Priscila Aparecida Rodrigues

**Avaliação dos efeitos da estimulação magnética
transcraniana repetitiva sobre a ansiedade em pacientes
com lesão axonal difusa traumática**

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

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr Wellingson Silva Paiva

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rodrigues, Priscila Aparecida

Avaliação dos efeitos da estimulação magnética
transcraniana repetitiva sobre a ansiedade em
pacientes com lesão axonal difusa traumática /
Priscila Aparecida Rodrigues. -- São Paulo, 2019.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientador: Wellingson Silva Paiva.

Descritores: 1.Traumatismos craniocerebrais
2.Transtornos de ansiedade 3.Função executiva
4.Depressão 5.Estimulação magnética transcraniana
6.Neuropsicologia

USP/FM/DBD-022/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha família e amigos, por todo apoio, incentivo e carinho recebido em todos os momentos de minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Wellingson da Silva Paiva pela confiança e incentivo em realizar essa pesquisa que tanto me fez evoluir como profissional e pesquisadora.

À Dra. Ana Luiza Costa Zaninotto pela oportunidade e confiança de poder realizar essa pesquisa e por toda inspiração e ajuda que recebo ao longo desse caminho.

Ao Dr. Iuri Neville e à Cintya Hayashi, meus parceiros nesta pesquisa, pela excelente experiência que tive em compartilhar com vocês algo dessa magnitude.

Ao Prof. Dr. Almir Ferreira Andrade e às Dra. Sandra Schewinsky e Dra. Rafaela Larsen Ribeiro por todos os saberes compartilhados em minha banca de qualificação, que foram de grande contribuição para minha dissertação.

Ao Dr. Vinicius Guirado que sempre colaborou conosco nesta pesquisa.

Ao Thiago Moraes por tudo que você fez e faz para me ajudar nesta pesquisa.

À Geovana Castrezana pela amizade e por toda ajuda na realização das análises estatísticas dos meus resultados.

Às queridas neuropsicólogas Elyse Ribeiro, Claudia Memória e Kenia Campanholo por me ajudarem de todas as formas e compartilharem comigo todo esse saber incrível de vocês e essa amizade que vou levar pra toda vida.

Aos meus pais e irmãos por todo apoio e suporte em todas as decisões que tomei em minha vida.

À Kelli Montoaneli e Giselle Hirata por cuidarem de mim e serem as melhores amigas/irmãs que alguém poderia ter.

À Ana Cristina Arzabe por tudo que fez pela minha formação acadêmica e pela oportunidade em compartilhar conhecimentos como professora na UMC.

À Divisão de Psicologia e Divisão de Neurocirurgia por viabilizarem que esta pesquisa fosse passível de acontecer.

Aos pesquisadores que compõem nosso grupo, por todo suporte recebido direta ou indiretamente.

Aos pacientes por me inspirarem a querer sempre ser uma profissional melhor e uma pessoa mais humanizada.

“Talvez a coisa que se torna mais indispensável fazermos, enquanto seres humanos, seja a de recordar a nós próprios e aos outros a complexidade, a fragilidade, a finitude e a singularidade que nos caracterizam”

António Damásio

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011. Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	18
2 OBJETIVOS.....	20
2.1 Objetivos Específicos.....	20
3 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A LITERATURA.....	21
3.1 Epidemiologia.....	21
3.2 Definição.....	22
3.3 Biomecânica.....	24
3.4 Lesão Axonal Difusa.....	25
3.5 Anatomia Patológica.....	27
3.6 Patogênese.....	31
3.7 Aspectos Clínicos.....	34
3.8 Aspectos Neuropsicológicos.....	35
3.9 Alterações Psiquiátricas em pacientes com TCE.....	37
3.10 Ansiedade inerente nas funções neuropsicológicas pós TCE.....	40
3.11 Alterações de Funções Executivas em pacientes com distúrbios de ansiedade pós TCE.....	42
3.12 Neuroplasticidade pós TCE.....	44

3.13 Estimulação Magnética Transcraniana em pacientes com TCE.....	45
3.14 Segurança e EMT.....	47
3.15 Tratamento para Ansiedade com EMT.....	48
4 HIPÓTESES DO ESTUDO.....	72
5 MÉTODOS.....	73
5.1 Delineamento do estudo.....	73
5.2 População do estudo.....	73
5.3 Critérios de Inclusão.....	74
5.4 Critérios de Exclusão.....	74
5.5 Instrumentos.....	74
5.6 Procedimento.....	82
5.7 Protocolo EMT.....	84
5.8 Aleatorização.....	88
5.9 Mascaramento dos grupos.....	89
5.10 Recrutamento de pacientes e adesão ao estudo.....	89
6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	91
7 ASPECTOS ÉTICOS.....	93
8 RESULTADOS.....	95
9 DISCUSSÃO.....	105
10 LIMITAÇÕES.....	111
11 CONCLUSÕES.....	113
12 REFERÊNCIAS.....	114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVE	Acidente Vascular Encefálico
BAI	<i>Beck Anxiety Inventory</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
Ca	Cálcio
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
DASS	<i>Depression Anxiety Stress Scales</i>
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – Quinta Edição
DTI	Imagem do Tensor de Difusão
EAP	Exame Anátomo-Patológico
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva
GAD-7	<i>Generalised Anxiety Disorder scale</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HRSA	<i>Hamilton Rating Scale for Anxiety</i>
IDATE	Inventário de Ansiedade Estado-Traço
INRAD	Instituto de Radiologia
K-S	Kolmogorov-Smirnov
LAD	Lesão Axonal Difusa
LAT	Lesão Axonal Traumática

