

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO  
COMPORTAMENTO**

Vauto Alves Mendes Filho

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA PARA  
SINTOMAS OBSESSIVO-COMPULSIVOS EM PACIENTES COM  
ESQUIZOFRENIA**

Porto Alegre, 2016

**VAUTO ALVES MENDES FILHO**

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA PARA  
SINTOMAS OBSESSIVO-COMPULSIVOS EM PACIENTES COM  
ESQUIZOFRENIA**

Tese apresentada como requisito parcial para  
obtenção de título de Doutor em Psiquiatria à  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,  
Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e  
Ciências do Comportamento.

Orientador: Profa. Dr. Maria Inês Rodrigues  
Lobato

**Porto Alegre, 2016**

**FOLHA DE APROVAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA  
VAUTO ALVES MENDES FILHO**

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA PARA SINTOMAS  
OBSESSIVOS-COMPULSIVOS EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de título de Doutor em Psiquiatria à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

**Porto Alegre, ..... de ..... de 2016.**

A comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação “Efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana Para Sintomas Obsessivos-Compulsivos Em Pacientes Com esquizofrenia”, elaborada por Vauto Alves Mendes Filho como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

---

Prof. Dr. Ives Cavalcante Passos (UFRGS)

---

Prof. Dr. Pedro Schestatsky (UFRGS)

---

Prof. Dr. Raffael Massuda (UFPR)

---

Prof. Dr. Maria Inês Rodrigues Lobato - Orientadora

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Maria Inês Lobato, não só orientadora deste trabalho, mas também minha primeira preceptora na residência de Psiquiatria. Obrigado pela acolhida, pelos conhecimentos, pela humanidade.

Aos pacientes e familiares que, apesar de tantas adversidades, aceitaram participar da pesquisa. São guerreiros dos quais nunca esquecerei.

À Carolina Tosetto Cachoeira, minha namorada e avaliadora clínica desta pesquisa, pelo amor, paciência e companheirismo sem limites.

Ao Danilo de Jesus, pela ajuda na escrita e revisão do artigo.

À equipe do Prodesq, especialmente ao Prof. Paulo Belmonte de Abreu e Profa. Clarissa Gama, pelas tantas quartas-feiras no ambulatório. Muitas saudades delas.

Aos membros da banca Ives Cavalcante Passos, Pedro Schestatsky, Raffael Massuda, e Giovani Abrahão Salum Junior, exemplos de profissionais e seres humanos.

À minha turma de residência, pela acolhida sem igual e pelos momentos incríveis de convivência. Especialmente a Felipe Bauer e Fernanda Baeza, dois irmãos que Porto Alegre me deu.

A minha família: Vauto, Sandra, Lucas, Matheus, Karine, Rodrigo e Amanda. Apesar das distâncias, nada nunca irá nos separar.

## RESUMO

Em pacientes com esquizofrenia, sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) são associados com taxas mais baixas de qualidade de vida e polifarmácia. Não há estudos controlados anteriores testando a eficácia da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) para o tratamento de SOC nesta população. Este trabalho examinou os efeitos terapêuticos da EMTr aplicadas à Área Motora Suplementar (1 Hz, 20 min, 20 sessões) em SOC e sintomas gerais em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, e se esta intervenção pode produzir alterações nos níveis plasmáticos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Inicialmente, foi realizado um relato de três casos, com o objetivo de fornecer uma evidência inicial de eficácia. Dois dos três pacientes que participaram apresentaram redução da Escala de Sintomas Obsessivo-Compulsivos de Yale-Brown (Y-BOCS), com retorno aos valores iniciais 4 semanas após o término do tratamento. Foi realizado então um estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo para confirmação dos efeitos terapêuticos. EMTr ativa e placebo foram entregues para 12 pacientes (6 em cada grupo). Os escores da Escala de Sintomas Obsessivo-Compulsivos de Yale-Brown (Y-BOCS) e da Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS), bem como os níveis de BDNF, foram avaliados antes, depois, e 4 semanas após as intervenções. A EMTr não alterou significativamente os resultados após o tratamento e no follow-up (Y-BOCS:  $X^2 = 3,172$ ;  $p = 0,205$ ; BPRS:  $X^2 = 1.629$ ;  $p = 0,443$ ; BDNF:  $X^2 = 2.930$ ;  $p = 0,231$ ). Parece haver uma tendência para a melhoria da pontuação BPRS 4 semanas após o tratamento no grupo ativo comparando com placebo (d de Cohen = 0,875, com 32,9% de poder estatístico). Não foram relatados efeitos colaterais. São necessários estudos futuros com amostras maiores.

**Palavras-chave:** Estimulação magnética transcraniana. Esquizofrenia. Comportamento Obsessivo. Neuromoduladores.

## ABSTRACT

In patients with schizophrenia, obsessive-compulsive symptoms (OCS) are associated with lower rates of quality of life and polypharmacy. No previous controlled studies have tested the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the treatment of OCS in this population. The present study examined the therapeutic effects of rTMS applied to the supplementary motor area (1 Hz, 20 min, 20 sessions) on OCS and general symptoms in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, and whether this intervention can produce changes in plasma levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Initially, there was a report of three cases with the aim of providing initial evidence of efficacy. Two patients showed a reduction on the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Symptoms Scale (Y-BOCS) scores, with return to baseline 4 weeks after completion of treatment. Then, a double-blind randomized controlled trial was conducted. Active and sham rTMS were delivered to 12 patients (6 on each group). Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) scores, as well as BDNF levels, were assessed before, after, and 4 weeks after treatment. rTMS did not significantly change the outcomes after treatment and on the follow-up (Y-BOCS: Wald's  $X^2=3.172$ ;  $p=0.205$ ; BPRS:  $X^2=1.629$ ;  $p=0.443$ ; BDNF:  $X^2=2.930$ ;  $p=0.231$ ). There seemed to be a trend towards improvement of BPRS scores 4 weeks after rTMS treatment comparing with sham (Cohen's  $d=0.875$ , with 32.9% statistical power). No side effects were reported. Future studies with larger sample sizes are needed.

**Keywords:** Transcranial Magnetic Stimulation. Schizophrenia. Obsessive Behavior. Neuromodulation.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AMS:** Área Motora Suplementar

**BDNF:** *Brain-derived neurotrophic factor* – Fator neurotrófico derivado do cérebro

**BPRS:** *Brief Psychiatric Rating Scale* - Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica

**COF:** Córtex órbito-frontal

**EMTr:** Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva

**ISRS:** Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina

**PI:** Peso da incapacidade

**SCID-IV-TR:** *Structured Clinical Interview DSM-IV*

**SOC:** Sintomas Obsessivo-Compulsivos

**TOC:** Transtorno Obsessivo-Compulsivo

**YLD:** Years lived with disability – Anos vividos com incapacidade

**Y-BOCS:** *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* - Escala de Sintomas Obsessivo-Compulsivos de Yale-Brown

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
2.1.	O PESO DA ESQUIZOFRENIA.....	10
2.2.	SINTOMAS OBSESSIVO-COMPULSIVOS NA ESQUIZOFRENIA.....	12
<b>2.2.1.</b>	<b>Epidemiologia.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2.2.</b>	<b>Fisiopatologia.....</b>	<b>13</b>
2.2.2.1.	Sintomas induzidos por antipsicóticos de segunda geração.....	14
2.2.2.2.	Genética.....	15
<b>2.2.3.</b>	<b>Tratamento.....</b>	<b>15</b>
2.3.	ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA.....	16
2.4.	EMTr NO TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO.....	18
2.5.	ÁREA MOTORA SUPLEMENTAR.....	18
2.6.	FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO.....	19
<b>3.</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>22</b>
4.1.	OBJETIVO GERAL.....	22
4.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
<b>5.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....</b>	<b>23</b>
<b>6.</b>	<b>ARTIGOS.....</b>	<b>24</b>
6.1.	ARTIGO 1.....	24
<b>6.1.1.</b>	<b>Carta de aceite.....</b>	<b>24</b>
<b>6.1.2.</b>	<b>Manuscrito.....</b>	<b>25</b>
6.2.	ARTIGO 2.....	29
<b>6.2.1.</b>	<b>Carta de aceite.....</b>	<b>29</b>
<b>6.2.2.</b>	<b>Manuscrito.....</b>	<b>31</b>
<b>7.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>49</b>
<b>8.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>50</b>
<b>9.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>62</b>
	ANEXO A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	62
	ANEXO B: CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	64
	ANEXO C: RESUMO - REVISTA BIOLOGICAL PSYCHIATRY.....	65



## 1. APRESENTAÇÃO

A esquizofrenia é uma doença debilitante que afeta aproximadamente 1% da população. Destes, aproximadamente 30% desenvolvem sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) associados. Muitos fármacos estão disponíveis para o tratamento da esquizofrenia e SOC, mas o uso concomitante de inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) com antipsicóticos está associada a uma taxa mais elevada de efeitos secundários e interações medicamentosas, e deve ser utilizada com precaução. Além disso, nas últimas décadas se observou que o uso de antipsicóticos de segunda geração, especialmente a Clozapina, tem sido associado ao surgimento ou piora de SOC. Uma série de linhas de pesquisa sugere que regiões responsáveis pelo controle inibitório de pensamentos ou atos indesejáveis, como a Área Motora Suplementar (AMS), podem estar disfuncionais em pacientes que apresentam SOC. Portanto, tratamentos que visem modular a atividade dessa área podem ter valor considerável na terapêutica de SOC em pacientes com esquizofrenia.

A Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) é uma técnica não-invasiva e não-convulsiva para alterar a função cerebral. Envolve a aplicação de um pequeno campo magnético através de uma bobina sobre o escalpo na região cerebral desejada. A EMTr tem se mostrada segura em vários estudos experimentais e clínicos e os potenciais benefícios terapêuticos têm sido demonstrados em depressão, alucinações auditivas refratárias, distúrbios da dor, zumbido e déficit motor pós acidente vascular cerebral.

Recentemente, a EMTr tem sido estudada para o tratamento de pacientes com Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC). Berlim, em 2013, publicou uma metanálise que mostrou melhora significativa dos pacientes que receberam uma estimulação de 1Hz em AMS, inclusive com maior efeito comparando à estimulação de outras áreas também estudadas, como o córtex órbito-frontal.

O fator neurotrófico derivado de cérebro (BDNF) é uma proteína que vem sendo bastante estudada e está relacionada a proteção neuronal e estadiamento em transtornos psiquiátricos graves. Há diversos estudos mostrando a sua variação em pacientes com transtornos mentais comparados a indivíduos saudáveis, assim como pesquisas que mostram aumento de seus níveis após o tratamento adequado de tais

transtornos. Não encontramos, contudo, nenhum estudo que pesquisou variação de BDNF relacionada a EMTr para TOC.

Hipotetizando que há similaridade entre a fisiopatologia dos SOC em pacientes com esquizofrenia em relação ao TOC, este trabalho visou avaliar os efeitos da EMTr de baixa frequência na AMS em pacientes esquizofrenia e TOC. Este trabalho gerou duas publicações: uma carta ao editor na Revista Brasileira de Psiquiatria com o relato de três casos, que mostrou redução de sintomatologia obsessiva em dois deles; e um artigo na revista *Psychiatry Research*, um ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo, que mostrou uma tendência de melhora de sintomatologia geral dos pacientes que fizeram EMT em relação ao placebo. Além dos artigos acima, resultados parciais foram publicados em material suplementar da revista *Biological Psychiatry*, por ter sido apresentado em formato de pôster durante o 69th Annual Scientific Convention & Program da Society of Biological Psychiatry, em 2014 (vide anexos).

## 2. INTRODUÇÃO

### 2.1 O IMPACTO DA ESQUIZOFRENIA

De acordo com o Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa<sup>1</sup>, a esquizofrenia:

[...] designa um conjunto de psicoses endógenas cujos sintomas fundamentais apontam a existência de uma dissociação da ação e do pensamento, expressa em uma sintomatologia variada, como delírios persecutórios, alucinações, esp. auditivas, labilidade afetiva etc.

Esta descrição é bastante fiel à clínica, pois evidencia a heterogeneidade desse transtorno mental grave, que atinge um pouco menos de 1% da população mundial, que se inicia na maioria dos casos entre a segunda e a terceira década de vida, e que apresenta uma razão de mortalidade padronizada de 2,6. Suicídio e doenças cardiovasculares são as maiores razões pelas quais esses indivíduos vivem menos<sup>2</sup>.

Além disso, trata-se de uma doença que se transforma em um grande fardo para os pacientes e seus cuidadores, dado o grande impacto no funcionamento interpessoal e na capacidade laboral dos que sofrem da moléstia<sup>3-5</sup>. No estudo da Carga Global de Doenças de 2013, a esquizofrenia (episódio agudo) lidera o ranking entre todas as patologias estudadas em relação ao Peso da Incapacidade (PI – vide Tabela 1)<sup>3</sup>. O PI é um fator de que reflete a gravidade de uma enfermidade em uma escala de 0 (saúde perfeita) a 1 (equivalente à morte). Os anos vividos com incapacidade (do inglês, *Years Lived with Disability* - YLD) são calculados pela multiplicação dos casos incidentes pela duração e PI para a condição<sup>6</sup>.

**Tabela 1 – Os dez maiores Pesos da Incapacidade em ordem decrescente, estudo da Carga Global de Doenças de 2013 (continua)**

<b>Doença</b>	<b>Peso da Incapacidade (Intervalo de Confiança)</b>
Esquizofrenia (episódio agudo)	0,778 (0,606-0,9)
Lesão medular ao nível do pescoço (não tratada)	0.732 (0.544-0.871)
Esclerose Múltipla (grave)	0.719 (0.534-0.858)
Dependência de heroína e outros opioides	0.697 (0.51-0.843)
Transtorno Depressivo Maior (episódio grave)	0.658 (0.477-0.807)
Traumatismo cranioencefálico (consequências graves a longo prazo)	0.637 (0.462-0.789)

**Tabela 1 – Os dez maiores Pesos da Incapacidade em ordem decrescente, estudo da Carga Global de Doenças de 2013 (conclusão)**

<b>Doença</b>	<b>Peso da Incapacidade (Intervalo de Confiança)</b>
Lesão medular abaixo do pescoço (não tratada)	0.623 (0.434-0.777)
Lesão medular ao nível do pescoço (tratada)	0.589 (0.415-0.748)
Esquizofrenia (residual)	0.588 (0.411-0.754)
Acidente Vascular Encefálico (sequelas crônicas graves e déficits cognitivos)	0.588 (0.411-0.744)

Fonte: Adaptado de Salomon et al.<sup>3</sup>

Vale ressaltar que o estado residual da esquizofrenia aparece em nono lugar, sendo também uma situação de saúde significativamente relevante e incapacitante<sup>3-5,7</sup>.

