

ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO HUMOR DEPRESSIVO EM PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL: UMA OPORTUNIDADE DE PESQUISA.

Suelen Mandelli Mota^{1 2}, Bárbara Reis Krammer^{1 2}, Eduardo Drews Amorim^{1 2}, Ivana Trindade Sá Brito^{1 2}, Luiza Amaral de Castro^{1 2}, Marino Muxfeldt Bianchin¹.

1. Basic Research and Advanced Investigations in Neurology (B.R.A.I.N.), Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brazil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brazil.

Resumo: As comorbidades psiquiátricas, especialmente o transtorno depressivo, são muito prevalentes na epilepsia do lobo temporal (ELT), acrescentando importante prejuízo na qualidade de vida dos pacientes acometidos. O tratamento farmacológico é amplamente utilizado nos transtornos do humor, no entanto, existem pacientes refratários ao tratamento medicamentoso e o mesmo pode influenciar negativamente no tratamento das crises epiléticas. Neste cenário, tratamentos alternativos para transtornos do humor em pacientes com epilepsia podem ser necessários. A estimulação magnética transcraniana (EMT) vem surgindo como ferramenta alternativa ao tratamento dos pacientes com transtornos do humor e pode também beneficiar o tratamento da epilepsia. Este trabalho tem como objetivo revisar estudos relacionados ao impacto clínico, bioquímico, eletrofisiológico e funcional da EMT no tratamento do transtorno de humor depressivo em pacientes com epilepsia do lobo temporal. Concluímos por meio dele quatro aspectos importantes: 1. A estimulação cerebral é um procedimento que pode ser aplicado com segurança em pacientes com epilepsias bem controladas e resistentes a medicamentos. 2. A EMT pode reduzir a duração das descargas epileptiformas em pacientes com focos epileptogênicos superficiais e fornecer uma indicação dos parâmetros de estimulação ideal para provocar esse efeito. 3. A neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica também desempenha um papel modulador nos efeitos excitatórios e inibitórios da EMT, consistente com o efeito terapêutico da EMT na depressão. 4. Os efeitos da EMT podem estar acompanhados de um aumento da sinalização BDNF-TrkB e de uma associação intensificada de TrkB-NMDAR em linfócitos. Desta forma, estes achados sugerem que o BDNF pode vir a ser utilizado como um parâmetro biomarcador.

INTRODUÇÃO

Epilepsia é um transtorno neurológico frequente em todo o mundo, especialmente em países em desenvolvimento (Fiest et al., 2017) e caracteriza-se por apresentar pelo menos duas crises epiléticas espontâneas ocorrendo com um intervalo maior que 24 horas (Fisher et al., 2014).

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a mais freqüente forma de epilepsias focal ((Hauser, Henshall, & Lubin, 2017); (Berg, 2008)) e envolve centros importantes do sistema límbico, principal integrador dos processos emocionais, e é associada a elevados índices de transtornos psiquiátricos associados (Elger, Johnston, & Hoppe, 2017; Garcia, 2012; Mula, 2017). Desta forma, um aspecto importante são as comorbidades observadas nesses pacientes. Pacientes com epilepsia têm risco aumentado de apresentarem transtornos cognitivos, comportamentais e/ou psicossociais (Berg, Altalib, & Devinsky, 2017;

Ertem et al., 2017). Assim, não só o mau controle das crises, mas também a presença de comorbidades pode afetar diretamente a qualidade de vida dos indivíduos portadores de epilepsia. Por exemplo, alguns autores têm demonstrado que o ambiente psicossocial é mais importante para a qualidade de vida que as próprias crises epiléticas em si (Mahrer-Imhof et al., 2013). Nessa mesma linha, alguns autores têm demonstrado que o tratamento das comorbidades psiquiátricas em epilepsia é tão, ou mesmo mais importante, do que o controle das crises epiléticas propriamente ditas (Kanner, 2016).

TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS DE HUMOR EM EPILEPSIA

Até recentemente, a utilidade de qualquer tratamento para distúrbios do humor, tanto unipolar quanto bipolar, foi julgada pela taxa de resposta ao tratamento, em relação a um nível aceitável de efeitos secundários. Por exemplo, na depressão aguda, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina oferecem um avanço significativo sobre os antidepressivos de primeira geração, tais como os antidepressivos tricíclicos, na medida em que melhoram a tolerabilidade e segurança sem necessariamente melhorar a taxa de resposta antidepressiva (Joffe, 2003). Mas a natureza cíclica, recorrente de transtorno bipolar, a ocorrência de dois episódios maníacos e depressivos, o uso invariável de múltiplas estratégias farmacológicas concorrentes e as questões clínicas e éticas relativas a períodos sem medicação tornam o tratamento particularmente desafiador, de forma que se mostra interessante uma abordagem de tratamento que visa a redução não só dos seus sintomas atuais, mas também a sua futura probabilidade de reincidência.

Assim, recentemente a Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) vem sendo utilizada como alternativa terapêutica para tratamento de transtorno de humor em pacientes sem epilepsia (Reddy MS, 2017). No entanto, ainda pouco se conhece sobre o efeito da EMTr nos transtornos de humor de pacientes com epilepsia, sendo esse um campo realmente interessante e inovador para linhas de pesquisa.

EFEITOS FISIOLÓGICOS DO USO DA EMT EM PACIENTES COM EPILEPSIA

A fisiopatologia da epilepsia consiste em um desequilíbrio entre as influências excitatórias e inibitórias sobre um determinado circuito neuronal, no sentido do favorecimento das forças excitatórias (hiperexcitabilidade) (Bragin, Engel, & Staba, 2010), sendo que a variabilidade das manifestações clínicas das crises epiléticas deve-se, justamente, às diferentes regiões envolvidas por esta hiperexcitabilidade.

Desta forma, a estimulação magnética transcraniana atua principalmente modificando as descargas epileptiformes e reduzindo tanto a sua frequência quanto a duração das mesmas (Vasilios KK, 2012). Isto é realizado utilizando-se os princípios da lei de Faraday. Uma corrente elétrica corre através de uma bobina de fio e gera um campo magnético alterado perpendicular ao plano da bobina. Este campo magnético gerado é capaz de induzir uma corrente elétrica no tecido cortical do cérebro, que é um meio condutor. Como trata-se de um tecido não-homogêneo, embora a direção da corrente gerada seja preferencialmente paralela, mas oposta à corrente na bobina primária, a direção das correntes reais dependerão fortemente das propriedades do meio.

O efeito de redução da excitabilidade cortical depende de protocolos específicos. Em baixas frequências (≤ 1 Hz), a EMT reduz a excitabilidade cortical (Casula et al., 2014) e vem sendo estudada como

potencial tratamento para a epilepsia, com resultados promissores (Fregni et al., 2006; Noohi & Amirsalari, 2016; Sun, Fu, Mao, Wang, & Wang, 2011; Sun et al., 2012). Entretanto, alguns estudos mostram que após o tratamento com EMT de baixa frequência, há redução dos picos interictais, sem diminuição significativa do número de crises (Cantello et al., 2007; Joo et al., 2007).

EFEITOS FISIOLÓGICOS DO USO DA EMT EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO

Alguns estudos apontam que, de acordo com a teoria da assimetria pré-frontal do transtorno depressivo maior (TDM), existe uma hipoatividade esquerda e hiperatividade do córtex pré-frontal dorsolateral direito (CPFDL). Desta forma, a EMT de alta e baixa frequência são aplicadas respectivamente sobre o CPFDL esquerdo e direito no tratamento da Depressão (Brunoni, 2017; (Bermppohl et al., 2006).