LATD	Lesão Axonal Traumática Difusa
NS	Não Significativo
PDSS	<i>Panic Disorder Severity Scale</i>
PPA	Precursos de Proteína β -Amiloide
RM	Ressonância Magnética
SCL-90	<i>Symptom Checklist-90</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
STAI	<i>State Trait Anxiety Inventory</i>
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TC	Tomografia Computadorizada
TCE	Traumatismo Cranioencefálico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEPT	Transtorno de Estresse Pós Traumático
TMS	<i>Transcranial Magnetic Stimulation</i>
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: TC de crânio realizada uma hora após o acidente de um dos pacientes inseridos em nosso estudo (imagens cedidas pelo Instituto de Radiologia (INRAD) do HCFMUSP).....	30
Figura 2: RM de encéfalo realizada um mês após o TCE desse mesmo paciente citado anteriormente (imagens cedidas pelo INRAD do HCFMUSP).....	30
Figura 3: Revisão da Literatura sobre transtornos de ansiedade.....	51
Figura 4: Revisão da Literatura sobre sintomas de ansiedade.....	53
Figura 5: Quadro de Doenças Neurológicas.....	65
Figura 6: Quadro de Doenças Psiquiátricas.....	66
Figura 7: Quadro Principais escalas de Ansiedade encontradas na revisão da literatura.....	69
Figura 8: Quadro Efeitos Adversos encontrados nos artigos revisados.....	70
Figura 9: Imagem da escala de avaliação dos sintomas ansiosos IDATE- Estado.....	76
Figura 10: Imagem da escala de avaliação dos sintomas depressivos da <i>Beck Depression Inventory</i> (BDI).....	77
Figura 11: Imagem do cartão 1 do Stroop Test Versão Victoria, avalia o rastreio visual e atenção.....	79
Figura 12: Imagem do cartão 2 do Stroop Test Versão Victoria, avalia a inibição e atenção seletiva.....	80

Figura 13: Imagem do cartão 3 do Stroop Test Versão Victoria, avalia a inibição e atenção seletiva.....	80
Figura 14: Imagem do teste Symbol Digit Test, avalia a velocidade de processamento.....	81
Figura 15: Quadro Classificação dos sintomas ansiosos divididos por categorias estabelecidas por meio do cálculo de escore z.....	83
Figura 16: Fluxograma do Procedimento.....	84
Figura 17: Imagem da bobina de EMT.....	86
Figura 18: Imagem do posicionamento da bobina na região da cabeça onde receberá a estimulação.....	86
Figura 19: Imagem de uma sessão de EMTr com um paciente da amostra.....	87
Figura 20: Imagem de demarcação com a touca para definição da região estimulada.....	87
Figura 21: Diagrama de fluxo dos participantes, segundo recomendações do CONSORT <i>Group</i>	96

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características dos participantes do estudo segundo o grupo de intervenção.....	97
Tabela 2: Desfecho Primário: Característica da Amostra segundo os sintomas de Ansiedade na avaliação basal (IDATE Estado).....	98

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Efeitos adversos relatados pelos participantes da amostra durante e nos intervalos das sessões de EMTr.....	99
Gráfico 2: Resultados do teste IDATE Estado na Avaliação 1 (primeira avaliação neuropsicológica prévia às sessões de EMTr), na Avaliação 2 (segunda avaliação uma semana após o término das sessões de EMTr) e na Avaliação 3 (terceira avaliação três meses após o término das sessões de EMTr).....	100
Gráfico 3: Resultados do teste BDI na Avaliação 1 (primeira avaliação neuropsicológica prévia às sessões de EMTr), na Avaliação 2 (segunda avaliação uma semana após o término das sessões de EMTr) e na Avaliação 3 (terceira avaliação três meses após o término das sessões de EMTr).....	102
Gráfico 4: Resultados do teste Stroop (cartão 3) na Avaliação 1 (primeira avaliação neuropsicológica prévia às sessões de EMTr), na Avaliação 2 (segunda avaliação uma semana após o término das sessões de EMTr) e na Avaliação 3 (terceira avaliação três meses após o término das sessões de EMTr).....	103
Gráfico 5: Resultados do teste Symbol Digit na Avaliação 1 (primeira avaliação neuropsicológica prévia às sessões de EMTr), na Avaliação 2 (segunda avaliação uma semana após o término das sessões de EMTr) e na Avaliação 3 (terceira avaliação três meses após o término das sessões de EMTr).....	104

RESUMO

Rodrigues PA. *Avaliação dos efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva sobre a ansiedade em pacientes com lesão axonal difusa traumática* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