Além da extrema gravidade da enfermidade, os custos diretos e indiretos relacionados a ela saltam aos olhos. Um estudo recentemente publicado estimou o impacto econômico da esquizofrenia nos Estados Unidos em 155,7 bilhões de dólares no ano de 2013, sendo os principais componentes desse custo o desemprego, a perda de produtividade devido à prestação de cuidados e custos diretos de saúde<sup>8</sup>.

Outro grande desafio relacionado à esquizofrenia é o tratamento. Apesar de os antipsicóticos serem eficazes para os sintomas, cerca de 30% dos indivíduos são resistentes ao tratamento (apresentam sintomas moderados a severos mesmo após usar doses adequadas de dois neurolépticos por 2-8 semanas)<sup>9-12</sup>. O tratamento de primeira linha para esquizofrenia refratária é o uso de Clozapina, porém, apesar de sua eficácia superior aos outros antipsicóticos, em torno de 50% dos pacientes não respondem a esse fármaco<sup>9-15</sup>.

Devido à refratariedade ao tratamento ou sintomas residuais importantes, é comum a prescrição de múltiplos fármacos nesses pacientes, o que eleva o risco de efeitos indesejados, custos de saúde desnecessários e baixa adesão ao tratamento<sup>11-13,16,17</sup>.

## 2.2 SINTOMAS OBSESSIVO-COMPULSIVOS EM ESQUIZOFRENIA

Em 1911, Bleuler já descrevia a coocorrência de SOC em pacientes com esquizofrenia, principalmente quando esta se encontrava em estágio prodrômico<sup>18</sup>. No entanto, este fenômeno começou a ser estudado de maneira sistemática apenas nos últimos trinta anos<sup>19</sup>.

Esse interesse da comunidade científica se explica pela observação de um aumento da significância clínica do fenômeno com o início do uso de antipsicóticos de segunda geração, particularmente a clozapina, associado à dificuldade de manejo dos mesmos<sup>19-21</sup>. Outros neurolépticos, como a olanzapina e a risperidona, também podem causar SOC, segundo alguns relatos de caso<sup>19</sup>.

Há grande controvérsia a respeito desta síndrome, inclusive alguns autores chegaram a propor que se trataria de um novo subtipo de esquizofrenia ou uma entidade clínica separada, porém essa hipótese ainda não encontrou consistência em evidências<sup>22-27</sup>.

### 2.2.1. Epidemiologia

Em metanálise publicada em 2014, Swets et al. verificou uma prevalência de sintomas obsessivo-compulsivos (qualquer obsessão ou compulsão) de 30,3% dos pacientes com esquizofrenia. Na mesma população, a prevalência calculada de pacientes que possuem diagnóstico de TOC foi de 30,3%<sup>28</sup>. Em contraste, a prevalência de TOC na população geral é consideravelmente menor, em torno de 1 a 2%<sup>29</sup>. Além disso, apenas 1,7% dos pacientes com TOC desenvolve sintomas psicóticos<sup>30</sup>.

Pacientes com esquizofrenia que sofrem de SOC comórbidos frequentemente apresentam sintomas positivos e negativos pronunciados e refratários ao tratamento usual<sup>31,32</sup>, têm déficit neurocognitivos específicos<sup>33</sup>, utilizam mais serviços de saúde<sup>34</sup> e demonstram mais sintomas depressivos e ansiosos do que pacientes com esquizofrenia sem SOC<sup>35</sup>. Esses desfechos clínicos resultam em um impacto maior da doença, pior funcionamento social e vocacional, e um prognóstico menos favorável<sup>36-40</sup>.

Em pacientes em estado de alto risco para psicose, foi detectado que aqueles que apresentam SOC tem pior funcionamento psicossocial e maiores níveis de

psicopatologia geral<sup>41</sup>. Em outro grupo de pacientes, já com diagnóstico de esquizofrenia, os SOC estiveram associados com sintomas psicóticos e depressivos mais intensos e pior qualidade de vida<sup>42</sup>.

Em um estudo prospectivo, com acompanhamento de 5 anos de pacientes que foram internados após primeiro episódio de psicose (esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme ou transtorno esquizoafetivo), foi visto que os pacientes que apresentavam TOC tem sintomas depressivos mais graves e pior qualidade de vida<sup>39</sup>.

## **2.2.2. Fisiopatologia**

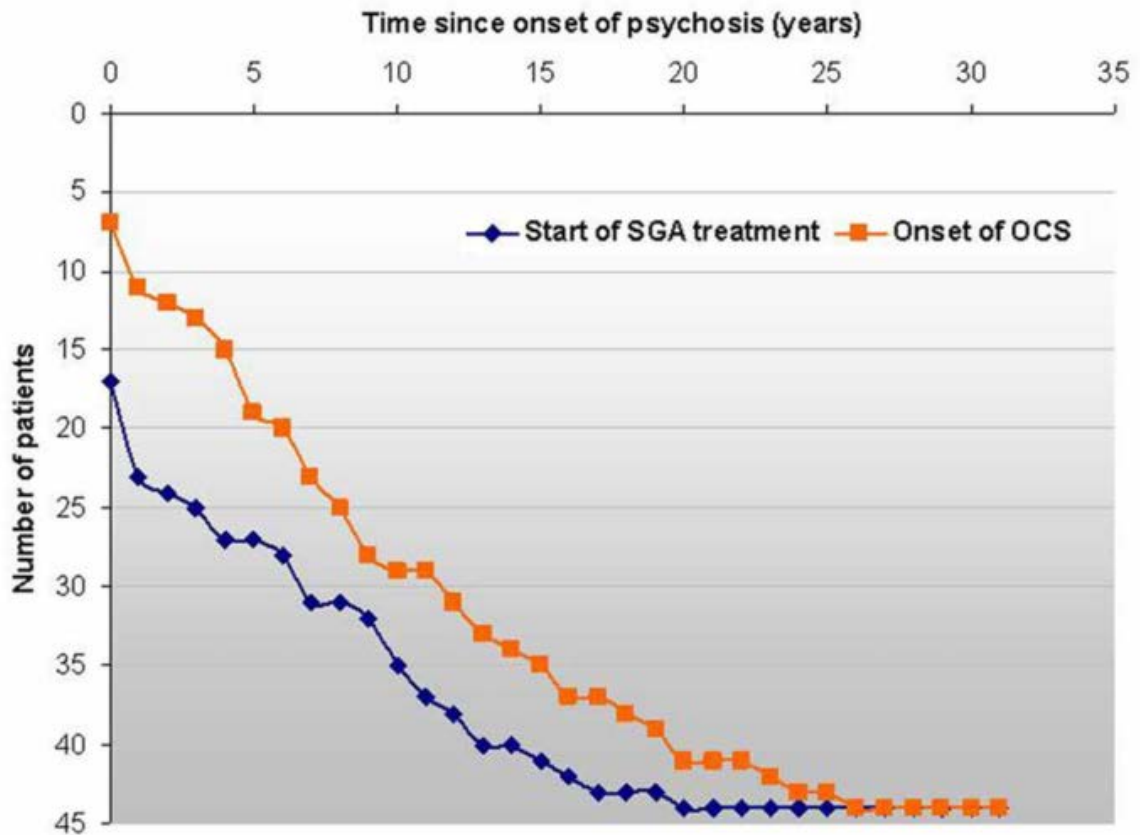
Não existe consenso acerca dos mecanismos da ocorrência de SOC em sujeitos com esquizofrenia<sup>19,40,43</sup>, porém nos últimos anos foram publicados alguns trabalhos que tentam clarear esse assunto. Segue uma breve revisão dos achados.

### **2.2.2.1. Sintomas induzidos por antipsicóticos de segunda geração**

Como já evidenciado anteriormente neste trabalho, houve um aumento da observação dos SOC após a introdução dos antipsicóticos de segunda geração, especialmente a clozapina<sup>40</sup>. Em um estudo retrospectivo com 121 pacientes com esquizofrenia, o aparecimento ou aumento de obsessões foi encontrado em 20,6% dos pacientes tratados com clozapina em comparação com apenas 1,3% dos pacientes que tomam outros antipsicóticos<sup>21</sup>. A clozapina é a medicação com o maior número de relatos de caso, conforme revisão de Hadi et al<sup>19</sup>. Com o passar do tempo, se observou que os SOC também ocorriam, em menor frequência, com o uso de drogas com maior efeito antiserotonérgico, como a risperidona e a olanzapina. Outros fármacos, como a amisulprida e o aripiprazol, que não possuem afinidade com receptor de serotonina, tem pouca ou nenhuma relação com SOC, o que levantou a hipótese de um possível envolvimento do antagonismo serotoninérgico dos antipsicóticos na gênese do fenômeno<sup>19-21,43-47</sup>.

Outro achado importante é a relação direta entre os níveis plasmáticos de clozapina com a gravidade de SOC, evidenciada por alguns trabalhos<sup>48-50</sup>, aliada ao alívio sintomático após redução de dose de clozapina ao menor patamar possível (associada a potencialização com outro fármaco)<sup>51-53</sup>.

Outra evidência da relação entre os SOC e o uso de antipsicóticos é a relação temporal entre o início do uso de antipsicóticos de segunda geração e o começo da sintomatologia obsessiva-compulsiva, conforme ilustrado na Figura 1.



**Figura 1 — Relação entre tratamento com antipsicóticos de segunda geração e início dos sintomas obsessivo-compulsivos (adaptado de Schirmbeck e Zink<sup>40</sup>)**

O gráfico é referente a um estudo de 2012 que, entre outros achados, mostrou que, na maioria dos pacientes estudados, o início dos SOC se deu após o emprego de antipsicóticos de segunda geração<sup>54</sup>.

Schirmbeck et al., em um estudo com 70 pacientes com esquizofrenia, encontrou escores da Y-BOCS e suas subescalas significativamente maior no grupo que estava em uso de clozapina ou olanzapina (grupo I) em relação àqueles que vinham usando aripiprazol e amisulprida (grupo II). A dosagem de clozapina e o tempo de tratamento se correlacionaram positivamente com a gravidade dos sintomas. No mesmo estudo, o grupo I demonstrou déficits em relação ao grupo II no tocante a percepção visuoespacial, memória visual, controle inibitório, flexibilidade cognitiva, além de maiores escores de perseverança<sup>48</sup>.

Os mesmos pesquisadores publicaram em 2015 um estudo de ressonância magnética funcional comparando grupos semelhantes aos citados acima (grupo I em uso de clozapina ou olanzapina e grupo II, aripiprazol e amisulprida), com uma amostra de 40 pacientes. Foi observado que pacientes do grupo I apresentavam ativação do córtex órbito-frontal (COF) significativamente superior aos do grupo II durante teste que media controle inibitório<sup>55</sup>.

#### 2.2.2.2. Genética

Associações com o gene SLC1A1 (transportador de glutamato) têm sido consistentemente replicadas em pacientes com TOC. Baseado nesses achados, um grupo de pesquisa da Coreia do Sul investigou o risco genético de desenvolvimento de SOC secundário ao uso de antipsicóticos de segunda geração<sup>20</sup>. Um estudo caso-controle demonstrou que o haplótipo A/C/G em rs2228622-rs3780413-rs3780412 no gene SLC1A1 está associado ao desenvolvimento de SOC induzido por antipsicóticos de segunda geração (OR: 3,96; p=0,04) em pacientes com esquizofrenia<sup>20</sup>. Posteriormente, o mesmo grupo descreveu uma interação entre o polimorfismo rs2228622 no SLC1A1 com variantes do gene DLGAP3 (codifica uma proteína de arcabouço pós-sináptico de sinapses glutamatérgicas) associado a SOC induzido por antipsicóticos de segunda geração<sup>56</sup>. Além disso, foi encontrada uma interação entre o SLC1A1 e o GRIN2B (codifica uma subunidade do receptor N-metil-D-aspartato) associado ao escore da Y-BOCS em uma população chinesa<sup>57</sup>.

Uma tentativa de replicação do achado relacionando alguns genótipos do gene SLC1A1 com maior probabilidade de SOC secundários a antipsicóticos foi realizada num grupo de 103 pacientes com esquizofrenia de origem europeia. Porém, o achado não foi reproduzido<sup>54</sup>.

O possível papel de fatores genéticos na fisiopatologia dos SOC em esquizofrenia ainda carece de consenso e necessita de estudos com amostras significativamente maiores para clarificar o fenômeno<sup>40,54</sup>.

#### 2.2.3 Tratamento

O tratamento de SOC na esquizofrenia tem se mostrando um grande desafio para o clínico<sup>58,59</sup>. Algumas estratégias foram estudadas, porém não há consenso



sobre a eficácia e segurança das mesmas<sup>40,58</sup>. Em casos de SOC secundários a antipsicóticos de segunda geração, existem algumas séries de casos e estudos abertos que observaram melhora com a associação de antipsicóticos com pouco ou nenhum efeito sobre 5-HT<sub>2A</sub>, como o aripiprazol e a amisulprida, com o objetivo de reduzir a dose do fármaco causador dos sintomas para a mínima necessária<sup>40,60-63</sup>.

Outra estratégia estudada foi usar um agente antiobsessivo clássico, como a clomipramina ou algum ISRS. A maioria dos estudos foram ensaios abertos ou series de casos, a exceção de um pequeno (n=6) ensaio duplo-cego sequencial (crossover) controlado por placebo com clomipramina<sup>64</sup>. Vários apresentaram resultados positivos<sup>64-67</sup>; porém, em um deles, três (num total de dez) pacientes abandonaram o estudo por piora dos sintomas psicóticos<sup>68</sup>. Houve outros relatos que não mostraram efeitos benéficos da fluoxetina e clomipramina<sup>69,70</sup>. Os riscos dessas possíveis associações têm sido alertados por vários autores<sup>13,40,59,71</sup>.

