexander Luria e Brenda Milner foram dois grandes contribuidores nessa área. Além disso, as chamadas psicocirurgias possibilitaram a formação de uma base científica sobre as relações do cérebro e seu funcionamento.¹⁻⁵

Recentemente, técnicas de modulação cortical, como a estimulação magnética transcraniana (EMT), possibilitam a geração, em pessoas saudáveis, de lesões temporárias virtuais⁶ ou, também, de aumento da atividade das áreas estimuladas, permitindo, assim, estudar o comportamento e a cognição de maneira mais estruturada e precisa. Portanto, os autores realizaram uma revisão da literatura sobre estimulação magnética transcraniana no estudo de funções cognitivas, como linguagem e memória, e em baterias neuropsicológicas em estudos clínicos. Os autores utilizaram banco de dados, como Medline e Embase, para encontrar os estudos relevantes sobre esse tópico.

Estimulação magnética transcraniana

A EMT trata-se de uma técnica não-invasiva e praticamente indolor em seres humanos conscientes. Essa técnica é baseada em um campo magnético variável. Uma bobina pequena que recebe uma corrente elétrica alternada extremamente potente é colocada sobre o crânio humano na região do córtex,⁷ como pode ser observado na Figura 1. A mudança constante da orientação da corrente elétrica dentro da bobina é capaz de gerar um campo magnético que atravessa alguns materiais isolantes, como a pele e os ossos, gerando a corrente elétrica dentro do crânio, onde é capaz de ser focalizada e restrita a pequenas áreas, dependendo da geometria e forma da bobina.⁸ Quando essa corrente atinge o córtex motor, ela pode produzir uma resposta muscular no membro contralateral. Quando a EMT é aplicada sobre outras regiões do córtex cerebral, os resultados irão depender das funções envolvidas com a área escolhida; logo, efeitos cognitivos e emocionais são possíveis.

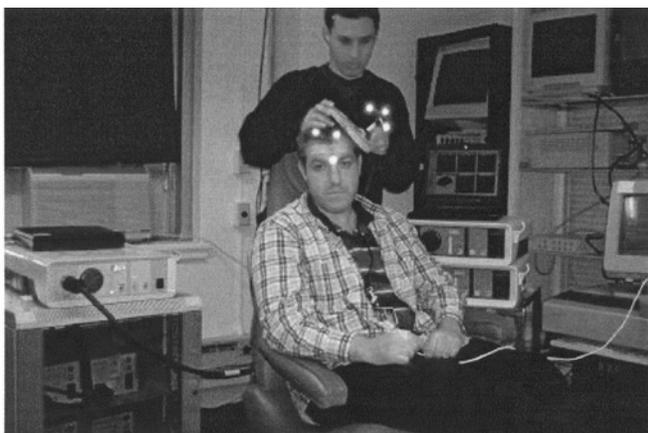


Figura 1 – Aplicação de EMT: técnica não-invasiva, indolor e aplicável em seres humanos conscientes

A EMT tem sido continuamente aperfeiçoada e atualmente é considerada confiável e de baixo risco para pesquisa em seres humanos,⁹ sendo usada como uma ferramenta confiável para a modulação não-invasiva de regiões corticais. Em consequência, a EMT tem sido sugerida para o tratamento de diversas doenças neurológicas e psiquiátricas,¹⁰⁻¹¹ reabilitação pós-acidente vascular cerebral (AVC) e ainda para a aceleração do aprendizado.^{6,12-14}