O traumatismo cranioencefálico (TCE) continua sendo um problema de saúde mundial, exercendo grande impacto socioeconômico em todo o mundo e o principal responsável pela mortalidade e sequela neurológica entre os indivíduos jovens. Alguns estudos já demonstraram a correlação entre lesão axonal difusa (LAD) e aumento de sintomas ansiosos e comprometimento de funções executivas. Entre as opções neuromodulatórias com potencial de melhorar as funções cognitivas pós-traumatismos destaca-se a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr). Trata-se de uma opção terapêutica viável e com extensas potencialidades em diversas disfunções neuropsiquiátricas de alta prevalência, além de ser primordial para a compreensão dos processos de adaptação patológicos e neuropsicológicos que seguem após lesões adquiridas. O objetivo deste estudo foi analisar os efeitos nos sintomas ansiosos em pacientes com LAD submetidos a EMTr, após um ano do TCE, e correlacionar com os sintomas depressivos e com as funções executivas. Foram incluídos no estudo 30 pacientes vítimas de TCE com diagnóstico de LAD estabelecido por meio da história clínica (perda de consciência por mais de 6 horas após o traumatismo) e exames complementares (RM de 3 tesla) com achados típicos. Estudo do tipo prospectivo, comparativo, duplamente encoberto, com distribuição da amostra aleatorizada em dois grupos, em pacientes não internados. Foi utilizado um sistema de estimulação ativa e um sistema de bobina sham. Os pacientes foram submetidos à 10 sessões de estimulação de alta frequência a 80% do limiar motor de repouso e à avaliação neuropsicológica prévia, uma semana após o término das sessões de EMTr e três meses após. Os testes que compõem a avaliação neuropsicológica foram: IDATE Estado, BDI, Stroop versão Victoria e Symbol digit. Na avaliação inicial, a maioria dos pacientes apresentou sintomatologia ansiosa em nível moderado, sintomas depressivos em nível mínimo e alterações nas funções executivas. Não observou-se correlação entre os sintomas de ansiedade com os sintomas depressivos ou com os déficits de funções executivas. Também não houve diferença estatisticamente significativa entre nossos achados, o que mostra que a utilização deste protocolo da EMTr não foi eficaz para melhora do humor e da cognição de vítimas de LAD traumática.

Descritores: traumatismos craniocerebrais; transtornos de ansiedade; função executiva; depressão; estimulação magnética transcraniana; neuropsicologia.

ABSTRACT

Rodrigues PA. *Assessment of repetitive transcranial magnetic stimulation effects on anxiety in patients with diffuse traumatic axonal injury* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Traumatic brain injury (TBI) is the leading cause of mortality in young adults, making it a worldwide public health problem with great socioeconomic impact. Studies have shown that patients that suffered TBI with diffuse axonal injury (DAI) had increased anxiety symptoms and executive functions impairment. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is a viable therapeutical option for several high prevalence neuropsychiatric dysfunctions with the potential to improve cognitive functions after TBI. Also, rTMS is primordial for the understanding of pathological and neuropsychological adaptation processes that follows after acquired lesions. The aim of this study was to analyze the effects of rTMS on anxiety symptoms in patients with more than one year of DAI. Secondly, we correlate rTMS with depressions symptoms and executive functions. We included thirty TBI patients with DAI diagnosis established by clinical history (loss of consciousness for more than 6 hours) and complementary tests (MRI of 3 tesla) with typical findings. Our study was a prospective, comparative, double blind study with a randomized sample distribution in two groups in outpatients. Patients were submitted to 10 sessions of either active stimulation or sham. Patients in the active group received stimulation of high frequency at 80% of the resting motor threshold. We applied a neuropsychological evaluation prior to the stimulation, up to one week after the end of all sessions and a follow-up three months later. They neuropsychological evaluation consisted of the following tests: IDATE (State), Stroop (Victoria Version) and Symbol Digit. In the first evaluation, most patients presented moderate anxiety symptoms, minimum levels of depressive symptoms and alterations in the executive functions tests. We found no correlation between anxiety and depression symptoms or with anxiety and deficits in the executive functions. The rTMS protocol used in our study showed no improvement in the mood and cognition of DAI victims.

Descriptors: craniocerebral trauma; anxiety disorders; executive function; depression; transcranial magnetic stimulation; neuropsychology.

1. INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) continua sendo um problema de saúde mundial (1-3), pois de acordo com dados do DATSUS (2013) é a principal causa de morte entre 5 e 44 anos no mundo, correspondendo a 10% da população.

Embora os esforços para melhorar os resultados após a lesão cerebral adquirida sejam incisivos, a recuperação funcional é muitas vezes limitada. Uma das razões é o desafio de avaliar e orientar a neuroplasticidade cortical após a lesão cerebral.

Entende-se por neuroplasticidade as alterações plásticas do sistema nervoso central (SNC) e sua capacidade de adaptação ao ambiente e modificações neurofisiológicas propostas por meio de experiência e aprendizagem ao longo da vida (4).

Neste contexto, a estimulação magnética transcraniana (EMT) vem se destacando como alternativa não invasiva de estimulação cerebral com estudos demonstrando ser uma ferramenta válida para avaliação das alterações plásticas do córtex cerebral e, desta forma, sugerida para o tratamento de diversas doenças neurológicas e psiquiátricas (5, 6), reabilitação pós acidente vascular encefálico (AVE) e também na aceleração do aprendizado (7-9).

A ansiedade é um dos principais distúrbios psiquiátricos decorrentes do TCE, principalmente na fase aguda, prejudicando que o paciente retome suas atividades anteriores à lesão e impactando em sua qualidade de vida (10).

Além disso, a ansiedade também pode impactar nos aspectos cognitivos do paciente pós trauma de crânio, como por exemplo as funções executivas, podendo prejudicar o controle de impulsos ou a organização e planejamento de ações, e interferindo ainda mais na qualidade de vida (10, 11).

É possível encontrar na literatura dados que mostram o uso da EMT para regulação do humor e diminuição dos sintomas ansiosos (12-16).

Deste modo, a excitabilidade do córtex cerebral pode ser diminuída ou aumentada, de acordo com os parâmetros de estimulação pré-estabelecidos, com efeitos que podem persistir além da duração da estimulação. Assim é possível obter mudanças comportamentais, com potencial terapêutico (17).

As intervenções da EMT visam favorecer alterações neuroplásticas positivas em pacientes com lesão cerebral traumática que possam representar ganhos reais cognitivos, de qualidade de vida e de melhora dos aspectos relacionados ao humor.