Existem ainda estudos relatando melhora de SOC com uso de lamotrigina (um ensaio aberto com 11 pacientes e um relato de caso)<sup>72,73</sup> e ácido valproico (dois relatos de caso)<sup>74,75</sup>. No caso deste, os dois relatos a introdução do anticonvulsivante permitiu a redução da dose de clozapina, melhorando os SOC<sup>74,75</sup>. Schirmbeck e Zink, em revisão publicada em 2013, sugere que isto também seja feito quando a lamotrigina for associada<sup>40</sup>.

Em relação a terapêuticas não farmacológicas, a mais estudada foi a Terapia Cognitivo-Comportamental (terapia de exposição e prevenção de resposta), com vários relatos de casos e um ensaio aberto, boa parte dos quais revisados e analisados por Schirmbeck e Zink, que consideram que a técnica pode ser útil associada ao manejo farmacológico<sup>76-79</sup>.

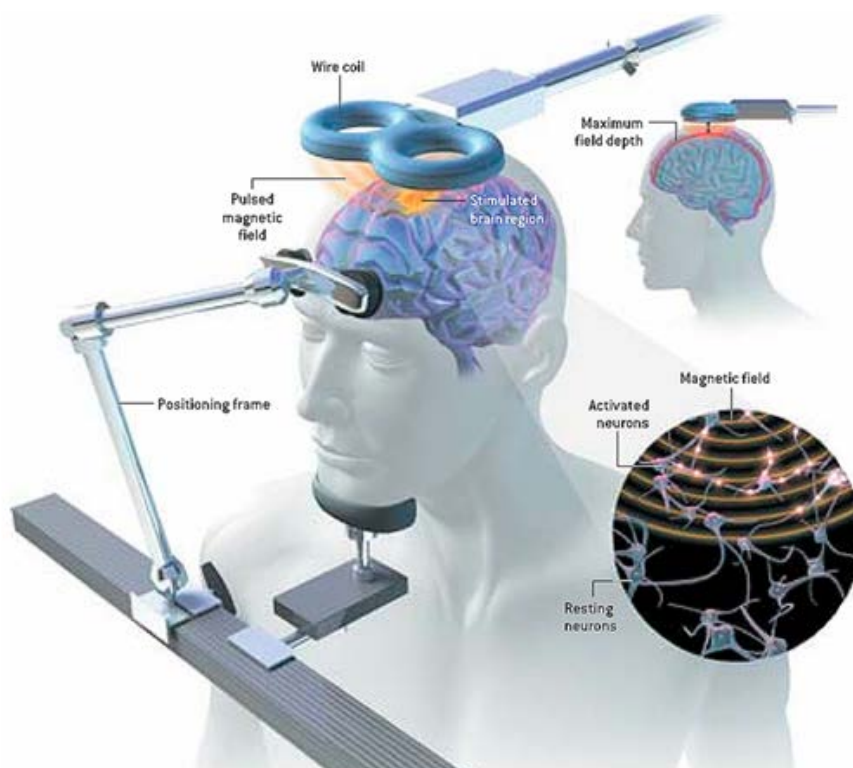
A Eletroconvulsoterapia também foi aplicada em casos refratários a terapia medicamentosa, com alguns relatos de boa resposta<sup>80-83</sup>. Há ainda um relato de um paciente com esquizofrenia que apresentava graves obsessões e deterioração dramática e constante do quadro geral e que teve boa resposta após ser submetido a cingulotomia esterotóxica<sup>84</sup>.

Ainda não existe nenhum consenso ou diretriz sobre o tratamento desses sintomas, apesar de ser uma situação clínica comum e altamente debilitante<sup>43</sup>.

### 2.3 ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA

A EMT é uma técnica neuro-estimulação e neuromodulação, com base no princípio de indução eletromagnética de um campo elétrico no cérebro (Figura 2). Este campo pode ser de magnitude e densidade suficientes para despolarizar os neurônios. Quando os impulsos são aplicados repetidamente, a EMT pode modular a excitabilidade cortical, diminuindo ou aumentando-a dependendo dos parâmetros de estimulação, mesmo para além da duração da estimulação. Isto tem consequências comportamentais e potencial terapêutico<sup>85</sup>. Trata-se de uma técnica que é considerada útil por não ser invasiva e por, se aplicada dentro dos protocolos de segurança estipulados, demonstrar-se segura e com baixo nível de efeitos adversos<sup>85-88</sup>.

A EMTr tem sido estudada em diferentes quadros neuropsiquiátricos e apresenta resultados positivos para vários deles, como depressão maior, esquizofrenia (sintomas positivos e negativos), dor crônica, sequelas de acidente vascular cerebral e tinnitus<sup>89-99</sup>.



**Figura 2 — Representação esquemática da Estimulação Magnética Transcraniana**

## 2.4 ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA NO TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

Vários ensaios clínicos foram realizados com o objetivo de investigar um possível efeito benéfico da EMTr no tratamento do TOC<sup>100-111</sup>, porém os mesmos apresentam resultados discordantes. A heterogeneidade dos protocolos utilizados em cada estudo explica a discrepância dos desfechos, conforme observado em metanálise de 2013 publicada por Berlim et al, que estudaram os ensaios controlados por placebo realizados até então e verificaram que os protocolos que miraram a área motora suplementar (AMS) e o córtex órbito-frontal (COF) obtiveram eficácia superior aos que estimularam o córtex pré-frontal dorsolateral e que as intervenções de baixa frequência ( $\leq 1\text{Hz}$ ) foram superiores em relação às de alta frequência ( $\geq 5\text{Hz}$ ) no tratamento do TOC<sup>112</sup>.

Em 2016, mais dois ensaios de EMTr de baixa frequência em ASM para tratamento do TOC foram publicados<sup>109,111</sup>. Hawken et al. publicou estudo multicêntrico duplo-cego controlado por placebo com 22 indivíduos mostrando efeito benéfico de 25 sessões de EMT sobre SMA (1Hz, 20 minutos, 110% do limiar motor) em relação ao placebo, com manutenção do efeito 6 semanas após o término do tratamento<sup>109</sup>. Pallanti et al. fez outro desenho de ensaio clínico: comparou o efeito de 15 sessões de EMTr de baixa frequência (1Hz, 20 minutos, 100%) em ASM com o da adição de antipsicóticos, tratamento usual para TOC refratário, e mostrou uma taxa de resposta de 2/3 no grupo que recebeu EMTr contra 1/4 de respondedores no grupo que recebeu o tratamento usual com neurolépticos<sup>111</sup>.

## 2.5 ÁREA MOTORA SUPLEMENTAR

Existe a hipótese de que o mau funcionamento do circuito córtico-estriato-tálamo-cortical e em particular os deficit no controle inibitório de informações irrelevantes e no controle de resposta no TOC<sup>113,114</sup> podem contribuir para a redução da capacidade dos pacientes de inibir pensamentos intrusivos, impulsos, imagens, respostas motoras repetitivas e rituais mentais. Postula-se que essa inibição deficiente possui uma assinatura neurofisiológica, associada a um nível mais elevado do que o normal de excitabilidade cortical<sup>115,116</sup>.

Consistente com estes resultados fisiológicos, dois estudos de neuroimagem sugeriram que zonas de pré-motoras, tais como a AMS, estão hiperativas no TOC, e que esta hiperatividade pode relacionar-se ao deficiente controle inibitório de comportamentos<sup>117,118</sup>. Usando ressonância magnética funcional, pacientes com TOC apresentaram pico de ativação na região ventral da AMS maior do que controles normais durante série de tarefas que avaliam o controle inibitório<sup>117,118</sup>. Um desses estudos incluiu irmãos saudáveis na avaliação e os resultados sugerem que o controle inibitório prejudicado é possivelmente um endofenótipo do TOC e que a AMS é a área cerebral correlata a este fenômeno<sup>118</sup>.

Os dois trabalhos acima interpretam a hiperatividade na AMS no TOC como um mecanismo compensatório por conta de um processamento neural deficiente naquela área<sup>117,118</sup>. Mantovani, por sua vez, levantou a hipótese de que a hiperatividade na região poderia ser um fenômeno primário e que a EMTr, com sua capacidade de alterar a sensibilidade cortical, poderia testar essa hipótese<sup>104</sup>. No primeiro ensaio clínico controlado duplo-cego com EMTr em ASM para tratamento de TOC refratário, foi aplicado um estímulo inibitório na região e foi observado uma redução significativa dos sintomas nos pacientes que receberam EMTr em relação ao placebo (Y-BOCS auto-aplicada)<sup>104</sup>. O achado sugere que a hipótese de Mantovani seja verdadeira, uma vez que foi observada uma relação entre a redução da excitabilidade cortical com a redução nos escores da Y-BOCS auto-aplicada nos pacientes que receberam EMT, achado que foi relatado posteriormente<sup>119</sup>.

## 2.6 FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO

O fator neurotrófico derivado do cérebro (*Brain-derived neurotrophic factor* - BDNF) é um polipeptídeo membro da família das neurotrofinas presente em grandes concentrações no cérebro e na periferia<sup>120</sup>. Vários dos seus efeitos no sistema nervoso central são conhecidos, tais como crescimento, diferenciação, sobrevivência e reparo neuronal<sup>120-122</sup>. O BDNF também está envolvido com a plasticidade dos sistemas dopaminérgico, serotoninérgicos, colinérgico e glutamatérgico<sup>123,124</sup>.

Existem vários estudos que mostram que os níveis de BDNF variam em pacientes com transtornos psiquiátricos comparado com indivíduos saudáveis e que eles tendem a se normalizar com o tratamento adequado<sup>121,125-127</sup>. Em um estudo em pacientes deprimidos refratários foi evidenciado um aumento dos níveis de

BDNF após curso terapêutico com EMTr, sugerindo uma otimização do tratamento farmacológico com a adição da técnica à terapêutica usual<sup>128</sup>.

Em nossa revisão da literatura, não encontramos nenhum estudo que tenha investigado variações dos níveis de BDNF relacionados ao tratamento com EMTr no TOC ou em paciente com esquizofrenia e SOC.

### 3. JUSTIFICATIVA

Vimos que a esquizofrenia causa grande impacto nas capacidades e qualidade de vida dos pacientes e essa repercussão é ainda maior naqueles que evoluem com SOC. Esse grupo de pacientes carece de alternativas terapêuticas que aliem eficácia e segurança. A EMTr de baixa frequência em AMS tem sido estudada para tratamento do TOC refratário e tem obtido resultados promissores, inclusive com uma metanálise. É um tratamento seguro e com baixo índice de efeitos indesejados.

Diante disso, postulando que os pacientes com esquizofrenia e SOC possuem disfunção semelhante aos pacientes com TOC na AMS, realizamos dois trabalhos para avaliar os efeitos da EMTr de baixa frequência na AMS em pacientes com esquizofrenia e SOC comórbidos.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Determinar eficácia da EMTr de baixa frequência em AMS para os SOC em pacientes com esquizofrenia.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Determinar os efeitos da EMTr de baixa frequência em AMS em sintomas de psicopatologia geral.
- b) Medir níveis séricos de BDNF nestes pacientes antes e após o tratamento e verificar se há correlação com parâmetros clínicos.

## **5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Esta pesquisa foi desenvolvida com base em parâmetros éticos, de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que exige a anuência por escrito dos participantes, mediante explicação completa e pormenorizada da natureza da pesquisa e dos possíveis incômodos ou benefícios que podem ocorrer em decorrência da mesma. De tal modo, todos os participantes foram esclarecidos dos objetivos da pesquisa, participaram de maneira voluntária e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética com Seres Humanos da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCPA/UFRGS) e seu registro sob número 14-0426 (ANEXO B). O presente estudo também foi registrado no ClinicalTrials.gov sob o número de registro NCT02105064.



## 6. ARTIGOS

### 6.1. ARTIGO 1

#### 6.1.1. Carta de aceite

December 8, 2012

Dear Dr. Mendes Filho,

We have completed our review of your manuscript "rTMS as an add-on treatment for schizophrenia patients associated with obsessive-compulsive disorder: report of three cases." and are pleased to accept it for publication in Revista Brasileira de Psiquiatria.

Thank you for your contribution. We look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Dr. Leonardo Fontenelle

Editor, Revista Brasileira de Psiquiatria

[lfontenelle@gmail.com](mailto:lfontenelle@gmail.com)

### 6.1.2. Manuscrito

#### **rTMS as an add-on treatment for resistant obsessive-compulsive symptoms in patients with Schizophrenia: report of three cases.**

Vauto Alves Mendes-Filho<sup>1</sup>, Paulo Belmonte-de-Abreu<sup>1</sup>, Mariana Pedrini<sup>1</sup>, Carolina Tosetto Cachoeira<sup>2</sup>, Maria Inês Rodrigues Lobato<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

Dear Editor,

Obsessive-compulsive symptoms (OCS) occur in approximately 30% of patients with schizophrenia (SZ), probably reflecting reduced basal ganglia and prefrontal cortex connectivity and are associated with poorer prognosis<sup>1</sup>. There is little systematic evidence of treatment effect on OCS SZ, mostly derived from case reports and open-label uncontrolled studies. Among new treatments, rTMS (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation) is a method of noninvasive electromagnetic neurostimulation that has demonstrated effect over verbal hallucinations and depressive symptoms<sup>2,3</sup>, with contradictory effects in OCD<sup>2,4</sup>, depending on stimulation parameters (frequency, place, total dose), with some evidence in compulsions with Mantovani's protocol (1 Hz over SMA)<sup>5</sup>, whilst DLPFC (dorsolateral prefrontal cortex) failed to reveal consistent effect even in low or high frequency, and Right or Left Hemisphere.

We report three cases of comorbid SZ or Schizoaffective Disorder (SZA) and OCS under stable dose of neuroleptics receiving additional rTMS with Mantovani Protocol (1 Hz, SMA, 100% MT, 20 minutes, 20 sessions in four weeks) that displayed reduction of OCS after rTMS treatment. The protocol received approval by Ethics

Comitê de HCPA (Hospital de Clínicas de Porto Alegre - GPPG 10-0426), and patients and relatives were received and provided informed consent for the experiment.