Por tratar-se de uma ferramenta de modulação cortical não-invasiva, a EMT tem sido também utilizada como uma interessante ferramenta no estudo de funções neuropsicológicas. Essa técnica apresenta uma boa resolução espacial, temporal e funcional.¹⁵ Portanto, possui uma vantagem em relação à ressonância magnética funcional, que não permite uma correlação temporal da função estudada. A EMT permite investigar as relações entre o cérebro e o comportamento de seres humanos normais através, por exemplo, de estimulações que prejudicariam o funcionamento de uma área alvo, originando temporariamente "lesões cerebrais virtuais". Isto, juntamente com técnicas de neuroimagem, pode facilitar o estabelecimento das ligações causais entre a atividade cerebral e o desempenho em uma determinada tarefa.⁶ Um dos parâmetros da EMT que permite interferir no funcionamento das áreas estimuladas é a realização de pulsos repetidos ou estimulação magnética transcraniana repetitiva. Durante a realização desse tipo estimulação (ou EMT *on-line*), ocorre uma interrupção temporária da função da área que está sendo estimulada. A magnitude dessa interrupção irá depender da frequência de estimulação; frequências mais elevadas irão causar um efeito maior na atividade cortical. Entretanto, após o período de estimulação, ocorre um efeito modulatório na função cortical desses pacientes, que também irá depender da frequência de estimulação. Frequências altas (5, 10, 20 Hz) aumentam a atividade cortical da área estimulada (frequência excitatória), ao passo que frequências baixas (0.5, 1Hz) diminuem essa atividade (frequência inibitória).¹⁶⁻¹⁸

1. Estudos sobre linguagem

Estudar a linguagem utilizando métodos de modulação cortical é algo que já pode ser observado nos estudos de Penfield e Rasmussen, os quais aplicavam corrente elétrica direta em áreas específicas do cérebro, produzindo alterações transitórias na linguagem. Outra opção é a realização do teste de WADA. Porém, esses dois testes são invasivos e são realizados apenas quando existe uma justificativa clínica. Entretanto, a EMT abre um novo horizonte na investigação da função cortical, por ser um método seguro, não-invasivo e indolor. A EMT, assim como o teste de WADA e a corrente elétrica direta, produz lesões virtuais reversíveis, podendo ter sua ação na linguagem explicada por: 1) atuação direta em regiões corticais específicas das funções de linguagem; 2) interferência, de maneira indireta, em redes neuronais intracorticais.

Uma das idéias iniciais, dadas as características de interferência dessa técnica, era utilizar a EMT como uma alternativa ao teste de WADA. Pascual-Leone et al. foram os primeiros a induzir alterações na fala em uma amostra de pacientes com epilepsia em fase pré-cirúrgica.¹⁹ A identificação do hemisfério dominante da linguagem com a utilização de EMT inibitória nos seis pacientes estudados foi à mesma obtida pelo teste de WADA. Jennum et al. também encontraram forte concordância com os resultados do teste de WADA.²⁰ Outros estudos indicaram pontos críticos de estimulação para produzir a diminuição da fala; essa área corresponderia à chamada área

de Broca. Entretanto, diversos estudos^{19,21-22} acabaram encontrando resultados que sinalizavam que a EMT também produzia alterações diversas nos processos de linguagem e não apenas em relação aos aspectos motores da fala. Além disso, os resultados observados pelo teste de WADA eram mais consistentes do que aqueles obtidos pela EMT.²³

Sabatino et al. estudaram os efeitos da EMT na habilidade de detectar letras específicas apresentadas entre outras. As áreas de estimulação foram: córtex temporal esquerdo e região frontomedial, sendo a frequência do estímulo de 0.5Hz. A aplicação na área temporal não produziu efeitos; entretanto, quando aplicada na região frontal, pode-se observar um aumento na velocidade das respostas sem um aumento na quantidade de erros. Os autores discutem a possibilidade da EMT ter ativado redes neuronais frontais relacionadas aos processos atencionais, tendo como consequência uma aceleração na execução da tarefa verbal.

Um outro aspecto da linguagem também possível de ser estudado com EMT é a relação entre áreas específicas do córtex com a produção de palavras de classes gramaticais distintas. Shapiro et al. estudaram a produção de palavras de duas classes gramaticais: verbos e substantivos.²² Em diversos estudos, lesões corticais frontais em hemisfério esquerdo têm sido associadas a alterações seletivas na produção de verbos originados de substantivos. Os autores testaram o papel do córtex pré-frontal esquerdo na produção de substantivos e verbos através da aplicação de estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) inibitória nessa área. Os resultados demonstraram que categorias gramaticais têm base neuroanatômica e que o CPFE referente à área de Broca está engajado seletivamente na produção de verbos como objetos gramaticais. Cappelletti M.* realizou estudo semelhante, estendendo os achados de Shapiro et al. e demonstrando que a região homóloga à área de Broca à direita causa uma inibição na produção de verbos.²² Esse estudo mostra a importância das conexões transcalosas e abre novos horizontes para o tratamento de pacientes com lesão no hemisfério esquerdo.