Desta forma, o uso de baterias neuropsicológicas em estudos com EMT podem contribuir para que se possam mensurar os efeitos precoces e tardios em pacientes com TCE, no que diz respeito aos fatores cognitivos e comportamentais.

Este estudo se propôs a realizar uma avaliação neuropsicológica de pacientes com lesão axonal difusa traumática, na fase crônica, após serem submetidos a sessões de EMT, a fim de verificar se haveria melhora dos sintomas de ansiedade, depressivos e de funções executivas.

2. OBJETIVO

O objetivo primário deste estudo é avaliar os sintomas de ansiedade em pacientes com LAD traumática e analisar os efeitos da EMTr sobre essa sintomatologia.

2.1 Objetivos Específicos

O objetivo secundário deste estudo é verificar, de forma prospectiva, as possíveis modificações neuropsicológicas em decorrência do uso da EMTr, levando-se em consideração as variáveis de sintomas depressivos e funções executivas e correlacionar esses aspectos com os sintomas de ansiedade.

3. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A LITERATURA

3.1 Epidemiologia

O TCE continua exercendo grande impacto socioeconômico em todo o mundo (1-3). O TCE ainda é o principal responsável pela mortalidade e sequela neurológica entre os indivíduos jovens, além de apresentar um aumento em sua incidência, principalmente devido ao uso crescente de veículos automotivos (18, 19). Segundo dados do DATASUS (2013), o TCE é a principal causa de morte entre 5 e 44 anos no mundo e corresponde a 10% da população. Estima-se que nos Estados Unidos ocorrem 1,7 milhões de casos de TCE, dos quais 52 mil morrem, 275 mil são hospitalizados e 1.365.000 recebem atendimento hospitalar de urgência e emergência, com posterior liberação (20, 21). Estima-se que 6,2 milhões de europeus apresentam pelo menos uma sequela decorrente do TCE (21, 22).

No Brasil os dados epidemiológicos não diferem dos demais países, aumentando a cada ano. A maior prevalência ocorre em jovens do sexo masculino, tendo como principal causa os acidentes com meios de transporte (23-25). Em 1993, no Estado de São Paulo, foram constatados 57 mil óbitos decorrentes de TCE (26-28). Segundo dados do Ministério da Saúde (2013), em um acompanhamento realizado em um período de oito meses no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram atendidas 6.125 vítimas de TCE, sendo que 1.054 necessitaram de hospitalização, 320 de Procedimentos neurocirúrgicos e 89 morrem (28, 29). Em Salvador/BA, em 2001, em um hospital público de referência da região, passaram por atendimento 11.028 vítimas de TCE,

sendo que 555 (5%) necessitaram de internação hospitalar e 127 evoluíram para óbito (23). De acordo com dados DATASUS (www.datasus.gov.br), de janeiro de 2005 a setembro de 2006, 48.872 pessoas foram internadas por TCE, sendo que, 21.541 eram da Região Metropolitana de São Paulo. A taxa de mortalidade verificada para estes casos foi de 9,63% (30), em 2008. A notificação da internação, “Causas Externas” representa a terceira causa mais frequente de morte (31). No Brasil, em 2011, foram realizadas 547.468 internações por causas externas variadas, sendo que 12.800 vieram a óbito representando 2,34% da taxa de mortalidade no ano (www.datasus.gov.br).

3.2 Definição

O TCE é caracterizado como qualquer lesão que acarreta um trauma externo, sendo sua consequência, lesões anatômicas do crânio, tais como, fratura ou laceração do couro cabeludo, bem como comprometimento funcional das meninges, encéfalo ou seus vasos, encontra-se dividido, segundo sua intensidade, em leve, moderado e grave, resultando em alterações cerebrais que podem acarretar déficits momentâneos ou permanentes, de natureza física e neuropsicológica (cognitiva, comportamental e emocional) (32-35).

As de natureza física compreendem alterações musculoesqueléticas, distúrbios cardiovasculares, disfunções endocrinológicas, visuais, alterações no trato intestinal e urinário, bem como na dinâmica respiratória, além de comprometimentos no sistema sensório-motor (18, 36, 37). Os aspectos neuropsicológicos incluem rebaixamento da memória, dificuldades de

aprendizagem, prejuízos atencionais, dificuldade em tomar iniciativa, planejar e prever meios de solucionar problemas complexos ou fora da rotina, perda da autoconfiança, diminuição do senso ético e autocrítico, indiferença afetiva, baixa motivação, irritabilidade, euforia e agressividade (19, 38-43). 50% a 75% dos indivíduos que sofreram TCE grave apresentam sintomas cognitivos e comportamentais que se mantêm presentes em seguimentos de até 15 anos (44, 45). Embora as equipes de emergência sejam mais familiarizadas com TCE grave, o TCE leve abarca 70% a 80% de todas as lesões (46). É importante ressaltar que mesmo uma lesão sendo leve ela pode causar prejuízos persistentes no comportamento, em especial na cognição (47, 48).

Além de definir o que é o TCE, é importante saber que existe uma classificação que permeia os níveis de gravidade. Essa classificação é pautada na escala de coma de Glasgow, que é considerada referência para identificação dos estados de consciência pós trauma (49). Os níveis de gravidade do TCE são divididos da seguinte forma: leve (13 a 15), moderado (8 a 12) e grave (3 a 7) (50). A compreensão desse nível de gravidade do TCE auxilia o processo de compreensão da evolução do caso, bem como para definição de prognóstico de melhora (49, 50).