All cases had treatment-resistant SZ (N=2) or SZA (N=1) with at least three months under stable dose of Clozapine. Diagnosis was based on DSM-IV-TR criteria by the same trained Psychiatrist (VMF) checked by a Senior Psychiatrist (MIRL), and psychopathology was measured by the 18-item Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), and the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS). The three cases are illustrated in Table 1. All subjects displayed improvement on BPRS and OCD symptoms after the add-on rTMS treatment, but with subsequent relapse after 4 weeks (Table 1).

As far as we are aware, this is the first report of the effects of add-on rTMS for TR OCS in Refractory SZ. These three cases provide initial evidence for the use of Mantovani Protocol (SMA) in this group of patients, in addition to previous effects of rTMS for auditory hallucinations<sup>2,3</sup>.

This report must be viewed as initial evidence requiring further study with larger number of cases and with double-blind sham control group. The number (n=3) precluded statistical testing and displayed relatively large age, gender and diagnosis heterogeneity. Anyway, despite previous limitations that preclude further generalization, patient diagnosis and psychopathology were consistently assessed, and cases had no significant variations on drug dose and psychosocial environment over the observational period, thus reinforcing the need for additional studies with

larger sample size, less variability of age, gender and diagnosis, larger follow-up and with additional tools (fMRI- PET) to elucidate efficacy, duration and underlying mechanisms of action of rTMS treatment<sup>5</sup> in comorbid SZ-SZA-OCS.

## References

1. Docherty AR, Coleman MJ, Tu X, Deutsch CK, Mendell NR, Levy DL. Comparison of putative intermediate phenotypes in schizophrenia patients with and without obsessive-compulsive disorder: Examining evidence for the schizo-obsessive subtype. *Schizophr Res*. 2012 Jul 14.
2. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*. 2010 Jul;71(7):873-84.
3. Stanford AD, Corcoran C, Bulow P, Bellovin-Weiss S, Malaspina D, Lisanby SH. High-frequency prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for the negative symptoms of schizophrenia: a case series. *J ECT*. 2011 Mar;27(1):11-7.
4. Blom RM, Figee M, Vulink N, Denys D. Update on repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: different targets. *Curr Psychiatry Rep*. 2011 Aug;13(4):289-94.

5. Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive–compulsive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2010), 13, 217–227.

**Table 1** Results obtained in the three cases

Patient	Age, y	Illness duration, y	Gender	DSM-IV diagnosis	Medication used	Y-BOCS			BPRS		
						T1	T2	T3	T1	T2	T3
1	42	25	F	SZ	Clozapine 400 mg Citalopram 40 mg	33	24	29	15	10	11
2	27	9	M	SZA	Clozapine 600 mg Valproate 2000 mg	17	11	21	4	2	3
3	30	15	M	SZ	Clozapine 600 mg Valproate 1500 mg Amitriptyline 125 mg	24	23	24	32	11	26

BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; SZ = schizophrenia; SZA = schizoaffective disorder; y = years; m = male; f = female; T1 = baseline; T2 = after 20 repetitive transcranial magnetic stimulation sessions; T3 = 4 weeks after treatment cessation; Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

## 6.2 ARTIGO 2

### 6.2.1 Carta de aceite

(22/05/2016)

Title: Effects of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over supplementary motor area in patients with schizophrenia with obsessive-compulsive-symptoms: a pilot study

Manuscript Number: PSY\_2016\_76

Dear Mr. Mendes-Filho,

Thank you for submitting your revised ms to Psychiatry Research. The changes you have made are useful to the reader and help to address reviewer concerns.

I am very pleased to inform you that your paper has been accepted for publication. My comments and those received from the reviewer(s), if available, are appended to the end of this letter.

What happens next?

Now that your paper has been accepted for publication, it will be forwarded to production. Once your author proof is ready, we will ask you to review it and provide comments (if applicable). Please return any feedback promptly to ensure publication of your paper remains on schedule.

Thank you for choosing to submit your work to this journal. We hope you consider us again for future submissions.

Kind regards,

Prof Buchsbaum

Editor-in-Chief

## Psychiatry Research

### Editor and reviewer comments

#### -Reviewer #1


- Authors successfully addressed all my concerns. The current version of the manuscript is much better now.

#### -Reviewer #2

- The authors have addressed all my comments. Thank you.

#### -Reviewer #3

- The corrections and modifications made are in line with the previous comments. Congratulations for the work made.

For further assistance, please visit our Customer Support site, where you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE  via interactive tutorials. You can also talk to our customer support team by phone 24 hours a day from Monday-Friday and 24/7 by live chat and email.

Copyright © 2016 Elsevier B.V. | Privacy Policy

Elsevier B.V., Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands, Reg. No. 33156677.



## 6.2.2 Manuscrito

### **Effects of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over supplementary motor area in patients with schizophrenia with obsessive-compulsive-symptoms: a pilot study**

Vauto Alves Mendes-Filho<sup>a\*</sup>, Danilo Rocha de Jesus<sup>b</sup>, Paulo Belmonte-de-Abreu<sup>a</sup>, Carolina Tosetto Cachoeira<sup>a</sup>, Maria Inês Rodrigues Lobato<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (UFRGS), Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>b</sup> Centre for Addiction and Mental Health, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada  
Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

\* **Corresponding author:** Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Santa Cecília, Porto Alegre – RS – Brazil, 90035-903, e-mail: vautomf@gmail.com

## Abstract

In patients with schizophrenia, obsessive-compulsive symptoms (OCS) are associated with lower rates of quality of life and polypharmacy. No previous controlled studies have tested the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the treatment of OCS in this population. The present study examined the therapeutic effects of rTMS applied to the supplementary motor area (1 Hz, 20 min, 20 sessions) on OCS and general symptoms in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, and whether this intervention can produce changes in plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF). A double-blind randomized controlled trial was conducted. Active and sham rTMS were delivered to 12 patients (6 on each group). Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) scores, as well as BDNF levels, were assessed before, after, and 4 weeks after treatment. rTMS did not significantly change the outcomes after treatment and on the follow-up (Y-BOCS: Wald's  $X^2=3.172$ ;  $p=0.205$ ; BPRS:  $X^2=1.629$ ;  $p=0.443$ ; BDNF:  $X^2=2.930$ ;  $p=0.231$ ). There seemed to be a trend towards improvement of BPRS scores 4 weeks after rTMS treatment comparing with sham (Cohen's  $d=0.875$ , with 32.9% statistical power). No side effects were reported. Future studies with larger sample sizes are needed.

**Keywords:** Transcranial Magnetic Stimulation; Schizophrenia; Obsessive-Compulsive Symptoms; Supplementary Motor Area; Neuromodulation

## 1) Introduction

Schizophrenia is a debilitating disorder that affects approximately 1% of the population worldwide (Stilo and Murray, 2010). Of these patients, approximately 10-30% develop associated obsessive-compulsive symptoms (Hadi et al., 2012). Many drugs are available for the treatment of schizophrenia and obsessive-compulsive symptoms, but the concomitant use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) with antipsychotics is associated with a higher rate of side effects and drug interactions, and should be used with caution (Buchanan et al., 2010; Hadi et al., 2012). Moreover, in recent decades, it has been observed that the use of second-generation antipsychotics, particularly clozapine, has been associated with the emergence or worsening of obsessive-compulsive symptoms (Mukhopadhaya et al., 2009; Schirmbeck and Zink, 2012; van den Heuvel et al., 2005). Research has progressively increased our understanding of the brain mechanisms underlying the various symptoms of schizophrenia and obsessive-compulsive disorder, and evidence suggests that the regions involved in the inhibitory control of undesirable thoughts or acts, such as the supplementary motor area (SMA), may be dysfunctional in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) (Hadi et al., 2012; Mantovani et al., 2010). Therefore, treatments aimed at modulating the activity of this area may be useful in the treatment of obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia.

Several studies have shown that cortical inhibition and excitability is altered in a number of neurological and psychiatric disorders (Barr et al., 2008; Daskalakis et al., 2007; de Jesus et al., 2011; P B Fitzgerald et al., 2002; Paul B. Fitzgerald et al., 2002; George et al., 2003; Mantovani et al., 2006; Richter et al., 2012; Rosa et al., 2007; Wassermann and Lisanby, 2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a noninvasive technique that can modulate cortical inhibition and excitability (de Jesus et al., 2014). It involves the application of a small magnetic fields to the desired brain region through a coil placed on the scalp (Mantovani et al., 2010). The proposed mechanism underlying the effects of rTMS is the induction of local increases or decreases in cortical excitability or inhibition. Different parameters of stimulation can produce different effects (Mantovani et al., 2010). rTMS has been found to be safe in several experimental and clinical studies, and therapeutic effects have been demonstrated mainly for major depressive disorder, but also for OCD, positive and negative symptoms in schizophrenia, pain disorders, tinnitus, and motor deficits after stroke (Avenanti et al., 2012; Berlim et al., 2013; Bressan et al., 1998; Downar and Daskalakis,

2013; Freitas et al., 2009; Lefaucheur et al., 2014; Leung et al., 2009; Müller et al., 2013; Sampson et al., 2006; Shi et al., 2014; Slotema et al., 2010; Triggs et al., 2010).

Recently, rTMS has been studied for the treatment of patients with OCD (Alonso et al., 2001; Berlim et al., 2013; Gomes et al., 2012; Kang et al., 2009; Mansur et al., 2011; Mantovani et al., 2010; Prasko et al., 2006; Ruffini et al., 2009; Sachdev et al., 2007; Sarkhel et al., 2010). Berlim et al. (2013) published a meta-analysis indicating that low-frequency rTMS aiming the SMA is promising for treating OCD-related symptoms. High-frequency rTMS applied over the dorsolateral prefrontal cortex did not appear to be more effective than sham rTMS for those symptoms (Berlim et al., 2013).

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a protein that has been thoroughly investigated and is associated with neuronal protection and staging in severe psychiatric disorders (Asevedo et al., 2013; Berk et al., 2011; Fernandes et al., 2011). Several studies have shown that BDNF levels vary in patients with psychiatric disorders compared to healthy individuals, and levels increase after appropriate treatment (Brietzke et al., 2009; Cunha et al., 2006; Fernandes et al., 2011; Ricken et al., 2013). To the best of our knowledge, no previous study has investigated the increase in BDNF levels associated with rTMS in OCD.

Assuming that the pathophysiology of obsessive-compulsive symptoms in both patients with OCD and patients with schizophrenia is similar, we conducted a double-blind, sham-controlled clinical trial in which low-frequency and sham rTMS was applied to the SMA in patients with schizophrenia with obsessive-compulsive symptoms. Furthermore, BDNF levels were measured for possible correlation with the clinical outcome.

## **2) Methods**

### **2.1) Subjects**

Twelve patients with schizophrenia or schizoaffective disorder between 18 and 65 years of age were enrolled. The diagnoses were confirmed using the *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR* (SCID-I). Inclusion criteria included the presence of persistent obsessive-compulsive symptoms, with a Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) score of at least 16, corresponding to a moderate symptomatology (Goodman et al., 1989a, 1989b). Exclusion criteria included a diagnosis of dementia, substance abuse, suicide risk, pregnancy,

prior history of seizures, neurosurgery or head trauma, use of cardiac pacemaker or intracranial metallic clip, neurological disease, significant unstable medical condition, estimated  $IQ \leq 80$ , current alcohol or drug abuse, or inability to provide informed consent. Women in fertile age must have been using an appropriate contraceptive method. A total of 12 patients were enrolled. All patients were naïve to rTMS treatments. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A signed, informed consent was obtained from every patient. This trial was submitted to ClinicalTrials.gov under the identifier NCT02105064.

## 2.2) rTMS protocol

Patients were randomly allocated to either rTMS or sham groups. Subjects were randomized through the website random.org, which offers a reliable and practical platform for the random allocation of individuals.

Study participants, clinical raters, and all personnel responsible for the clinical care of the patients were blind to the allocated condition and allocation parameters. A Neurosoft Neuro-MS (Neurosoft Ltd, Russia) with an angulated figure-of-eight coil was utilized in the rTMS sessions. 1 Hz rTMS was administered at an intensity of 100% of the motor threshold (MT), which was ascertained prior to the first session of each week. MT was based on visualization of trace movements in 5/10 tries when stimulating the primary motor cortex. This method has been reported to be as sensitive as EMG-based methods of detecting MT (Pridmore et al., 1998). Active and sham stimulation were administered to the SMA site according to the International 10–20 EEG electrode position system (15% of theinion-nasion distance, anterior to the vertex on the sagittal plane). There were no pauses in the stimulation trains. Sham stimulation was performed by positioning the coil on a 90-degree angle (perpendicular to the parasagittal plane) over the SMA, also at 1Hz. This form of sham stimulation induces local sensations on the scalp similarly to the disturbances caused by the real stimulation (Praeg et al., 2005). All subjects underwent a total of 20 sessions of 20 minutes each, 5 sessions per week, for four weeks.

## 2.3) Clinical measures

Clinical assessments were conducted before the first session, immediately after the last session, and 4 weeks after the last session, and were performed by a trained psychiatrist. The

primary outcome was the changes on the Y-BOCS (version I). Furthermore, psychotic symptoms were evaluated using the 18-item anchored version of Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS-A).

#### 2.4) BDNF levels

Immediately after the clinical assessments, blood was collected from all participants by a senior nurse without anticoagulant. Within 3 hours, serum was separated by centrifugation at  $3000 \times G$  at room temperature. The supernatant was stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until the assay. BDNF serum levels were determined by sandwich-ELISA method using BDNF monoclonal antibodies (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) according to the manufacturer's instructions.

#### 2.5) Statistical Analysis

Students' *t* tests were applied to compare basal demographic, clinical and biological data between active and sham groups. The equivalences between antipsychotic dosages were calculated using the equations described by Andreasen et al. (2010). Changes in Y-BOCS and BPRS scores, as well as BDNF serum levels, were analyzed using generalized linear models and Wald chi-square tests. Cohen's *d* and statistical power were calculated for post-hoc analysis. All statistical analyses were made using IBM SPSS Statistics version 18.