Em relação ao uso de EMT de baixa frequência na Depressão, alguns estudos demonstraram segurança, menor incidência de efeitos adversos que em relação à estimulação de alta frequência e melhora clínica do quadro de Depressão expressa em escalas específicas. Entretanto não foi relatada remissão, necessitando-se de mais estudos sobre o assunto. (Brunelin et al., 2014; Leuchter et al., 2015; Menkes, Bodnar, Ballesteros, & Swenson, 1999; Nongpiur, Sinha, Praharaj, & Goyal, 2011; Tor, Galvez, Goldstein, George, & Loo, 2016). Já a EMT de alta frequência (>5 Hz) vem apresentando bons resultados tanto na resposta quanto na remissão de sintomas depressivos em diversos estudos (Filipic et al., 2017; Rachid, Moeglin, & Sentissi, 2017; Tovar-Perdomo, McGirr, Van den Eynde, Rodrigues Dos Santos, & Berlim, 2017; Yip et al., 2017), sendo aprovada pela FDA em 2008 como tratamento para Depressão (FDA approval K061053).

FUNDAMENTOS SOBRE ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA (EMT)

A maior parte dos pesquisadores acredita que a longa duração dos efeitos terapêuticos da EMTr e seu efeitos estão relacionados com dois fenômenos: potenciação a longo prazo (LTP) e depressão a longo prazo (Hoogendam et al., 2010). LTP, induzida por alta frequência, aumenta a força sináptica e pode persistir durante vários dias, semanas ou meses, ao passo que LTD, promovida pela estimulação de baixa frequência resulta na redução a longo prazo da força sináptica (Duffau, 2006; Purves, 2008; Iezzi et al., 2011). Já os mecanismos moleculares associados com mudanças induzidas pela EMT provavelmente envolvem receptores NMDA localizados na membrana pós-sináptica. Os receptores de NMDA contêm um canal catiônico que é bloqueado por meio de íons de magnésio, durante o estado de repouso (Cooke e Bliss, 2006), mas uma despolarização da membrana celular elimina este bloqueio dos canais e permite o fluxo de íons de cálcio no neurônio pós-sináptico (Cooke e Bliss, 2006); este, eventualmente, leva à indução da LTP.

Uma questão importante a considerar na realização da EMTr terapêutica diz respeito aos tipos de paciente que irão ser sensíveis ou não à terapia. Diversos estudos demonstraram que os polimorfismos dentro dos genes que codificam transportadores de serotonina (5-HT), os receptores de 5-HT1A (Zanardi et al., 2007), e BDNF (Cheeran et al., 2008) influenciam a resposta do paciente à terapia. Outros aspectos importantes da ação da EMT seria o seu impacto da estimulação de 1Hz sobre os mecanismos neuroprotetores, de aumento significativo do volume de matéria cinzenta (May et al., 2007), de alteração

do fluxo sanguíneo de metabolismo no cérebro (Fujiki et al., 2003; Ogiue-Ikeda et al., 2005) e um possível impacto na morfologia dendrítica (Ma et al., 2013).

EMT E BIOMARCADORES

Muitos estudos de EMT concentraram-se em mudanças na função Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF). O BDNF tem um peso molecular de 27 kDa e é conhecido por ter uma ampla gama de funções que incluem melhorias de sobrevivência neuronal seguintes ao dano do SNC, neurogênese, migração e diferenciação de neurônios, crescimento de axônios e dendritos, e formação de sinapses (Autry & Monteggia, 2012). (Wang et al., 2011) relataram que a estimulação de alta frequência aumenta os níveis séricos e a afinidade de BDNF para os receptores TrkB, enquanto EMT de baixa frequência reduz os níveis de BDNF. Estudos pré-clínicos sugerem que a expressão do BDNF pode ser um alvo dos tratamentos antidepressivos e estabilizadores do humor, tais como lítio e valproato, e que o BDNF exerce atividade antidepressiva em modelos animais de depressão. Por outro lado, o BDNF protege contra a lesão neuronal induzida por estresse, e pode afetar a neurogênese no hipocampo, que se pensa estar envolvida na patogênese de perturbações do humor (Hashimoto, Shimizu, & Iyo, 2004). Estudos em humanos mostraram alterações nos níveis séricos de BDNF em pacientes com epilepsia, sugerindo que esse pode ser um marcador periférico interessante para estudar alterações clínicas em pacientes com epilepsia (Bianchin, Bragatti, Torres, Nuernberg, & Rieder, 2011; LaFrance, Leaver, Stopa, Papandonatos, & Blum, 2010).