Töpper et al. estudaram os efeitos da EMT em um aspecto da linguagem conhecido como nomeação.²⁴ A EMT de pulso único foi aplicada na área de Wernicke e córtex motor. A mensuração da tarefa era o tempo de reação para nomear figuras apresentadas em uma tela. EMT na área de Wernicke resultou em nomeação com tempo de reação mais rápido.

Nomeação de figuras também foi estudada por Mottaghy et al. através da aplicação de EMTr (20 Hz) na área de Wernicke.²¹ Os autores encontraram que a aplicação nessa área em hemisfério esquerdo resultou em diminuição do tempo de reação na nomeação em comparação com a EMTr em hemisfério direito homólogo à área de Wernicke, área de Broca e córtex visual primário. Os autores sugerem que a EMTr facilitou os processos léxicos de busca, resultando em tempos de reação menores. Possíveis explicações vão desde a possibilidade de efeitos paradoxais - como a inibição de uma determinada área resultando na desinibição de outra como um efeito compensatório - até possíveis interações no sistema de linguagem de forma geral.

Martin et al. estudaram a aplicação de EMTr em hemisfério direito homólogo à área de Broca em quatro pacientes que sofreram AVC com conseqüente afasia crônica.²⁵ Esses pacientes apresentavam um quadro de afasia de Broca de leve à severa intensidade. As idades variavam de 52 a 58 anos, sen-

do que, no momento do tratamento, a duração do acidente vascular cerebral (AVC) variou de 5 a 11 anos. O tratamento de EMTr à 1 Hz foi aplicado na área posterior da região de Broca à direita (1.200 pulsos), diariamente, por 10 dias, com uma intensidade de 90% do limiar motor. O teste de linguagem realizado dois meses após o término do tratamento mostrou uma melhora significativa na nomeação dos 20 primeiros itens do Teste de Nomeação de Boston, no Teste dos 12 instrumentos e no Teste dos 12 animais. Futuras investigações podem sugerir tratamentos combinados para pacientes com afasia, i.e., tratamento com EMTr seguido de um período intensivo de terapia especializada.

Estudos de ressonância nuclear magnética funcional com pacientes com afasia crônica mostram uma ativação aumentada em regiões corticais à direita durante tarefas de nomeação de figuras. Esse aumento da ativação pode representar um caminho sem saída ou uma adaptação não-adaptativa²⁶⁻²⁷ e limitar, ao invés de melhorar, a recuperação do quadro de afasia. Se essa hipótese for verdadeira, a supressão dessa atividade extra pode ocasionar uma melhora dessa função cognitiva. A EMTr de frequência baixa pode reduzir a excitabilidade cortical e, se aplicada na região cortical apropriada, pode trazer um novo tipo de tratamento para esses pacientes com afasia.²⁸

2. Memória

A EMT também tem sido utilizada em estudos sobre os mecanismos da memória. Um dos aspectos abordados por alguns estudos é a chamada memória operacional. Este aspecto da memória diz respeito ao armazenamento e manipulação de informação, sendo necessário para o funcionamento de funções complexas, como as funções executivas, linguagem e aprendizado.²⁹

Hong et al. estudaram a memória operacional no que diz respeito aos aspectos visuais.³⁰ Os autores aplicaram EMTr de baixa frequência em participantes saudáveis em nove áreas diferentes nos dois hemisférios. A EMTr era aplicada durante 5 segundos, ao mesmo tempo em que uma seqüência de quatro figuras era apresentada. Após dois segundos, uma nova figura era apresentada e os participantes eram indagados sobre esta figura ter aparecido ou não na seqüência anterior. A memória operacional visual foi prejudicada significativamente quando a EMTr foi aplicada no hemisfério direito em comparação com o esquerdo. Além disso, a alteração se deu de forma significativa nas áreas: frontal inferior (F8), temporal inferior (T8) e parietal medial (P4) do lado direito em comparação com a área controle. Os resultados sugerem uma lateralização da memória operacional visual, ficando esta localizada no lado direito.