### 3) Results

A total of 22 patients were screened. Eight patients declined due to difficulties in attending the hospital five times a week. Two individuals did not fulfill the inclusion criteria and were excluded. Twelve patients (10 male and 2 female), mean age of  $41.1 \pm 9.8$  years, were randomized to receive either active or sham rTMS. 11 patients were diagnosed with schizophrenia, and one was diagnosed with schizoaffective disorder. 11 patients were diagnosed with treatment resistant schizophrenia and were on clozapine. Each group had 6 allocated individuals.

Baseline demographic, clinical and biological clinical data are shown on Table 1. The active or sham groups did not differ significantly in any measurement.

On two occasions during the study, the magnetic stimulator stopped working. This occurred when two patients were participating in the study, one on each group. As a result, the last four sessions were a minute longer, because the device had to be restarted.

Clinical measures and BDNF levels at baseline, after last session and 4 weeks after active or sham rTMS are presented in Figures 1-3. In generalized linear models, no significant differences were observed in Y-BOCS scores ( $X^2=3.172$ ;  $p=0.205$ ), BPRS scores ( $X^2=1.629$ ;  $p=0.443$ ), or in serum BDNF levels ( $X^2=2.930$ ;  $p=0.231$ ) between active rTMS and sham groups.

BPRS scores tended to be visually lower in patients who received active rTMS after ( $d=0.355$ ) and 4 weeks after the end of treatment ( $d=0.875$ , with 32.9% statistical power). No major adverse effects were reported, and treatment was well tolerated by all patients.

#### **4) Discussion**

Active and sham rTMS were well tolerated in our sample, and no significant adverse events were observed in either active and sham rTMS groups. These results are consistent with the broadly satisfactory safety profile of rTMS (Jaafari et al., 2012; Slotema et al., 2010).

The male/female ratio in this study was 5:1, greater than the ratio seen in the general population of schizophrenia and OCD (1:1). This is likely due to the fact that subjects were recruited from a tertiary hospital, which mainly treats patients with severe and treatment-resistant mental illness, and there is evidence suggesting that male patients with schizophrenia have worst outcomes and perhaps higher rates of treatment resistance (Stilo and Murray, 2010).

Our findings contrast to recent evidence suggesting a therapeutic effect of low-frequency rTMS in OCD patients. There are several reasons why we may not have been able to demonstrate a therapeutic effect. First, and perhaps most importantly, we had a small sample size. In this context the absence of statistical significance does not allow us to conclude with certainty that rTMS is not effective in this population either.

The population enrolled in this study was severely ill, and it was difficult for many patients and their family members to come to sessions five times a week for four weeks. Eight individuals declined to participate for the reasons above.

Another potential explanation for our negative results may be the refractoriness of the population studied. Eleven of the 12 patients enrolled were diagnosed with treatment-resistant schizophrenia, and, therefore, may respond poorly to any new intervention.

Another potential explanation for our negative results is that nearly all patients in this study were using clozapine, and there is at least one case report linking the development of obsessive-compulsive symptoms with high serum levels of clozapine in a patient with schizophrenia. In that case, a dose reduction significantly reduced the severity of obsessive-compulsive symptoms (Gahr et al., 2014).

Another point to consider is that the pathophysiology of obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia may be different from that in OCD patients. In this study, we did not distinguish subjects with primary or secondary obsessive-compulsive symptoms due to lack of evidence that the pathophysiology is different in these two situations. However, this is a possibility that cannot be ruled out. The pathophysiology of obsessive-compulsive symptoms secondary to atypical antipsychotics may be related to the antagonism of 5-HT<sub>2A</sub> receptors, and the use of medications with no effects on these receptors, such as amisulpride, can be beneficial for these patients (Hadi et al., 2012).

This was the first randomized clinical trial using a neuromodulation intervention in patients with schizophrenia and obsessive-compulsive symptoms. Despite the results without statistical significance, a trend was observed favoring rTMS over placebo on the BPRS scores, especially 4 weeks after treatment, with a greater effect size than 0.8 and statistical power of 32.9%. This leads us to believe that with a larger sample, it could be possible to find a significant difference in this outcome.

Neuroimaging studies could shed some light on the differences in pathophysiology between patients with schizophrenia and comorbid obsessive-compulsive symptoms and those with OCD. In recent years a number of studies have investigated new stimulation targets. A recent study showed greater activation of the orbitofrontal cortex related to the use of second-generation antipsychotic drugs with effects on 5-HT<sub>2A</sub> receptors (Schirmbeck et al., 2015). rTMS targeting that region showed promising results in OCD and should be studied as a potential target in patients with schizophrenia and obsessive-compulsive symptoms (Berlim et al., 2013; Ruffini et al., 2009).



**Conflicts of interest:**

None

**Role of funding sources:**

This study was supported by grants from Research Incentive Fund – Hospital de Clínicas de Porto Alegre and the Brazilian National Counsel of Technological and Scientific Development (CNPq). These agencies had no role in the study design, in the acquisition or interpretation of the data, or in writing the report.

## References

- Alonso, P., Pujol, J., Cardoner, N., Benlloch, L., Deus, J., Menchón, J.M., Capdevila, A., Vallejo, J., 2001. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *The American journal of psychiatry*. doi:10.1176/appi.ajp.158.7.1143
- Andreasen, N.C., Pressler, M., Nopoulos, P., Miller, D., Ho, B.C., 2010. Antipsychotic Dose Equivalents and Dose-Years: A Standardized Method for Comparing Exposure to Different Drugs. *Biol. Psychiatry* 67, 255–262. doi:10.1016/j.biopsych.2009.08.040
- Asevedo, E., Gadelha, A., Noto, C., Mansur, R.B., Zugman, A., Belangero, S.I.N., Berberian, A.A., Scarpato, B.S., Leclerc, E., Teixeira, A.L., Gama, C.S., Bressan, R.A., Brietzke, E., 2013. Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 47, 1376–82. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.05.032
- Avenanti, A., Coccia, M., Ladavas, E., Provinciali, L., Ceravolo, M.G., 2012. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology* 78, 256–64. doi:10.1212/WNL.0b013e3182436558
- Barr, M.S., Fitzgerald, P.B., Farzan, F., George, T.P., Daskalakis, Z.J., 2008. Transcranial magnetic stimulation to understand the pathophysiology and treatment of substance use disorders. *Curr. Drug Abuse Rev.* 1, 328–339.
- Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A.C., Dean, O.M., Giorlando, F., Maes, M., Yücel, M., Gama, C.S., Dodd, S., Dean, B., Magalhães, P.V.S., Amminger, P., McGorry, P., Malhi, G.S., 2011. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 804–17. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.10.001
- Berlim, M.T., Neufeld, N.H., Van den Eynde, F., 2013. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J. Psychiatr. Res.* 47, 999–1006. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.03.022
- Bressan, R.A., Chaves, A.C., Shirakawa, I., Mari, J. de J., 1998. Validity study of the Brazilian version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Schizophr. Res.* 32, 31–39.
- Brietzke, E., Stertz, L., Fernandes, B.S., Kauer-Sant’anna, M., Mascarenhas, M., Escosteguy Vargas, A., Chies, J.A., Kapczinski, F., 2009. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 116, 214–7. doi:10.1016/j.jad.2008.12.001
- Buchanan, R.W., Kreyenbuhl, J., Kelly, D.L., Noel, J.M., Boggs, D.L., Fischer, B. a, Himelhoch, S., Fang, B., Peterson, E., Aquino, P.R., Keller, W., 2010. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr. Bull.* 36, 71–93. doi:10.1093/schbul/sbp116
- Cunha, A.B.M., Frey, B.N., Andreazza, A.C., Goi, J.D., Rosa, A.R., Gonçalves, C.A., Santin, A., Kapczinski, F., 2006. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci. Lett.* 398, 215–9. doi:10.1016/j.neulet.2005.12.085
- Daskalakis, Z.J., Fitzgerald, P.B., Christensen, B.K., 2007. The role of cortical inhibition in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Brain Res. Rev.*

doi:10.1016/j.brainresrev.2007.09.006

- de Jesus, D.R., Favalli, G.P. de S., Hoppenbrouwers, S.S., Barr, M.S., Chen, R., Fitzgerald, P.B., Daskalakis, Z.J., 2014. Determining optimal rTMS parameters through changes in cortical inhibition. *Clin. Neurophysiol.* 125, 755–762. doi:10.1016/j.clinph.2013.09.011
- de Jesus, D.R., Gil, A., Barbosa, L., Lobato, M.I., Magalhães, P.V.D.S., Favalli, G.P.D.S., Marcolin, M.A., Daskalakis, Z.J., Belmonte-de-Abreu, P.D.S., 2011. A pilot double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with refractory schizophrenia treated with clozapine. *Psychiatry Res.* 188, 203–7. doi:10.1016/j.psychres.2010.11.022
- Downar, J., Daskalakis, Z.J., 2013. New targets for rTMS in depression: A review of convergent evidence. *Brain Stimul.* 6, 231–240. doi:10.1016/j.brs.2012.08.006
- Fernandes, B.S., Gama, C.S., Ceresér, K.M., Yatham, L.N., Fries, G.R., Colpo, G., de Lucena, D., Kunz, M., Gomes, F.A., Kapczinski, F., 2011. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J. Psychiatr. Res.* 45, 995–1004. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.03.002
- Fitzgerald, P.B., Brown, T.L., Daskalakis, Z.J., 2002. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. *Acta Psychiatr. Scand.* 105, 324–340. doi:10.1034/j.1600-0447.2002.1r179.x
- Fitzgerald, P.B., Brown, T.L., Daskalakis, Z.J., Chen, R., Kulkarni, J., 2002. Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin. Neurophysiol.* 113, 1136–1141. doi:10.1016/S1388-2457(02)00145-1
- Freitas, C., Fregni, F., Pascual-Leone, A., 2009. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 108, 11–24. doi:10.1016/j.schres.2008.11.027
- Gahr, M., Rehbaum, K., Connemann, B.J., 2014. Clozapine-associated development of second-onset obsessive compulsive symptoms in schizophrenia: Impact of clozapine serum levels and fluvoxamine add-on. *Pharmacopsychiatry* 47, 118–120. doi:10.1055/s-0034-1374611
- George, M.S., Nahas, Z., Lisanby, S.H., Schlaepfer, T., Kozel, F.A., Greenberg, B.D., 2003. Transcranial magnetic stimulation. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 14, 283–+.
- Gomes, P. V., Brasil-Neto, J.P., Allam, N., Rodrigues de Souza, E., 2012. A randomized, double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder with three-month follow-up. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 24, 437–443. doi:10.1176/appi.neuropsych.11100242
- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G.R., Charney, D.S., 1989a. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch. Gen. Psychiatry* 46, 1012–6. doi:10.1001/archpsyc.1989.01810110054008
- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Fleischmann, R.L., Hill, C.L., Heninger, G.R., Charney, D.S., 1989b. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry.* doi:10.1001/archpsyc.1989.01810110048007
- Hadi, E., Greenberg, Y., Sirota, P., 2012. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: prevalence, clinical features and treatment. A literature review. *World J. Biol. Psychiatry* 13, 2–13. doi:10.3109/15622975.2011.559271

- Jaafari, N., Rachid, F., Rotge, J.-Y., Polosan, M., El-Hage, W., Belin, D., Vibert, N., Pelissolo, A., 2012. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a review. *World J. Biol. Psychiatry* 13, 164–77. doi:10.3109/15622975.2011.575177
- Kang, J.I., Kim, C.-H., Namkoong, K., Lee, C., Kim, S.J., 2009. A randomized controlled study of sequentially applied repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry*.
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S.S., Baeken, C., Benninger, D.H., Cantello, R.M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S.R., Hummel, F.C., Jääskeläinen, S.K., Kimiskidis, V.K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., Oliviero, A., Padberg, F., Poulet, E., Rossi, S., Rossini, P.M., Rothwell, J.C., Schönfeldt-Lecuona, C., Siebner, H.R., Slotema, C.W., Stagg, C.J., Valls-Sole, J., Ziemann, U., Paulus, W., Garcia-Larrea, L., 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* doi:10.1016/j.clinph.2014.05.021
- Leung, A., Donohue, M., Xu, R., Lee, R., Lefaucheur, J.P., Khedr, E.M., Saitoh, Y., André-Obadia, N., Rollnik, J., Wallace, M., Chen, R., 2009. rTMS for Suppressing Neuropathic Pain: A Meta-Analysis. *J. Pain* 10, 1205–1216. doi:10.1016/j.jpain.2009.03.010
- Mansur, C.G., Myczkowski, M.L., de Barros Cabral, S., Sartorelli, M.D.C.B., Bellini, B.B., Dias, A.M., Bernik, M.A., Marcolin, M.A., 2011. Placebo effect after prefrontal magnetic stimulation in the treatment of resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 14, 1389–97. doi:10.1017/S1461145711000575
- Mantovani, A., Lisanby, S.H., Pieraccini, F., Ulivelli, M., Castrogiovanni, P., Rossi, S., 2006. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 9, 95–100.
- Mantovani, A., Simpson, H.B., Fallon, B.A., Rossi, S., Lisanby, S.H., 2010. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP* 13, 217–227.
- Mukhopadhyaya, K., Krishnaiah, R., Taye, T., Nigam, a, Bailey, a J., Sivakumaran, T., Fineberg, N. a, 2009. Obsessive-compulsive disorder in UK clozapine-treated schizophrenia and schizoaffective disorder: a cause for clinical concern. *J. Psychopharmacol.* 23, 6–13. doi:10.1177/0269881108089582
- Müller, N., Lorenz, I., Langguth, B., Weisz, N., 2013. rTMS induced tinnitus relief is related to an increase in auditory cortical alpha activity. *PLoS One* 8, e55557. doi:10.1371/journal.pone.0055557
- Praeg, E., Herwig, U., Lutz, K., Jancke, L., 2005. The role of the right dorsal premotor cortex in visuomotor learning: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport* 16, 1715–1718.
- Prasko, J., Paskova, B., Zalesky, R., Novak, T., Kopecek, M., Bares, M., Horacek, J., 2006. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro Endocrinol Lett* 27, 327–332.
- Pridmore, S., Fernandes Filho, J.A., Nahas, Z., Liberatos, C., George, M.S., 1998. Motor