SEGURANÇA DO USO DA EMT

Em relação à segurança do uso da EMT de baixas frequências em pacientes com epilepsia, um estudo de (Pereira, Muller, da Mota Gomes, Rotenberg, & Fregni, 2016) concluiu que o risco de indução de crises de epilepsia é pequeno e que o risco de outros eventos adversos é semelhante ao da EMT aplicada a outras condições e a indivíduos saudáveis, como desconforto no local onde o ímã é posicionado, cefaleia leve, formigamento ou contração nos músculos do couro cabeludo, da mandíbula ou da face durante o procedimento, sintomas que são mais desencadeados com a estimulação com alta frequência (>5 Hz). Em um dos maiores ensaios projetados para investigar o potencial da EMT inibitória de baixa frequência para reduzir a frequência de crises, mostrou-se que não houve crises convulsivas associadas à EMT em 152 pacientes com epilepsia que foram submetidos a aplicações semanais de EMT a ≤ 1 Hz (Theodore et al., 2002; Tergau et al., 2003; Frigni et al., 2006a, 2006b; Cantello et al., 2007; Joo et al., 2007; Santiago-Rodríguez et al., 2008). Ainda, o estudo de (Rossi, 2009) conclui que não há nenhum resultado novo EEG exigindo mais cautela com protocolos repetitivos convencionais (0,3-20 Hz), nem em participantes saudáveis nem pacientes psiquiátricos ou com epilepsia. Desta forma, é possível concluir que a EMT é uma técnica de neuromodulação não invasiva com largo limite de segurança, desde que sejam respeitados os limites preconizados nos consensos e protocolos de segurança.

CONCLUSÃO

A estimulação cerebral é um procedimento que pode ser aplicado com segurança em pacientes com epilepsias bem controladas e resistentes a medicamentos. A EMT pode reduzir a duração das descargas epileptiformas em pacientes com focos epileptogênicos superficiais e fornecer uma indicação dos parâmetros de estimulação ideal para provocar esse efeito. Sugere-se que a EMT de baixa frequência

pode exercer efeitos antiepilépticos induzindo LTD. Além disso, existem efeitos significativos para o LTP na excitabilidade cortical, muitos dos quais são mediados pelo NMDAR. A neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica também desempenha um papel modulador nos efeitos excitatórios e inibitórios da EMT, consistente com o efeito terapêutico do EMT na depressão. Desta forma, os efeitos da EMT podem estar acompanhados de um aumento da sinalização BDNF-TrkB e de uma associação intensificada de TrkB-NMDAR em linfócitos. Esses achados sugerem que a EMT facilita o funcionamento do BDNF-TrkB-NMDAR tanto no córtex como nos linfócitos, podendo o BDNF vir a ser utilizado como um parâmetro biomarcador.