Mull et al. estudaram a memória operacional no que diz respeito ao seu aspecto verbal. EMTr foi aplicada no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) direito e esquerdo.³¹ Entre cada condição, os participantes tinham que realizar a seguinte tarefa: letras de A a J eram apresentadas de forma randomizada em um monitor e eles tinham de responder, apertando um botão, sempre que a letra presente na tela tivesse aparecido exatamente três letras antes. Os autores observaram um aumento no número de erros após EMTr em CPFDL esquerdo em comparação com a condição controle (não aplicação de EMTr). Em relação à aplicação de EMTr em CPFDL direito, não foram observadas alterações significativas na tarefa. Dessa

* Cappelletti M., 15 de março, 2004, comunicação pessoal

forma, a interferência cortical produzida pela EMTr inibitória produziu uma alteração no desempenho em uma tarefa de memória operacional verbal, sinalizando o envolvimento do CPFDL esquerdo com esse aspecto específico do funcionamento cognitivo.

Floel et al. estudaram esses aspectos verbais e não verbais da memória operacional em um mesmo protocolo.³² EMTr foi aplicada nos CPFDL esquerdo e direito e tarefas verbais e visuais de memorização foram realizadas entre as aplicações. Os autores encontraram que a memorização do material verbal foi prejudicada pela EMTr em CPFDL esquerdo, ao passo que a memorização do material visual foi prejudicada pela EMTr em CPFDL direito. Os resultados indicam o envolvimento do córtex pré-frontal na memória operacional, assim como uma lateralização funcional relacionada ao conteúdo do material a ser memorizado.

Outros aspectos da memória podem ser estudados com EMT. Um exemplo é o estudo do processamento da memória episódica realizado por Sandrini et al.³³ Os autores estudaram o papel do CPFDL no armazenamento e na evocação de pares de palavras relacionadas ou não de maneira semântica. EMTr era aplicada durante 500 ms, a uma frequência de 20 Hz durante a apresentação dos pares de palavras. Os autores observaram que a EMTr alterou o desempenho da tarefa quando aplicada no CPFDL esquerdo ou direito na fase de armazenamento ou quando aplicada no CPFDL direito na fase de evocação. Entretanto, esses resultados só foram observados quando as palavras não se relacionavam semanticamente. Esses resultados sugerem que, para conteúdos verbais, ambos os CPFDL desempenham papel importante nos mecanismos de armazenamento. Além disso, o fato de que a interferência se deu apenas para as palavras sem relação semântica sugere um papel específico do CPFDL na memorização de conteúdos novos.

3. Baterias neuropsicológicas em estudos clínicos

Desde o advento da EMT, vários autores têm mostrado que essa técnica pode ser uma ferramenta importante no tratamento de diversas doenças neurológicas e psiquiátricas. Apesar dos estudos clínicos mostrarem que a EMT é eficaz no tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, uma questão importante é se esse tratamento poderia também causar efeitos adversos na cognição. O receio de que a EMT pudesse causar um prejuízo na função cognitiva é baseado nos resultados do tratamento com eletroconvulsoterapia, na qual o efeito antidepressivo é seguido por um prejuízo na memória do paciente. Portanto, o uso de baterias neuropsicológicas nos estudos de EMT em pacientes com depressão tem fornecido dados valiosos quanto à segurança dessa técnica. Esses estudos mostram que essa técnica é segura e pode, inclusive, ocasionar um aumento da performance cognitiva dos pacientes submetidos ao tratamento com EMT.³⁴⁻⁴⁰

Triggs et al., em um estudo com EMTr na área pré-frontal esquerda de 10 pacientes com depressão maior refratários à medicação, compararam o desempenho neuropsicológico através de uma bateria aplicada antes, após os 10 dias de tratamento e três meses depois, encontrando um aumento significativo nos testes: Dígitos (ordem direta, subteste do Wais-R) e Fluência Verbal.³⁴ Entretanto, a falta de um grupo controle impossibilitou verificar se tais resultados são independentes da melhora do quadro depressivo e, também, de efeitos de aprendizagem e prática do teste.