- threshold in transcranial magnetic stimulation: a comparison of a neurophysiological method and a visualization of movement method. *J. ECT* 14, 25–27.
- Richter, M.A., de Jesus, D.R., Hoppenbrouwers, S., Daigle, M., Deluce, J., Ravindran, L.N., Fitzgerald, P.B., Daskalakis, Z.J., 2012. Evidence for Cortical Inhibitory and Excitatory Dysfunction in Obsessive Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology*. doi:10.1038/npp.2011.300
- Ricken, R., Adli, M., Lange, C., Krusche, E., Stamm, T.J., Gaus, S., Koehler, S., Nase, S., Bschor, T., Richter, C., Steinacher, B., Heinz, A., Rapp, M.A., Borgwardt, S., Hellweg, R., Lang, U.E., 2013. Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in acute depressive patients increase during lithium augmentation of antidepressants. *J. Clin. Psychopharmacol.* 33, 806–9. doi:10.1097/JCP.0b013e3182a412b8
- Rosa, M.O., Gattaz, W.F., Rosa, M.A., Rumi, D.O., Tavares, H., Myczkowski, M., Sartorelli, M.C., Rigonatti, S.P., Elkis, H., Cabral, S.B., Teixeira, M.J., Marcolin, M.A., 2007. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *J. Clin. Psychiatry* 68, 1528–1532.
- Ruffini, C., Locatelli, M., Lucca, A., Benedetti, F., Insacco, C., Smeraldi, E., 2009. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* 11, 226–230. doi:10.4088/PCC.08m00663
- Sachdev, P.S., Loo, C.K., Mitchell, P.B., McFarquhar, T.F., Malhi, G.S., 2007. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol. Med.* 37, 1645–1649. doi:10.1017/S0033291707001092
- Sampson, S.M., Rome, J.D., Rummans, T. a., 2006. Slow-frequency rTMS reduces fibromyalgia pain. *Pain Med.* 7, 115–118. doi:10.1111/j.1526-4637.2006.00106.x
- Sarkhel, S., Sinha, V.K., Praharaj, S.K., 2010. Adjunctive high-frequency right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) was not effective in obsessive-compulsive disorder but improved secondary depression. *J. Anxiety Disord.* 24, 535–539. doi:10.1016/j.janxdis.2010.03.011
- Schirmbeck, F., Mier, D., Esslinger, C., Rausch, F., Englisch, S., Eifler, S., Meyer-lindenberg, A., Kirsch, P., Zink, M., 2015. Increased orbitofrontal cortex activation associated with “pro-obsessive” antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci.* 40, 89–99. doi:10.1503/jpn.140021
- Schirmbeck, F., Zink, M., 2012. Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a critical review. *Curr. Neuropharmacol.* 10, 88–95. doi:10.2174/157015912799362724
- Shi, C., Yu, X., Cheung, E.F.C., Shum, D.H.K., Chan, R.C.K., 2014. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 215, 505–513. doi:10.1016/j.psychres.2013.12.019
- Slotema, C.W., Blom, J.D., Hoek, H.W., Sommer, I.E.C., 2010. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J. Clin. Psychiatry* 71, 873–884. doi:10.4088/JCP.08m04872gre
- Stilo, S.A., Murray, R.M., 2010. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues Clin. Neurosci.* 12, 305–15.

- Triggs, W.J., Ricciuti, N., Ward, H.E., Cheng, J., Bowers, D., Goodman, W.K., Kluger, B.M., Nadeau, S.E., 2010. Right and left dorsolateral pre-frontal rTMS treatment of refractory depression: A randomized, sham-controlled trial. *Psychiatry Res.* 178, 467–474. doi:10.1016/j.psychres.2010.05.009
- van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., Cath, D.C., van Balkom, A.J.L.M., van Hartkamp, J., Barkhof, F., van Dyck, R., 2005. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 301–9. doi:10.1001/archpsyc.62.3.301
- Wassermann, E.M., Lisanby, S.H., 2001. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: A review. *Clin. Neurophysiol.* doi:10.1016/S1388-2457(01)00585-5

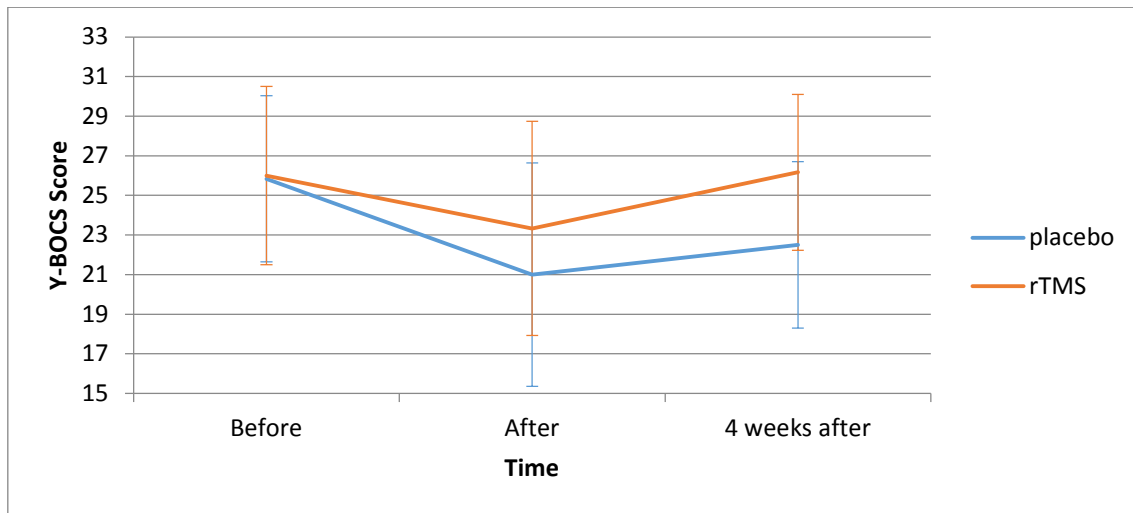
**Table 1:** Characteristics of 12 patients sample.

	Active group (n=6)	Sham group (n=6)	p (t-test)
Age <sup>a</sup>	39.8 ± 10.4	42.3 ± 10.0	0.681
Gender (F/M)	(1/5)	(1/5)	
Antipsychotic dosage, mg <sup>a,b</sup>	718 ± 216	660 ± 354	0.739
Years of disease <sup>a</sup>	22.7 ± 10.3	24.5 ± 8.0	0.737
Y-BOCS <sup>a</sup>	26,0 ± 6.2	25.8 ± 5.7	0.962
BPRS <sup>a</sup>	22.5 ± 17.4	25.8 ± 12.6	0.712
BDNF <sup>a</sup>	27.7 ± 5.7	28.8 ± 3.9	0.696

<sup>a</sup> Data reported as mean ± standard deviation

<sup>b</sup> Data reported as Chlorpromazine equivalent doses

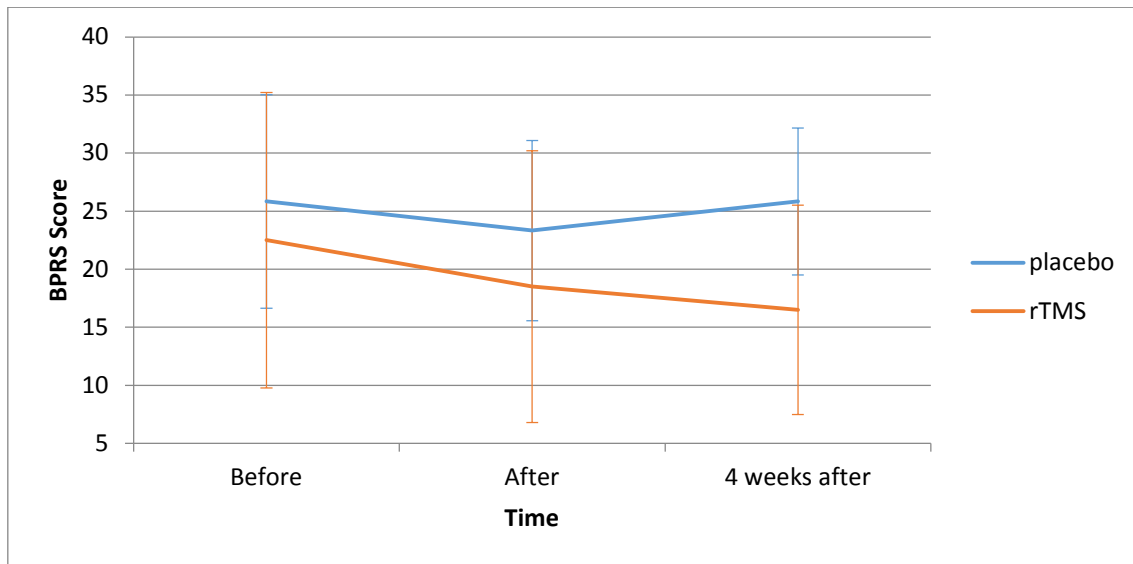
**Figure 1:** Changes in Y-BOCS scores before rTMS, immediately after 4 weeks and 4 weeks after the last session.



$\chi^2=3.172; p=0.205$

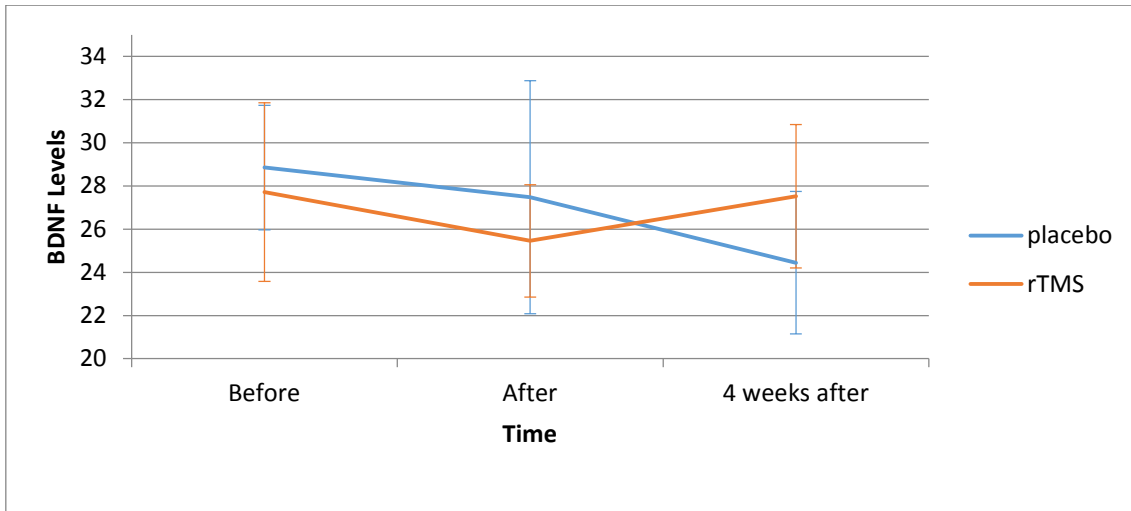


**Figure 2:** Changes in BPRS scores before rTMS, immediately after 4 weeks and 4 weeks after the last session.



$\chi^2=1.629; p=0.443$

**Figure 3:** Changes in BDNF levels before and after the intervention and 4 weeks after the end of the intervention.



$\chi^2=2.930$ ;  $p=0.231$

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os métodos de neuromodulação, além de suas propriedades terapêuticas, também são poderosos instrumentos de investigação das fisiopatologias dos transtornos mentais e neurológicos. Os resultados nos escores da Y-BOCS, discordantes das evidências dos últimos anos, podem sugerir que os SOC em pacientes com esquizofrenia têm fisiopatologia diferente em relação ao TOC. Naturalmente, isso precisa ser aprofundado, e uma alternativa são os estudos de neuroimagem comparando pacientes com esquizofrenia com SOC, esquizofrenia sem SOC, TOC e voluntários saudáveis.

Este trabalho buscou testar uma alternativa terapêutica para uma situação clínica que é grave, debilitante e carente de opções eficazes para manejo da mesma. Apesar de não ter encontrado resultados estatisticamente significativos, foi visto que há uma tendência de melhora de psicopatologia geral nesses pacientes, que poderia se tornar significativa se o tamanho amostral fosse ampliado. Isto levanta outra hipótese de um possível efeito benéfico da EMT em pacientes com esquizofrenia independente do efeito em SOC. Isto também pode ser fruto de futuras investigações.

Em relação aos níveis de BDNF mensurados, não é possível até o momento concluir sobre seu possível papel dentro do quadro clínico estudado.