- Autry, A. E., & Monteggia, L. M. (2012). Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*, 64(2), 238-258. doi:10.1124/pr.111.005108
- Berg, A. T. (2008). The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 21(2), 173-178. doi:10.1097/WCO.0b013e3282f36ccd
- Berg, A. T., Altalib, H. H., & Devinsky, O. (2017). Psychiatric and behavioral comorbidities in epilepsy: A critical reappraisal. *Epilepsia*. doi:10.1111/epi.13766
- Berpohl, F., Fregni, F., Boggio, P. S., Thut, G., Northoff, G., Otachi, P. T., . . . Pascual-Leone, A. (2006). Effect of low-frequency transcranial magnetic stimulation on an affective go/no-go task in patients with major depression: role of stimulation site and depression severity. *Psychiatry Res*, 141(1), 1-13. doi:10.1016/j.psychres.2005.07.018
- Bianchin, M. M., Bragatti, J. A., Torres, C. M., Nuernberg, G. L., & Rieder, C. R. (2011). Decreased serum BDNF levels in patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*, 76(20), 1772; author reply 1772-1773. doi:10.1212/WNL.0b013e318219a086
- Brunelin, J., Jalenques, I., Trojak, B., Attal, J., Szekely, D., Gay, A., . . . Poulet, E. (2014). The efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: the results from a large multicenter French RCT. *Brain Stimul*, 7(6), 855-863. doi:10.1016/j.brs.2014.07.040
- Cantello, R., Rossi, S., Varrasi, C., Ulivelli, M., Civardi, C., Bartalini, S., . . . Rossini, P. M. (2007). Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 48(2), 366-374. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00938.x
- Casula, E. P., Tarantino, V., Basso, D., Arcara, G., Marino, G., Toffolo, G. M., . . . Bisiacchi, P. S. (2014). Low-frequency rTMS inhibitory effects in the primary motor cortex: Insights from TMS-evoked potentials. *Neuroimage*, 98, 225-232. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.04.065
- Elger, C. E., Johnston, S. A., & Hoppe, C. (2017). Diagnosing and treating depression in epilepsy. *Seizure*, 44, 184-193. doi:10.1016/j.seizure.2016.10.018
- Ertem, D. H., Dirican, A. C., Aydin, A., Baybas, S., Sozmen, V., Ozturk, M., & Altunkaynak, Y. (2017). Exploring psychiatric comorbidities and their effects on quality of life in patients with temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71(4), 280-288. doi:10.1111/pcn.12499
- Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C. S., Dykeman, J., . . . Jette, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 88(3), 296-303. doi:10.1212/WNL.0000000000003509
- Filipic, I., Milovac, Z., Sucic, S., Gajsak, T., Filipic, I. S., Ivezić, E., . . . Bajic, Z. (2017). Efficacy, Safety and Tolerability of Augmentative rTMS in Treatment of Major Depressive Disorder (MDD): A Prospective Cohort Study in Croatia. *Psychiatr Danub*, 29(1), 31-38.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., . . . Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475-482. doi:10.1111/epi.12550