Os efeitos a longo prazo do TCE podem causar impacto direto em sua qualidade de vida. Foi realizada uma avaliação de 424 pacientes três meses após ocorrência de TCE leve, observando que mais da metade apresentava queixas relacionadas a cefaleia persistente e problemas de memória e cerca de 34% dos pacientes não conseguiram retornar ao seu trabalho anterior ao acidente. Os autores correlacionaram essa taxa de desemprego com o impacto da lesão cerebral,

em termos de sequelas neurológicas e déficits cognitivos, bem como com a resposta psicológica e estressora da lesão, o que mostra que mesmo em lesões leves pode haver impacto na qualidade de vida do sujeito (51).

3.3 Biomecânica do TCE

As lesões causadas pelo TCE são classificadas em quatro grandes grupos: fraturas do crânio, lesões focais, lesões difusas e lesões penetrantes (52). As lesões difusas diferem das focais pelo fato de geralmente não apresentarem dano estrutural macroscópico. Este tipo de lesão causa disfunção cerebral difusa e afeta cerca de 40% dos pacientes com TCE grave (52, 53). Basicamente, o TCE é um resultado de dois mecanismos básicos de lesão: por contato ou inercial (aceleração). As lesões por contato requerem a ocorrência de traumatismo direto do crânio contra outro objeto. Já as lesões por inércia, comumente chamadas de lesões por aceleração, são decorrentes da movimentação brusca e intensa do crânio, independentemente da ocorrência de impacto do crânio contra estruturas externas.

As lesões cerebrais não penetrantes têm características diferentes das lesões penetrantes e a dificuldade de dimensionar os danos exatos concerne na dificuldade em identificar a localização exata da lesão (54).

Vale ressaltar que, dos 3 tipos possíveis de aceleração (translacional, rotacional e angular), a do tipo angular é aquela que mais está associada à lesão axonal difusa (LAD) pois neste mecanismo existe uma combinação de movimentos

translacionais e, principalmente, rotacionais, acarretando lesão difusa cerebral (55, 56).

Os 3 principais tecidos envolvidos no TCE (osso, vasos e parênquima cerebral) diferem consideravelmente no que diz respeito às suas tolerâncias à compressão, tensão e cisalhamento, laceração ou ruptura axonal. Estas diferentes propriedades tornam o cérebro susceptível a forças rotacionais abruptas. Quando o crânio sofre uma rotação brusca, a inércia do cérebro faz com que este continue parado por uma fração de segundos, apesar do crânio já estar em movimento. Assim, as camadas superficiais do cérebro (mais próximas do crânio) são aceleradas (ou freadas) antes das profundas, produzindo uma tensão de cisalhamento. Como consequência, esta tração pode causar a ruptura de axônios e vasos em várias regiões do cérebro, notadamente nos tratos longos, transição córtico-subcortical, regiões dorsolaterais rostrais do tronco encefálico, corpo caloso, hipocampo e no cerebelo (57-59).

3.4 Lesão Axonal Difusa

A lesão axonal traumática difusa (LATD), mais comumente conhecida pelo termo lesão axonal difusa (LAD) é responsável por quase 1/3 das mortes em decorrência do TCE. Trata-se da principal causa de sequelas neurológicas nos sobreviventes (60-62). E é um dos tipos das mais importantes causas de sequela neurológicas dentre os tipos de trauma fechado, por conta da força de aceleração/desaceleração com alteração neuronal difusa, principalmente de axônios (63).

Strich publicou, em 1956, a primeira descrição neuropatológica descrevendo o momento da lesão cerebral como um cisalhamento de fibras nervosas resultante em perda de volume encefálico significativo, relacionada ao trauma difuso da substância branca (64).

Observou-se que a evolução e prognóstico das vítimas de TCE fechado ocorriam de forma diferentes, principalmente entre os de lesão focal e lesão difusa. O trauma focal possui uma taxa maior de ocorrência, enquanto que o trauma difuso possui um índice maior de mortalidade e de sequela incapacitante (52). Desta forma, podemos observar que a LAD pode provocar alterações funcionais globais, tanto no âmbito da cognição quanto relacionado a aspectos motores, sensitivos ou autonômicos e a degeneração walleriana causada pela LAD pode ser contínua, mesmo após um tempo de lesão (65).

O espectro da LATD contempla, desde a sua forma mais leve (concussão), quando há apenas alterações na excitabilidade neuronal sem danos à estrutura celular, até os casos mais graves, quando ocorre dano axonal difuso ao nível microscópico (52).

A terminologia da LATD foi esclarecida por Geddes, Whitwell e Graham (66). As definições sugeridas pelo autor são:

- Lesão Axonal Traumática (LAT): lesão dos axônios causado por trauma. A extensão pode variar bastante, podendo acometer apenas pequenos focos ou tratar-se de lesões extensas do parênquima cerebral.
- Lesão Axonal Traumática Difusa: originalmente chamada de “LAD”, esta representa a forma mais grave deste espectro.

- Lesão Axonal Difusa: inicialmente foi descrita como uma síndrome clinicopatológica de pacientes inconscientes desde o momento do TCE, sem lesões expansivas intracranianas e com lesão difusa dos axônios no tecido cerebral, incluindo o tronco encefálico (62). Idealmente, a etiologia traumática do dano axonal deve sempre ser citada quando o termo for usado para descrever um diagnóstico neuropatológico.

Para fins didáticos e considerando a consagração do termo LAD na prática clínica, utilizaremos este termo para descrever a extensa lesão axonal difusa cerebral decorrente do TCE.