O interesse da comunidade científica nesse grave público está emergindo nas últimas décadas. Este trabalho vem para ampliar o conhecimento a respeito da síndrome e se espera que, dentro de algum tempo, se possa conhecer uma alternativa terapêutica eficaz e segura que atenda às expectativas dos pacientes, familiares e médicos assistentes.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 INSTITUTO ANTÓNIO HOUAISS DE LEXICOGRAFIA. **Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa**, 2005. (Nota técnica).
- 2 STILO, S. A.; MURRAY, R. M. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 12, n. 3, p. 305–15, jan. 2010.
- 3 SALOMON, J. A. et al. Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. **The Lancet Global Health**, v. 3, n. 11, p. e712–e723, 2015.
- 4 RAJJI, T. K.; MIRANDA, D.; MULSANT, B. H. Cognition, function, and disability in patients with schizophrenia: a review of longitudinal studies. **Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie**, v. 59, n. 1, p. 13–7, 2014.
- 5 HARVEY, P. D. et al. **Functional impairment in people with schizophrenia: Focus on employability and eligibility for disability compensation** *Schizophrenia Research*, 2012.
- 6 VOS, T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 386, n. 9995, p. 743–800, 2015.
- 7 ŚWITAJ, P. et al. Disability and schizophrenia: a systematic review of experienced psychosocial difficulties. **BMC psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 193, 2012.
- 8 CLOUTIER, M. et al. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013. **Journal of Clinical Psychiatry**, 2016.
- 9 MELTZER, H. Y. Treatment-resistant schizophrenia - The role of clozapine. **Current Medical Research and Opinion**, v. 14, n. 1, p. 1–20, 1997.
- 10 LEUCHT, S. et al. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. **The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)**, v. 14, n. 2, p. 269–84, mar. 2011.
- 11 TANDON, R.; NASRALLAH, H. A.; KESHAVAN, M. S. Schizophrenia , “ Just the Facts ” 5 . Treatment and prevention Past , present , and future. **Schizophrenia Research**, v. 122, n. 1-3, p. 1–23, 2010.
- 12 HASAN, A. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the

- acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. **The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry**, v. 13, n. 5, p. 318–78, jul. 2012.
- 13 BUCHANAN, R. W. et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. **Schizophrenia bulletin**, v. 36, n. 1, p. 71–93, jan. 2010.
- 14 CHAKOS, M. et al. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. **The American journal of psychiatry**, v. 158, n. 4, p. 518–526, 2001.
- 15 MELTZER, H. Y. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. **Schizophrenia Bulletin**, v. 18, n. 3, p. 515–542, 1992.
- 16 TANI, H. et al. Interventions to reduce antipsychotic polypharmacy: A systematic review. **Schizophrenia Research**, v. 143, n. 1, p. 215–220, 2013.
- 17 STAHL, S. M.; GRADY, M. M. High-cost use of second-generation antipsychotics under California's Medicaid program. **Psychiatr Serv**, v. 57, n. 1, p. 127–129, 2006.
- 18 BLEULER, E. **Dementia praecox or the group of schizophrenias**. [s.l.] International Universities Press, 1950.
- 19 HADI, E.; GREENBERG, Y.; SIROTA, P. Obsessive–compulsive symptoms in schizophrenia: Prevalence, clinical features and treatment. A literature review. **World Journal of Biological Psychiatry**, v. 13, n. January 2011, p. 2–13, 2012.
- 20 KWON, J. S. et al. Association of the glutamate transporter gene SLC1A1 with atypical antipsychotics-induced obsessive-compulsive symptoms. **Archives of general psychiatry**, v. 66, n. 11, p. 1233–41, nov. 2009.
- 21 DE HAAN, L.; LINSZEN, D. H.; GORSIRA, R. Clozapine and obsessions in patients with recent-onset schizophrenia and other psychotic disorders. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 60, n. 6, p. 364–365, 1999.
- 22 BOTTAS, A.; COOKE, R. G.; RICHTER, M. A. **Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: Is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia?** **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, 2005.
- 23 OWASHI, T. et al. Obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive symptoms in Japanese inpatients with chronic schizophrenia - A possible schizophrenic subtype. **Psychiatry Research**, v. 179, n. 3, p. 241–246, 2010.
- 24 ATTADEMO, L. et al. Schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: From

- comorbidity to schizo-obsessive disorder. **Rivista di Psichiatria**, v. 47, n. 2, p. 106–115, 2012.
- 25 FRÍAS, Á. et al. Psychopathology and quality of life among patients with comorbidity between schizophrenia spectrum disorder and obsessive-compulsive disorder: No evidence for a “schizo-obsessive” subtype. **Comprehensive Psychiatry**, v. 55, n. 5, p. 1165–1173, 2014.
- 26 FRÍAS, Á. et al. Neuropsychological profile and treatment-related features among patients with comorbidity between schizophrenia spectrum disorder and obsessive-compulsive disorder: Is there evidence for a “schizo-obsessive” subtype? **Psychiatry Research**, v. 220, n. 3, p. 846–854, 2014.
- 27 DOCHERTY, A. R. et al. Comparison of putative intermediate phenotypes in schizophrenia patients with and without obsessive-compulsive disorder: Examining evidence for the schizo-obsessive subtype. **Schizophrenia Research**, v. 140, n. 1-3, p. 83–86, 2012.
- 28 SWETS, M. et al. The obsessive compulsive spectrum in schizophrenia, a meta-analysis and meta-regression exploring prevalence rates. **Schizophrenia Research**, v. 152, n. 2-3, p. 458–468, 2014.
- 29 MURPHY, D. L. et al. Obsessive-compulsive disorder and its related disorders: a reappraisal of obsessive-compulsive spectrum concepts. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 12, n. 2, p. 131–48, 2010.
- 30 DE HAAN, L. et al. Prevalence of psychotic disorders in patients with obsessive-compulsive disorder. **CNS spectrums**, v. 14, n. 8, p. 415–7, 2009.
- 31 SA, A. R. et al. Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol. **Comprehensive Psychiatry**, v. 50, n. 5, p. 437–442, 2009.
- 32 CUNILL, R.; HUERTA-RAMOS, E.; CASTELLS, X. The effect of obsessive-compulsive symptomatology on executive functions in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. **Psychiatry Research**, v. 210, p. 21–28, 2013.
- 33 SCHIRMBECK, F. et al. Stable cognitive deficits in schizophrenia patients with comorbid obsessive-compulsive symptoms: A 12-month longitudinal study. **Schizophrenia Bulletin**, v. 39, n. 6, p. 1261–1271, 2013.
- 34 BERMAN, I. et al. Obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. **Comprehensive psychiatry**, v. 36, n. 1, p. 6–10, 1995.
- 35 LYSAKER, P. H.; WHITNEY, K. A. Obsessive-compulsive symptoms in

- schizophrenia: prevalence, correlates and treatment. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 9, n. 1, p. 99–107, 2009.
- 36 FENTON, W. S.; MCGLASHAN, T. H. The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. **Am J Psychiatry**, v. 143, n. 4, p. 437–41, 1986.
- 37 LYSAKER, P. H. et al. Patterns of obsessive-compulsive symptoms and social function in schizophrenia. **Psychiatry Research**, v. 125, n. 2, p. 139–146, 2004.
- 38 ÖNGÜR, D.; GOFF, D. C. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Associated clinical features, cognitive function and medication status. **Schizophrenia Research**, v. 75, n. 2-3, p. 349–362, 2005.
- 39 DE HAAN, L. et al. The 5-year course of obsessive-compulsive symptoms and obsessive-compulsive disorder in first-episode schizophrenia and related disorders. **Schizophrenia Bulletin**, v. 39, n. 1, p. 151–160, 2013.
- 40 SCHIRMBECK, F.; ZINK, M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Contributions of pharmacological and genetic factors. **Frontiers in Pharmacology**, v. 4 AUG, n. August, p. 1–14, 2013.
- 41 ZINK, M. et al. Obsessive-compulsive symptoms in at-risk mental states for psychosis: Associations with clinical impairment and cognitive function. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, p. 214–226, 2014.
- 42 KIM, S.-W. et al. Associations of obsessive–compulsive symptoms with clinical and neurocognitive features in schizophrenia according to stage of illness. **Psychiatry Research**, v. 226, n. 1, p. 368–375, 2015.
- 43 SCHIRMBECK, F.; ZINK, M. Clozapine-Induced Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia: A Critical Review. **Current Neuropharmacology**, v. 10, n. 1, p. 88–95, mar. 2012.
- 44 LYKOURAS, L. et al. Obsessive – compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics . A review of the reported cases. v. 27, p. 333–346, 2003.
- 45 S., S.; L., L. Quetiapine-induced obsessive-compulsive symptoms: A Series of five cases. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 26, n. 4, p. 396–400, 2006.
- 46 ALEVIZOS, B. et al. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases. **J Clin Psychopharmacol**, v. 22, n. 5, p. 461–467, 2002.
- 47 KHULLAR, A.; CHUE, P.; TIBBO, P. Quetiapine and obsessive-compulsive symptoms (OCS): Case report and review of atypical antipsychotic-induced OCS.

**Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 26, n. 1, p. 55–59, 2001.

48 SCHIRMBECK, F. et al. Antiserotonergic antipsychotics are associated with obsessive–compulsive symptoms in schizophrenia. **Psychological Medicine**, v. 41, p. 2361–2373, 2011.

49 MUKHOPADHAYA, K. et al. Obsessive-compulsive disorder in UK clozapine-treated schizophrenia and schizoaffective disorder: a cause for clinical concern. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 23, n. 1, p. 6–13, jan. 2009.

50 LIN, S.-K.; SU, S.-F.; PAN, C.-H. Higher plasma drug concentration in clozapine-treated schizophrenic patients with side effects of obsessive/compulsive symptoms. **Therapeutic drug monitoring**, v. 28, n. 3, p. 303–7, jun. 2006.

51 ENGLISCH, S. et al. Clozapine-induced obsessive-compulsive syndromes improve in combination with aripiprazole. **Clinical neuropharmacology**, v. 32, n. 4, p. 227–229, 2009.

52 ROCHA, F. L.; HARA, C. Benefits of combining aripiprazole to clozapine: Three case reports. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 30, n. 6, p. 1167–1169, 2006.

53 ZINK, M.; KNOPF, U.; KUWILSKY, A. Management of clozapine-induced obsessive–compulsive symptoms in a man with schizophrenia. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, 2009.

54 SCHIRMBECK, F. et al. Polymorphisms in the glutamate transporter gene SLC1A1 and obsessive–compulsive symptoms induced by second-generation antipsychotic agents. **Psychiatric Genetics**, v. 22, p. 245–252, 2012.

55 SCHIRMBECK, F. et al. Increased orbitofrontal cortex activation associated with “pro-obsessive” antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. **Journal of Psychiatry & Neuroscience**, v. 40, n. 2, p. 89–99, 2015.

56 RYU, S. et al. Interaction between genetic variants of DLGAP3 and SLC1A1 affecting the risk of atypical antipsychotics-induced obsessive-compulsive symptoms. **American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 156, n. October, p. 949–959, 2011.

57 CAI, J. et al. Influence of polymorphisms in genes SLC1A1, GRIN2B, and GRIK2 on clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms. **Psychopharmacology**, v. 230, p. 49–55, 2013.

58 KOTBI, N. et al. Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia: Treatment



Challenges. **Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia: Treatment Challenges**, v. 26, n. 3, p. E31–E33, 2014.

59 ANDRADE, C. Serotonin reuptake inhibitor treatment of obsessive-compulsive symptoms in clozapine-medicated schizophrenia. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 73, n. November, p. e1362–4, 2012.

60 KIM, S.; SHIN, I.; KIM, J. Amisulpride improves obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia patients taking atypical antipsychotics (Letter). **J Clin Psychopharmacol**, v. 28, n. 3, p. 345–368, 2008.

61 YANG, K. C.; SU, T. P.; CHOU, Y. H. Effectiveness of aripiprazole in treating obsessive compulsive symptoms. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 32, n. 2, p. 585–586, 2008.

62 SCHÖNFELDER, S. et al. Aripiprazole Improves Olanzapine-Associated Obsessive Compulsive Symptoms in Schizophrenia. **Clinical Neuropharmacology**, v. 34, n. 6, p. 256–257, 2011.

63 STAMOULI, S.; LYKOURAS, L. Quetiapine-induced Obsessive-compulsive Symptoms. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 26, n. 4, p. 396–400, 2006.

64 BERMAN, I. et al. Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 15, n. 3, p. 206–10, jun. 1995.

65 REZNIK, I.; SIROTA, P. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 20, n. 4, p. 410–6, ago. 2000.

66 ALLEN, L.; TEJERA, C. Treatment of clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms with sertraline. **The American journal of psychiatry**, v. 151, n. 7, p. 1096–7, jul. 1994.

67 TEJERA, C. A. et al. Fluoxetine for obsessional symptoms in schizophrenia. **The American journal of psychiatry**, v. 151, n. 1, p. 149–50, jan. 1994.

68 POYUROVSKY, M. et al. Fluvoxamine treatment of obsessivecompulsive symptoms in schizophrenic patients: an add-on open study. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 14, n. 2, p. 95–100, mar. 1999.

69 BARK, N.; LINDENMAYER, J. P. Ineffectiveness of clomipramine for obsessive-compulsive symptoms in a patient with schizophrenia. **The American journal of psychiatry**, v. 149, n. 1, p. 136–7, jan. 1992.

- 70 LINDENMAYER, J. P.; VAKHARIA, M.; KANOFSKY, D. Fluoxetine in chronic schizophrenia. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 10, n. 1, p. 76, fev. 1990.
- 71 MAO, Y. M.; ZHANG, M. D. Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment: Benefit or risk. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 11, p. 701–713, 2015.
- 72 POYUROVSKY, M.; GLICK, I.; KORAN, L. M. Lamotrigine augmentation in schizophrenia and schizoaffective patients with obsessive-compulsive symptoms. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 24, n. 6, p. 861–6, jun. 2010.
- 73 RODRIGUEZ, C. I.; CORCORAN, C.; SIMPSON, H. B. Diagnosis and Treatment of a Patient With Both Psychotic and Obsessive-Compulsive Symptoms. **American Journal of Psychiatry**, v. 167, n. 7, p. 754–761, jul. 2010.
- 74 ZINK, M. et al. Augmentation of Clozapine with Valproic Acid for Clozapine-Induced Obsessive-Compulsive Symptoms. **Pharmacopsychiatry**, v. 40, n. 5, p. 202–203, set. 2007.
- 75 CANAN, F.; AYDINOGLU, U.; SINANI, G. Valproic acid augmentation in clozapine-associated hand-washing compulsion. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 66, n. 5, p. 463–464, ago. 2012.
- 76 TUNDO, A. et al. Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder as a Comorbidity with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. **Psychotherapy and Psychosomatics**, v. 81, p. 58–60, 2012.
- 77 HAGEN, K.; SOLEM, S.; HANSEN, B. Cognitive Behavioural Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder with Comorbid Schizophrenia: A Case Report with Repetitive Measurements. **Behavioural and cognitive psychotherapy**, v. 42, n. 3, p. 374–378, 2013.
- 78 SCHIRMBECK, F.; ZINK, M. Cognitive behavioural therapy for obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. **The Cognitive Behaviour Therapist**, v. 6, p. e7, 2013.
- 79 EKERS, D.; CARMAN, S.; SCHLICH, T. Successful Outcome of Exposure and Response Prevention in the Treatment of Obsessive Compulsive Disorder in a Patient With Schizophrenia. **Behavioural and Cognitive Psychotherapy**, v. 32, n. 3, p. 375–378, 2004.
- 80 LAVIN, M. R.; HALLIGAN, P. ECT for comorbid obsessive-compulsive disorder

and schizophrenia. **The American journal of psychiatry**, v. 153, n. 12, p. 1652–3, dez. 1996.