- Fregni, F., Otachi, P. T., Do Valle, A., Boggio, P. S., Thut, G., Rigonatti, S. P., . . . Valente, K. D. (2006). A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol*, 60(4), 447-455. doi:10.1002/ana.20950
- Garcia, C. S. (2012). Depression in temporal lobe epilepsy: a review of prevalence, clinical features, and management considerations. *Epilepsy Res Treat*, 2012, 809843. doi:10.1155/2012/809843
- Hashimoto, K., Shimizu, E., & Iyo, M. (2004). Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev*, 45(2), 104-114. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.02.003
- Hauser, R. M., Henshall, D. C., & Lubin, F. D. (2017). The Epigenetics of Epilepsy and Its Progression. *Neuroscientist*, 1073858417705840. doi:10.1177/1073858417705840
- Joffe, R. T. (2003). Treating mood disorders. *J Psychiatry Neurosci*, 28(1), 9-10.
- Joo, E. Y., Han, S. J., Chung, S. H., Cho, J. W., Seo, D. W., & Hong, S. B. (2007). Antiepileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations. *Clin Neurophysiol*, 118(3), 702-708. doi:10.1016/j.clinph.2006.11.008
- Kanner, A. M. (2016). Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 12(2), 106-116. doi:10.1038/nrneurol.2015.243
- LaFrance, W. C., Jr., Leaver, K., Stopa, E. G., Papandonatos, G. D., & Blum, A. S. (2010). Decreased serum BDNF levels in patients with epileptic and psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*, 75(14), 1285-1291. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f612bb
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Feifel, D., Goethe, J. W., Husain, M., Carpenter, L. L., . . . George, M. S. (2015). Efficacy and Safety of Low-field Synchronized Transcranial Magnetic Stimulation (STMS) for Treatment of Major Depression. *Brain Stimul*, 8(4), 787-794. doi:10.1016/j.brs.2015.05.005
- Mahrer-Imhof, R., Jaggi, S., Bonomo, A., Hediger, H., Eggenschwiler, P., Kramer, G., & Oberholzer, E. (2013). Quality of life in adult patients with epilepsy and their family members. *Seizure*, 22(2), 128-135. doi:10.1016/j.seizure.2012.11.012
- Menkes, D. L., Bodnar, P., Ballesteros, R. A., & Swenson, M. R. (1999). Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF r-TMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67(1), 113-115.
- Mula, M. (2017). Depression in epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 30(2), 180-186. doi:10.1097/WCO.0000000000000431
- Nongpiur, A., Sinha, V. K., Praharaj, S. K., & Goyal, N. (2011). Theta-patterned, frequency-modulated priming stimulation enhances low-frequency, right prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in depression: a randomized, sham-controlled study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 23(3), 348-357. doi:10.1176/appi.neuropsych.23.3.348
- 10.1176/jnp.23.3.jnp348
- Noohi, S., & Amirsalari, S. (2016). History, Studies and Specific Uses of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Treating Epilepsy. *Iran J Child Neurol*, 10(1), 1-8.
- Pereira, L. S., Muller, V. T., da Mota Gomes, M., Rotenberg, A., & Fregni, F. (2016). Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Behav*, 57(Pt A), 167-176. doi:10.1016/j.yebeh.2016.01.015
- Rachid, F., Moeglin, C., & Sentissi, O. (2017). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (5 and 10 Hz) With Modified Parameters in the Treatment of Resistant Unipolar and Bipolar Depression in a Private Practice Setting. *J Psychiatr Pract*, 23(2), 92-100. doi:10.1097/PRA.0000000000000213
- Sun, W., Fu, W., Mao, W., Wang, D., & Wang, Y. (2011). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy. *Clin EEG Neurosci*, 42(1), 40-44. doi:10.1177/155005941104200109

- Sun, W., Mao, W., Meng, X., Wang, D., Qiao, L., Tao, W., . . . Wang, Y. (2012). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia*, 53(10), 1782-1789. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03626.x
- Tor, P. C., Galvez, V., Goldstein, J., George, D., & Loo, C. K. (2016). Pilot Study of Accelerated Low-Frequency Right-Sided Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *J ECT*, 32(3), 180-182. doi:10.1097/YCT.0000000000000306
- Tovar-Perdomo, S., McGirr, A., Van den Eynde, F., Rodrigues Dos Santos, N., & Berlim, M. T. (2017). High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for major depression: Dissociated effects on psychopathology and neurocognition. *J Affect Disord*, 217, 112-117. doi:10.1016/j.jad.2017.03.075
- Wang, H. Y., Crupi, D., Liu, J., Stucky, A., Cruciata, G., Di Rocco, A., . . . Ghilardi, M. F. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte. *J Neurosci*, 31(30), 11044-11054. doi:10.1523/JNEUROSCI.2125-11.2011
- Yip, A. G., George, M. S., Tendler, A., Roth, Y., Zangen, A., & Carpenter, L. L. (2017). 61% of unmedicated treatment resistant depression patients who did not respond to acute TMS treatment responded after four weeks of twice weekly deep TMS in the Brainsway pivotal trial. *Brain Stimul*. doi:10.1016/j.brs.2017.02.013