Moser et al., em um estudo com 19 pacientes com depres-

são refratária divididos em dois grupos e submetidos à EMTr placebo e ativa no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPFDE), avaliaram o desempenho de algumas funções cognitivas antes e depois da estimulação.³⁶ Na bateria neuropsicológica utilizada foram empregados testes relacionados às funções de memória (teste de aprendizado verbal auditivo de Rey), executivas (*Trail Making*, teste de Stroop, Dígitos, Fluência Verbal), visuoespaciais (julgamento de orientação de linhas) e linguagem (teste de nomeação de Boston). Esse estudo encontrou uma melhora significativa no desempenho dos pacientes na parte B do teste *Trail Making*, sugerindo a possibilidade de a EMTr melhorar aspectos do funcionamento executivo independentemente de alterações do quadro depressivo - avaliado pela escala de depressão Hamilton (HDRS) - ou do funcionamento cognitivo geral.

Martis et al., utilizando EMTr em área pré-frontal esquerda para o tratamento de depressão maior em 15 pacientes refratários à medicação, encontraram melhora significativa em testes relacionados às funções executivas (Teste de Stroop e Fluência Verbal - Letras), memória visual e verbal (Reprodução Visual e Memória Lógica - *Wechsler Memory Scale Revised*) e destreza motora fina (*Grooved Pegboard*).³⁷ Assim como no estudo de Triggs et al.,³⁴ esta pesquisa não utilizou grupo controle nem versões alternativas, quando possíveis, para os testes, tornando a interpretação dos resultados susceptível a diversos fatores como efeito de prática (principalmente em funções relacionadas à memória e às habilidades motoras) e melhora da depressão.

Shahajan et al. estudaram 15 pacientes com diagnóstico de depressão maior submetidos à EMTr no CPFDE (10 dias, 80% do limiar motor, 5000 pulsos, frequências de 5, 10 ou 20 Hz).³⁵ Foram realizadas avaliações neuropsicológicas antes do início do tratamento, uma e duas semanas após, através dos testes dígitos (ordem direta e inversa), teste de aprendizado verbal auditivo de Rey, fluência verbal e teste psicomotor de substituição de símbolos. Não foi encontrado nenhum prejuízo no desempenho dos testes após a EMT; pelo contrário, uma tendência de melhora no teste de Fluência Verbal pode ser observado.

Padberg et al. distribuíram, de forma randômica, 18 pacientes com diagnóstico de depressão maior, resistentes à terapia farmacológica, em três grupos.³⁹ Cada grupo recebeu EMTr no CPFDE por 5 dias, entretanto, com frequências diferentes (0.3 Hz, 10 Hz e placebo). Foi encontrada uma melhora estatisticamente significativa de 19% na depressão (medida pela escala HDRS) no grupo que recebeu 0.3Hz. Foi realizada uma tarefa de memória verbal antes e depois do tratamento, observando-se uma melhora estatisticamente significativa no desempenho. Os autores não levantaram nenhuma hipótese acerca desse resultado, apenas comentando que outros autores têm, também, encontrado alterações cognitivas em pacientes com depressão estimulados no CPFDE.

Loo et al. estudaram 19 pacientes com diagnóstico de depressão maior e resistentes a antidepressivos.³⁸ Os pacientes foram divididos em dois grupos: ativo (n = 9) e placebo (n = 10) e tratados por três semanas. O grupo ativo foi estimulado por EMTr (15 Hz, 90% do limiar motor) no CPFDL esquerdo e direito. As funções cognitivas foram avaliadas antes e depois do tratamento, através do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), teste de aprendizado verbal de Rey, teste de aprendizado visual de pares, Torre de Londres e Fluência Verbal. Não foram encontradas alterações estatisticamente significativas no desempenho neuropsicológico dos dois grupos. Além dis-

so, através das escalas de depressão HDRS e Montgomery Åsberg (MADRS) foi observada melhora significativa da depressão nos dois grupos.