81 CHAVES, M. P. R. et al. Electroconvulsive therapy for coexistent schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 66, n. 4, p. 542–3, abr. 2005.

82 JOHNSON, E. et al. Refractory Schizo-Obsessive Disorder Responsive to Electroconvulsive Therapy. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, v. 26, n. 4, p. E15, 2014.

83 HANISCH, F. et al. Maintenance electroconvulsive therapy for comorbid pharmacotherapy-refractory obsessive-compulsive and schizoaffective disorder. **European journal of medical research**, v. 14, n. 8, p. 367–8, 12 ago. 2009.

84 SHUSTIN, V. A. et al. [Stereotaxic cingulotomy in the complex treatment of a schizophrenic patient with obsessive-compulsive disorder, resistant to treatment]. **Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova (Moscow, Russia : 1952)**, v. 91, n. 5, p. 92–5, 1991.

85 ROSSI, S. et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 12, p. 2008–39, dez. 2009.

86 MACHII, K. et al. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 117, n. 2, p. 455–71, fev. 2006.

87 LOO, C. K. et al. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. **Psychological medicine**, v. 37, n. December 2006, p. 341–349, 2007.

88 JANICAK, P. G. et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 69, n. 2, p. 222–32, fev. 2008.

89 LEFAUCHEUR, J.-P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, 5 jun. 2014.

- 90 LEUNG, A. et al. rTMS for Suppressing Neuropathic Pain: A Meta-Analysis. **Journal of Pain**, v. 10, n. 12, p. 1205–1216, 2009.
- 91 AVENANTI, A. et al. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. **Neurology**, v. 78, n. 4, p. 256–64, 2012.
- 92 BRESSAN, R. A. et al. Validity study of the Brazilian version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 32, n. 1, p. 31–39, 1998.
- 93 DOWNAR, J.; DASKALAKIS, Z. J. New targets for rTMS in depression: A review of convergent evidence. **Brain Stimulation**, v. 6, n. 3, p. 231–240, 2013.
- 94 FREITAS, C.; FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 108, n. 1-3, p. 11–24, 2009.
- 95 MÜLLER, N. et al. rTMS induced tinnitus relief is related to an increase in auditory cortical alpha activity. **PloS one**, v. 8, n. 2, p. e55557, 2013.
- 96 SAMPSON, S. M.; ROME, J. D.; RUMMANS, T. A. Slow-frequency rTMS reduces fibromyalgia pain. **Pain Medicine**, v. 7, n. 2, p. 115–118, 2006.
- 97 SHI, C. et al. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. **Psychiatry Research**, v. 215, n. 3, p. 505–513, 2014.
- 98 SLOTEMA, C. W. et al. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 71, n. 7, p. 873–884, 2010.
- 99 TRIGGS, W. J. et al. Right and left dorsolateral pre-frontal rTMS treatment of refractory depression: A randomized, sham-controlled trial. **Psychiatry Research**, v. 178, n. 3, p. 467–474, 2010.
- 100 ALONSO, P. et al. **Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study.** **The American journal of psychiatry**, v. 158, n. 7, p. 1143-1145, 2001.
- 101 GOMES, P. V et al. A randomized, double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder with three-month follow-up. **J**

**The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences**, v. 24, n.4, p. 437–443, 2012.

102 KANG, J. I. et al. **A randomized controlled study of sequentially applied repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder.** **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 70, n. 12, p. 1645-1651, 2009.

103 MANSUR, C. G. et al. Placebo effect after prefrontal magnetic stimulation in the treatment of resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial.

**The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)**, v. 14, n. 10, p. 1389–97, 2011.

104 MANTOVANI, A. et al. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. **The international journal of neuropsychopharmacology official scientific journal of the Collegium Internationale**

**Neuropsychopharmacologicum CINP**, v. 13, n. 2, p. 217–227, 2010.

105 PRASKO, J. et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. **Neuroendocrinology Letters**, v. 27, n.3, p. 327–332, 2006.

106 RUFFINI, C. et al. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. **Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry**, v. 11, n. 5, p. 226–230, 2009.

107 SACHDEV, P. S. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. **Psychological medicine**, v. 37, n. 11, p. 1645–1649, 2007.

108 SARKHEL, S.; SINHA, V. K.; PRAHARAJ, S. K. Adjunctive high-frequency right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) was not effective in obsessive-compulsive disorder but improved secondary depression. **Journal of Anxiety Disorders**, v. 24, n. 5, p. 535–539, 2010.

109 HAWKEN, E. R. et al. Transcranial Magnetic Stimulation of the Supplementary Motor Area in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A Multi-Site Study. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 3, p. 420, 22 mar. 2016.

110 KUMAR, N.; CHADDA, R. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the supplementary motor cortex in treatment refractory

patients with obsessive compulsive disorder. **Indian Journal of Psychiatry**, v. 53, n. 4, p. 340, 2011.

111 PALLANTI, S. et al. Better than treated as usual: Transcranial magnetic stimulation augmentation in selective serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder, mini-review and pilot open-label trial. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 30, n. 6, p. 568–78, jun. 2016.

112 BERLIM, M. T.; NEUFELD, N. H.; VAN DEN EYNDE, F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. **Journal of psychiatric research**, v. 47, n. 8, p. 999–1006, ago. 2013.

113 VAN DEN HEUVEL, O. A. et al. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. **Archives of general psychiatry**, v. 62, n. 3, p. 301–9, mar. 2005.

114 CHAMBERLAIN, S. R. et al. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 3, p. 399–419, 2005.

115 LEOCANI, L. et al. Abnormal Pattern of Cortical Activation Associated With Voluntary Movement in Obsessive-Compulsive Disorder: An EEG Study. **American Journal of Psychiatry**, v. 158, n. 1, p. 140-142 2001.

116 ROSSI, S. et al. Hypofunctioning of sensory gating mechanisms in patients with obsessive-compulsive disorder. **Biological Psychiatry**, v. 57, n. 1, p. 16–20, jan. 2005.

117 YÜCEL, M. et al. Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. **Archives of general psychiatry**, v. 64, n. 8, p. 946–55, 1 ago. 2007.

118 DE WIT, S. J. et al. Presupplementary Motor Area Hyperactivity During Response Inhibition: A Candidate Endophenotype of Obsessive-Compulsive Disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 169, n. 10, p. 1100-1108, 2012.

119 MANTOVANI, A. et al. Modulation of motor cortex excitability in obsessive-compulsive disorder: An exploratory study on the relations of neurophysiology measures with clinical outcome. **Psychiatry Research**, v. 210, n. 3, p. 1026–1032, dez. 2013.

120 HASHIMOTO, K.; SHIMIZU, E.; IYO, M. Critical role of brain-derived

neurotrophic factor in mood disorders. **Brain Research Reviews**, v. 45, n. 2, p. 104–114, 2004.

121 FERNANDES, B. S. et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. **Journal of psychiatric research**, v. 45, n. 8, p. 995–1004, 8 ago. 2011.

122 SONG, X. et al. Serum levels of BDNF, folate and homocysteine: In relation to hippocampal volume and psychopathology in drug naïve, first episode schizophrenia. **Schizophrenia research**, 12 ago. 2014.

123 ANGELUCCI, F. et al. Electroconvulsive stimuli alter the regional concentrations of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and glial cell line-derived neurotrophic factor in adult rat brain. **The journal of ECT**, v. 18, n. 3, p. 138–43, set. 2002.

124 MEREDITH, G. E.; CALLEN, S.; SCHEUER, D. A. Brain-derived neurotrophic factor expression is increased in the rat amygdala, piriform cortex and hypothalamus following repeated amphetamine administration. **Brain Research**, v. 949, n. 1, p. 218–227, 2002.

125 BRIETZKE, E. et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. **Journal of affective disorders**, v. 116, n. 3, p. 214–7, 8 ago. 2009.

126 CUNHA, A. B. M. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. **Neuroscience letters**, v. 398, n. 3, p. 215–9, 8 maio 2006.

127 RICKEN, R. et al. Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in acute depressive patients increase during lithium augmentation of antidepressants. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 33, n. 6, p. 806–9, dez. 2013.

128 ZANARDINI, R. et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. **Journal of affective disorders**, v. 91, n. 1, p. 83–6, mar. 2006.

## 9. ANEXOS

### ANEXO A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Projeto: DOSAGEM DO FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) EM PACIENTES PORTADORES DE ESQUIZOFRENIA COM SINTOMAS OBSESSIVOS ANTES E APÓS 20 SESSÕES DE ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA DE REPETIÇÃO (rTMS), E SUA ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS CLÍNICOS.**

***Autores: Maria Inês Lobato, Paulo Silva Belmonte de Abreu, Flavio Kapzinski, Clarissa Severino Gama, Felipe Bauer Pinto da Costa, Vauto Alves Mendes Filho.***

#### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA PACIENTES

Número do estudo:  
Data de nascimento:  
Médico supervisor:

Nome do sujeito:  
Cód. de identidade do sujeito:

#### Informações sobre o estudo ao paciente

*Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação mínima para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar e, se necessário, ampliar as informações nela contidas.*

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter. Em caso de qualquer dúvida quanto ao estudo, o que ele envolve e sobre os seus direitos, você deverá contatar a Dra Maria Inês Lobato pelo telefone (051) 33598294, ou Dr. Felipe Bauer Pinto da Costa ou Dr. Vauto Alves Mendes Filho pelo telefone (51) 3359 8439 .

#### **Qual é o objetivo da pesquisa?**

Identificar se há mudança na quantidade de uma proteína cerebral (chamada BDNF) na esquizofrenia com sintomas obsessivos antes e após a Estimulação Magnética Transcraniana de repetição (rTMS). A quantidade dessa proteína e suas possíveis modificações podem ser medidas pelo sangue, para isto será retirado sangue do Sr./Sra. e este material será analisado. Caso haja esta mudança, o conhecimento sobre esta proteína poderá ser útil para ajudar no entendimento e tratamento da esquizofrenia.

#### **Quais são os riscos em participar?**

Há o risco que o paciente submetido à punção venosa (retirada de sangue) tenha um mal-estar passageiro ou mancha roxa no local da coleta de sangue. Serão retirados 5 ml de sangue, o que não compromete a saúde do paciente. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área de saúde com competência técnica para tal. Não será feita nenhuma alteração na medicação em uso pelo paciente.

A estimulação magnética transcraniana é um método seguro que vem sendo usada num número crescente de hospitais e clínicas médicas ao redor do mundo desde 1985 e vem sendo testada por estes para diversas doenças, como depressão, sequela de acidente vascular cerebral (AVC) e alucinações auditivas. Alguns efeitos adversos foram identificados como sendo induzidos pela estimulação. O risco de indução desses efeitos depende fundamentalmente da forma de estimulação empregada. No presente tratamento os investigadores seguirão estritamente as precauções segundo as normas de segurança internacionalmente adotadas.

Entre 28 e 40 em cada 100 pacientes sob estimulação magnética transcraniana de repetição apresentam dor de cabeça, ou dor no pescoço que acredita-se ser provocada pela tensão

HCPA / GPPG  
VERSÃO APROVADA  
29.10.2010  
Nº 100426 83



muscular, posição da cabeça e da nuca durante a aplicação. No caso de tal evento você receberá acetaminofen ou aspirina que, em todos os casos prévios, resolveu prontamente o desconforto.

Convulsões são muito raras, menos de 1 em cada 100 pacientes que não são epiléticos podem apresentar essa reação adversa. Durante o tratamento você será avaliado continuamente. Caso você se encontre com alguma piora do quadro deverá ser requisitado a interromper o tratamento e será encaminhado a outro tipo de tratamento.

#### Itens importantes

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito.

#### O que eu ganho com este estudo?

A colaboração neste estudo visa a aumentar o conhecimento científico sobre esquizofrenia. Não há ganho específico pelo paciente ao participar deste estudo.

#### Quais são os meus direitos?

É direito do paciente ter seus registros médicos tratados confidencialmente. Os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, mas nunca com o nome do paciente. Sua participação neste estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar, isso não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito.

#### Pacientes pertencentes a grupos especiais :

Pacientes sem condições de decidir pela inclusão no estudo serão representados por familiares (cônjuges, pai, mãe, filhos ou tutores legais), que terão o papel de avaliar os riscos, benefícios e decidir pela inclusão ou não dos pacientes no estudo.

#### DECLARAÇÃO:

Eu, .....declaro que:

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.
2. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O médico me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.
3. Informe ao médico sobre medicamentos que estou tomando.
4. Concordo em cooperar inteiramente com o médico supervisor.
5. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura.
6. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.
7. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Assinatura do Paciente: Ass: \_\_\_\_\_

Data:

Assinatura do Pesquisador Responsável: Ass: \_\_\_\_\_

Data:

Assinatura do Familiar Responsável pelo Paciente: Ass: \_\_\_\_\_

Data:

HCPA / GPPG  
VERSÃO APROVADA

22/10/2010

Nº 100426 83

## ANEXO B: CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

**Projeto:** 100426

**Versão do Projeto:** 21/10/2010

**Versão do TCLE:** 21/10/2010

**Pesquisadores:**

VAUTO ALVES MENDES FILHO

MARIA INES RODRIGUES LOBATO

**Título:** DOSAGEM DO FATOR NEUROTROFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF) EM PACIENTES PORTADORES DE ESQUIZOFRENIA COM SINTOMAS OBSESSIVOS ANTES E APÓS 20 SESSÕES DE rTMS, E SUA ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS CLÍNICOS.

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada imediatamente ao CEP/HCPA.

Porto Alegre, 22 de outubro de 2010.

  
Profª Nadine Clausell  
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

ANEXO C: RESUMO PUBLICADO EM SUPLEMENTO DA REVISTA BIOLOGICAL PSYCHIATRY