Geralmente estas lesões resultam do envolvimento da substância branca quando submetidas a forças rotacionais, bem como por meio do efeito da aceleração e desaceleração sobre o parênquima encefálico, exercendo tensão de cisalhamento nas fibras e, conseqüentemente, lesão axonal (53, 57, 58, 67).

3.5 Anatomia Patológica

O diagnóstico de LAD só pode ser confirmado por meio do exame anátomo-patológico (EAP) (58, 59). Entretanto, algumas alterações macroscópicas podem sugerir a presença de LAD.

- Lesões focais do corpo caloso, vistas como focos hemorrágicos. Ocasionalmente estas hemorragias podem romper o septo interventricular, formando hemoventrículo.

- Lesões focais nos quadrantes dorsolaterais das porções rostrais do tronco encefálico. Pequenas lesões hemorrágicas podem ser vistas próximas dos pedúnculos cerebelares superiores.

- “*Gliding Contusions*”: lesões hemorrágicas afetando a substância branca parassagital na porção superior dos hemisférios cerebrais, geralmente na zona de transição entre a substância branca e cinzenta. Com frequência, são bilaterais e assimétricas (58, 59).

A gravidade da LAD tem sido descrita em uma classificação baseada nos achados macro e microscópicos de tecido cerebral impregnados por prata, identificando assim edema axonal e dilatações (bulbos) (58, 59):

- LAD grau I: dano axonal difuso presente no corpo caloso, substância branca dos hemisférios cerebrais, tronco encefálico e cerebelo.

- LAD grau II: lesões adicionais, caracterizadas por anormalidades focais, são encontradas no corpo caloso, geralmente como hemorragias puntiformes.

- LAD grau III: além dos achados presentes no grau II, encontramos ainda lesões focais nas regiões dorsolaterais da porção rostral do tronco encefálico.

Em um primeiro momento, as alterações microscópicas da LAD são imperceptíveis, sendo apenas possível identificar as lesões por meio de imunohistoquímica, que mostra acúmulos focais de precursores de proteína β -amilóide (PPA) e outras proteínas transportadas anterogradamente. Após 12 a 24 horas já é possível verificar no EAP convencional varicosidades axoniais. De 24

horas a 2 meses, o EAP convencional revela edema axonal, sendo melhor demonstrados nas colorações à base de prata. Após 2 meses até anos depois, a degeneração walleriana subsequente leva à perda de fibras (68, 69).

Para melhor ilustrar a LAD, apresentamos exames de imagens de um dos pacientes incluídos em nosso estudo. A primeira imagem trata-se de uma Tomografia Computadorizada (TC) de crânio sem contraste, corte axial, realizada uma hora após o traumatismo, revelando focos hemorrágicos contusionais puntiformes temporais à esquerda associado a inchaço cerebral difuso (apagamento das cisternas da base e dos sulcos cerebrais) (figura 1). Também podemos observar a Ressonância Magnética (RM) do encéfalo, corte axial, realizada um mês após o traumatismo, demonstrando múltiplos focos de marcado hipossinal nas sequências de susceptibilidade magnética, predominantemente subcorticais, esparsos pelos lobos cerebrais. Dentro do contexto referido de TCE, pode representar LAD (Grau I). As setas demonstram os focos de marcado hipossinal nas sequências de susceptibilidade magnética, predominantemente subcorticais, esparsos pelos lobos cerebrais, mais evidentes na região anterior e mesial do lobo temporal esquerdo. Sendo compatíveis com produtos de degradação da hemoglobina (figura 2).

Figura 1: TC de crânio realizada uma hora após o acidente de um dos pacientes inseridos em nosso estudo (imagens cedidas pelo Instituto de Radiologia (INRAD) do HCFMUSP)

Figura 2: RM de encéfalo realizada um mês após o TCE desse mesmo paciente citado anteriormente (imagens cedidas pelo INRAD do HCFMUSP)

3.6 Patogênese

Na LAD, o dano estrutural básico é a axoniotomia. Dois mecanismos básicos estão implicados na patogênese: a axoniotomia primária e a secundária.

A axoniotomia primária ocorre de forma imediata ao trauma tecidual, permitindo o influxo de cálcio e ativação de proteases. Estudos em humanos detectaram lesões histológicas entre 4 a 6 horas do trauma (70, 71). Existe também a axoniotomia secundária, ou seja, aquela que ocorre em um período de horas após o trauma e que pode se estender por anos (57, 72-74).

A falha dos mecanismos de reparo celular ou a ocorrência subsequente de lesões isquêmicas resultam na desconexão do segmento axonal distal. O transporte axoplásmico continua e este bloqueio decorrente da desconexão axonal resulta em acúmulo de material proximal, com edema celular localizado.

A importância do conceito de axoniotomia secundária está na implicação de adotar medidas de neuroproteção no sentido de evitar a instalação de lesões secundárias isquêmicas, poupando quantidades crescentes de axônios. Inclusive, é possível que a cascata de lesão secundária possa explicar alguns casos de TCE inicialmente classificados como leve e que pioram clinicamente ou que apresentam sequelas graves durante a evolução (75). Trata-se de um fenômeno de progressão dinâmica de lesão neuronal secundária (60, 61, 73, 74, 76, 77).

Ocorre uma sequência de alterações mitocondriais, seguida de alterações metabólicas energéticas da célula neural (78), ocasionando estresse oxidativo e

peroxidação lipídica, promovendo uma neuroinflamação e ativação microglial na substância branca (79).

Durante a axoniotomia secundária também ocorre o desbalanço iônico que provoca disfunções axoniais permanentes, decorrente de uma lesão neuronal com alto nível de Ca^{2+} (80-82).