Speer et al. compararam os efeitos de EMTr (100% do limiar motor) placebo, 1Hz ou 20Hz, na região dorsolateral do córtex pré-frontal esquerdo de 18 pacientes depressivos durante 10 dias.⁴⁰ Foi realizada uma avaliação cognitiva antes e depois do tratamento, não sendo encontrada nenhuma alteração cognitiva nos testes realizados que não estivesse correlacionada à melhora clínica da depressão (medida através da escala HDRS).

Apesar de diversos estudos clínicos terem demonstrado que a EMTr ativa está associada a um efeito antidepressivo significativo,⁴¹ outros estudos falharam em demonstrar esse efeito antidepressivo.^{39,42} É importante observar que a EMTr é uma ferramenta de modulação cerebral recente e, portanto, estudos futuros são necessários para definir o papel dessa técnica no tratamento de doenças neuropsiquiátricas.

Considerações finais

A Neuropsicologia tem como fator importante do seu desenvolvimento a relação entre lesões e diversos aspectos da cognição e do comportamento. A possibilidade de gerar lesões virtuais temporárias através de uma técnica de modulação cortical não-invasiva e indolor abre novas perspectivas para o desenvolvimento dessa área. A estimulação magnética transcraniana vem sendo utilizada em diversos estudos experimentais nos quais se pode observar correlações entre funções cognitivas e áreas corticais específicas. Estudos como esses servem como base de sustentação no aprofundamento do conhecimento sobre as correlações entre cognição e córtex, assim como fornecem informações importantes para o desenvolvimento de estudos clínicos. A estimulação magnética transcraniana, juntamente com os métodos de neuroimagem, trouxe novas perspectivas e possibilidades no campo da Neuropsicologia. Portanto, essas novas ferramentas estão possibilitando a descoberta de novos achados na área da cognição humana.

Referências

- Damásio A. O erro de Descartes. São Paulo: Companhia das Letras; 2000.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Fundamentos da neurociência e do comportamento. Rio de Janeiro: Prentice - Hall do Brasil; 1997.
- Rao SM. Neuropsychological assessment. In: Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM, editors. Neuropsychiatry. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 29-45.
- Lezak MD. Neuropsychological assessment. 3rd. ed. New York: Oxford University Press; 1995.
- Squire LR, Kandel ER. Memória: da mente às moléculas. Porto Alegre: ArtMed; 2003.
- Pascual-Leone A, Bartres-Faz D, Keenan JP. Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1999;354(1387):1229-38.
- Fregni F, Pascual-Leone A. Estimulação magnética transcraniana: uma nova ferramenta para o tratamento da depressão? *Rev Psiquiatr Clin*. 2001;28(5):25365.
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*. 2000;406(6792):147-50.
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lucking CH, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;91(2):79-92.
- Chae JH, Li X, Nahas Z, Kozel FA, George MS. A review of the new minimally invasive brain stimulation techniques in psychiatry. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;23(2):100-9.
- Boechat-Barros R, Brasil-Neto JP. Estimulação Magnética Transcraniana na depressão: resultados obtidos com duas aplicações semanais. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26(2):100-2.
- 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*. 1994;44(5):892-8.
- Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cohen L, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1994;44(5):884-91.
- Marcolin MA, Costa CA. Estimulação Magnética Transcraniana: uma propedêutica neurológica e uma terapêutica psiquiátrica? *Psiquiatria Biológica*. 1999;7(2):69-75.
- Stewart L, Ellison A, Walsh V, Cowey A. The role of transcranial magnetic stimulation (TMS) in studies of vision, attention and cognition. *Acta Psychol (Amst)*. 2001;107(1-3):275-91.
- Gangitano M, Valero-Cabre A, Tormos JM, Mottaghy FM, Romero JR, Pascual-Leone A. Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(8):1249-57.
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res*. 2000;133(4):425-30.
- Romero JR, Ansel D, Sparing R, Gangitano M, Pascual-Leone A. Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(1):101-7.
- Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1991;41(5):697-702.
- Jennum P, Friberg L, Fuglsang-Frederiksen A, Dam M. Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1994;44(2):269-73.
- Mottaghy FM, Hungs M, Brugmann M, Sparing R, Boroojerdi B, Foltys H, Huber W, Topper R. Facilitation of picture naming after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1999;53(8):1806-12.
- Shapiro KA, Pascual-Leone A, Mottaghy FM, Gangitano M, Caramazza A. Grammatical distinctions in the left frontal cortex. *J Cogn Neurosci*. 2001;13(6):713-20.
- Epstein CM, Woodard JL, Stringer AY, Bakay RA, Henry TR, Pennell PB, Litt B. Repetitive transcranial magnetic stimulation does not replicate the Wada test. *Neurology*. 2000;55(7):1025-7.
- Topper R, Mottaghy FM, Brugmann M, Noth J, Huber W. Facilitation of picture naming by focal transcranial magnetic stimulation of Wernicke's area. *Exp Brain Res*. 1998;121(4):371-8.
- Martin PI, Naeser MA, Theoret H, Tormos JM, Nicholas M, Kurland J, Fregni F, Seekine H, Doron K, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Semin Speech Lang* 2004; 25(2):181-91.
- Belin P, Van Eeckhout P, Zilbovicius M, Remy P, Francois C, Guillame S, Chain F, Rancurel G, Samson Y. Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy: a PET study. *Neurology*. 1996;47(6):1504-11.
- Rosen HJ, Ojemann JG, Ollinger JM, Petersen SE. Comparison of brain activation during word retrieval done silently and aloud using fMRI. *Brain Cogn*. 2000;42(2):201-17.
- Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker E, Seekins H, Kobayashi M, Theoret H, Fregni F, Maria-Tormos JM, Kurland J, Doron K, Pascual-Leone A. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain Lang* 2005;93(1):95-105.
- Baddeley A. Working memory. *Science*. 1992;255(5044):556-9.
- Hong KS, Lee SK, Kim JY, Kim KK, Nam H. Visual working memory