A axoniotomia primária é mais rara que a axoniotomia secundária, na LAD, já que o que mais ocorre é a destruição do citoesqueleto gerando tumefação axonal (83).

É difícil de ser mensurado o tempo para a axoniotomia apenas observando um grupo de axônios com lesão, tentando prever quais desconexões poderiam ter ocorrido, já que a axoniotomia não pode ocorrer ao mesmo tempo em diversas partes cerebrais, tendo variação do tamanho do axônio para suas formas de reação (84).

Existem outros estudos que revelam sequelas cognitivas em vítimas de LAD após 6 meses de trauma, por conta de um hipometabolismo difuso da glicose (85, 86).

A perda ou diminuição da atividade neuronal pode ser em decorrência do hipometabolismo da glicose em regiões focais, tais como regiões frontais e temporais (87).

Essa desconexão anátomo funcional e esses danos nos nervos axoniais, decorrentes da região cortical e subcortical pós trauma, prejudicam o funcionamento das redes neuronais e, por consequência há diminuição de sua atividade neuronal, caracterizando a LAD (85, 86).

O desequilíbrio entre o fluxo sanguíneo encefálico e o metabolismo glicólico pode ser um dos fatores determinantes para as consequências do trauma. E esse desequilíbrio pode ser reestabelecido após 6 meses, ou mais, do evento traumático. Esses resultados estão relacionados ao mecanismo de trauma na LAD, envolvendo aceleração e desaceleração e forças rotacionais (85).

As regiões ventrais do córtex são fortemente conectadas às regiões límbicas, com a amígdala e a região do estriado ventral, que são ligadas às emoções, o tálamo e o núcleo monoaminérgico do tronco encefálico são associados à excitação e motivação, enquanto que a região dorsolateral está conectada aos lobos frontais, como o córtex frontal lateral, que se relacionam à cognição (85). A ativação do córtex cingulado dorsal anterior e do córtex frontal lateral está frequentemente associada e tende a ser maior para tarefas mais difíceis e que provocam ansiedade. Quando houve diminuição do fluxo sanguíneo na região do cíngulo anterior a demanda cognitiva diminuía. Essa região do córtex cingulado anterior poderia estar relacionada às funções executivas, como memória operacional, controle inibitório, julgamento, motivação e monitoramento do desempenho (88).

Atualmente exames de imagem, como a imagem do tensor de difusão (DTI) estão sendo estudados como técnica para detecção da LAD in vivo, porém ainda não é considerada uma técnica muito utilizada na prática clínica devido ao alto custo (65). Conhecer as alterações anátomo patológicas e metabólicas decorrentes da LAD é fundamental para compreender o funcionamento global como um processo que poderá interferir na funcionalidade do paciente.

Estudos revelam que o trauma ocorre com a deformação dos tractos da substância branca, interrompendo o transporte de material axonal, provocando tumefação axonal algumas horas após o trauma. Por meio de exame imunohistoquímico realizado em axônios lesionados, a imunorreatividade para PPA pode ser considerada como uma técnica sensível para a detecção do dano axonal. Devido ao rápido transporte pelo axônio, duas horas após o trauma, A PPA já pode ser identificada nos axônios lesionados. Dessa forma, a técnica imunohistoquímica da PPA é considerada o padrão ouro para a detecção do comprometimento axonal. Assim, a confirmação diagnóstica da LAD é possível apenas por meio de exames histopatológicos do tecido encefálico post-mortem (63).

3.7 Aspectos Clínicos

Tipicamente, os pacientes com LAD apresentam-se inconscientes desde o momento do impacto, não apresentam intervalo lúcido e permanecem com grave acometimento do nível de consciência por período superior a 6 horas. Já naqueles pacientes com um grau de lesão menos importante podem recuperar o nível de consciência com ou sem sequelas subsequentes.

As lesões cerebrais difusas são classificadas em 4 grupos: concussão leve, moderada (ou clássica), grave e LAD (66). Do ponto de vista clínico, a LAD é o termo usado para descrever o paciente que fica em coma por um período superior a seis horas após o impacto. Para que seja estabelecida como LAD, esta alteração do nível de consciência (de acordo com a Escala de Coma de Glasgow) não pode

ser secundária a lesão expansiva ou isquêmica, já que se trata de uma lesão difusa. A LAD leve ocorre em 8% dos TCE graves. O coma tem duração de 6 a 24 horas.

Após o traumatismo, as vítimas de TCE podem evoluir com déficits psicológicos ou neurológicos. A evolução é variável: 78% dos casos evoluem de maneira favorável, 2% apresentam sequelas graves, 1% evolui com estado vegetativo persistente e óbito ocorre em 15% dos pacientes. A LAD moderada, presente em 20% dos TCE graves, é caracterizada pelo estado de coma superior a 24 horas e a recuperação é frequentemente incompleta (89). A evolução é favorável em 59% das vítimas, com sequelas graves em 12%, estado vegetativo persistente em 5% e evolução fatal em até 24% dos casos. Por último, a LAD grave ocorre em 16% dos TCE graves e caracteriza-se por coma com duração de dias ou semanas. Estes pacientes têm sinais frequentes de disfunção do tronco cerebral e disautonomia (hipertensão arterial sistêmica, hiperhidrose e hipertermia). A evolução é favorável em apenas 28% dos casos; 14% apresentam sequelas graves, 7% evoluem para estado vegetativo persistente e 57% morrem (52, 61, 73).