- revealed by repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci.* 2000;181(1-2):50-5.
31. Mull BR, Seyal M. Transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex impairs working memory. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(9):1672-5.
 32. Floel A, Poeppel D, Buffalo EA, Braun A, Wu CW, Seo HJ, Stefan K, Knecht S, Cohen LG. Prefrontal cortex asymmetry for memory encoding of words and abstract shapes. *Cereb Cortex.* 2004;14(4):404-9.
 33. Sandrini M, Cappa SF, Rossi S, Rossini PM, Miniussi C. The role of prefrontal cortex in verbal episodic memory: rTMS evidence. *J Cogn Neurosci.* 2003;15(6):855-61.
 34. Triggs WJ, McCoy KJ, Greer R, Rossi F, Bowers D, Kortenkamp S, Nadeau SE, Heilman KM, Goodman WK. Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry.* 1999;45(11):1440-6.
 35. Shajahan PM, Glabus MF, Steele JD, Doris AB, Anderson K, Jenkins JA, Gooding PA, Ebmeier KP. Left dorso-lateral repetitive transcranial magnetic stimulation affects cortical excitability and functional connectivity, but does not impair cognition in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002;26(5):945-54.
 36. Moser DJ, Jorge RE, Manes F, Paradiso S, Benjamin ML, Robinson RG. Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 2002;58(8):1288-90.
 37. Martis B, Alam D, Dowd SM, Hill SK, Sharma RP, Rosen C, Pliskin N, Martin E, Carson V, Janicak PG. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(6):1125-32.
 38. Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC, Sachdev PS. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med.* 2003;33(1):33-40.
 39. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, Hampel H, Moller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res.* 1999;88(3):163-71.
 40. Speer AM, Repella JD, Figueras S, Demian NK, Kimbrell TA, Wasseman EM, Post RM. Lack of adverse cognitive effects of 1 Hz and 20 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation at 100% of motor threshold over left prefrontal cortex in depression. *J ECT.* 2001;17(4):259-63.
 41. Holtzheimer PE 3rd, Russo J, Avery DH. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacol Bull.* 2001 35(4):149-69.
 42. Hausmann A, Kemmler G, Walpoth M, Mechtcheriakov S, Kramer-Reinstadler, Lechner T, Walch T, Deisenhammer EA, Kofler M, Rupp Ci, Hinterhuber H, Conca A. No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled "add on" trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(2):320-2.