3.8 Aspectos neuropsicológicos

Os aspectos neuropsicológicos de um TCE dependem de diversos fatores, dentre os quais a gravidade do traumatismo e o tipo de lesão sofrida (axonial difusa ou focal), idade do paciente, bem como fatores pré-mórbidos, como as capacidades cognitivas prévias, o nível de inteligência geral, a profissão e o rendimento escolar ou acadêmico (23, 27, 46).

Os aspectos cognitivos e comportamentais da disfunção cerebral difusa incluem problemas de memória, atenção, concentração, dificuldades no raciocínio abstrato de alto nível, resultando em raciocínio rígido e concreto, inflexibilidade e lentificação do raciocínio e da velocidade de resposta. Labilidade emocional e flutuação também estão presentes. Os sintomas tendem a ser mais graves imediatamente após a lesão, ou em estágios subsequentes ao trauma, que podem aparecer de maneira transitória e, dependendo da gravidade do trauma, aumentar a duração e sequelas do problema (46, 90).

É importante salientar que pacientes vítimas de TCE podem apresentar mais de um padrão de alterações que dependem da gravidade do trauma, o que em grande parte, determinará se haverá sequelas significativas ou não. Indivíduos que sofreram TCE leve sofreram alterações apenas na fase pós-aguda, não caracterizando sequelas permanentes, entretanto muitos destes pacientes, embora sem alterações cognitivas aparentes, poderão apresentar dificuldades para reiniciar as atividades que desempenhavam antes do trauma. Já, no TCE grave, podem-se observar comprometimentos em várias esferas, sem que seja possível determinar um padrão único de prejuízos (23, 46, 91, 92).

Apesar dos pacientes com TCE apresentarem déficits neurológicos transitórios (93), as mudanças cognitivas podem ser persistentes, especialmente em lesões moderadas e graves, e incluem: diminuição na flexibilidade mental, na atenção, planejamento, organização, sequenciamento, julgamento, fluência verbal, memória operacional e impulsividade (94).

A avaliação neuropsicológica pós TCE é essencial, compreendendo que se a atenção está prejudicada há uma dificuldade na retenção das informações, sendo claro o impacto no desempenho da memória (90). Se o indivíduo apresenta um transtorno afetivo subjacente, a atenção também pode estar prejudicada em consequência da perda de interesse ou distração (95-98).

As consequências oriundas do TCE do ponto de vista neuropsicológico são dramáticas e inclui um espectro amplo de alterações cognitivas, comportamentais e sensitivo-motoras, o que pode aumentar a incidência de sintomas depressivos e esses estarem associados ao aumento da frequência de distúrbios, como de ansiedade, prejuízos cognitivos e incapacidades no geral (96). Levando-se em consideração pacientes que sofreram TCE moderado e grave, um estudo recente verificou que 53,1% dos pacientes preenchiam critério para depressão maior pelo menos uma vez durante o acompanhamento de 12 meses. Dentre esses pacientes, a probabilidade de comorbidade foi de 60% para transtorno de ansiedade (99).

Alguns estudos já demonstraram a correlação entre LAD e comprometimento de funções executivas, atenção e memória (47, 48, 100). Existe uma correlação positiva entre a anisotropia fracionada vista da RM (um marcador de LAD) e prejuízo cognitivo (100).

3.9 Alterações psiquiátricas em pacientes com TCE

Como já discutido na literatura, diversas são as alterações neuropsicológicas pós TCE. Dentre elas, observamos as alterações psiquiátricas relacionadas a modificações da condição do humor (101).

Essas alterações psiquiátricas representam uma grande preocupação após o TCE, muitas vezes contribuindo para pior recuperação após lesão (102).

Para poder se predizer qual o impacto dessas alterações psiquiátricas na vida do paciente, é necessária uma avaliação para se verificar a existência e intensidade desses sintomas e qual seu impacto na vida do paciente pós TCE (103).

Em um estudo sobre o impacto do TCE na qualidade de vida, na fase crônica, observou-se que somente cerca de 7% dos casos houve retomada da sua vida anterior ao acidente. A maioria dos casos apresentava ansiedade elevada e irritabilidade e dificuldade na autonomia (104).

Dentre as alterações psiquiátricas mais frequentes, estão os sintomas depressivos e sintomas ansiosos. Dependendo de sua frequência e intensidade podem desencadear quadros clínicos de transtornos de humor, como o Transtorno de Depressão Maior e o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) (105).

Além de transtornos psiquiátricos o TCE também pode desencadear síndromes neurológicas que causam um grande impacto no humor, como observado na literatura o quadro clínico de Síndrome Pseudobulbar, que se caracteriza por episódios involuntários de choro e riso, devido a ocorrência do evento traumático vivenciado na situação do TCE (106). Esse estudo adotou como amostra veteranos de guerra e foi observado que os sintomas depressivo, ansiosos e de estresse pós-traumático estavam associados ao desenvolvimento dessa síndrome (106).

Observamos na literatura que esses sintomas de ansiedade e depressão englobam as principais comorbidades que ocorrem após o TCE, principalmente no

primeiro ano, associadas a rebaixamento cognitivo e dificuldade em retomar atividades cotidianas e sociais (101, 105, 107).

Encontramos evidência na literatura de estudo que avaliou os aspectos funcionais e de humor, após um ano de TCE grave e observou-se que os pacientes que não obtiveram melhora dos aspectos funcionais também se mantiveram sem melhora dos sintomas ansiosos e depressivos. (108).

Com essas alterações funcionais e de humor pós TCE, muitas vezes se faz necessária a presença constante de suporte social e familiar, até mesmo como meio facilitador da reinserção desse paciente no mercado de trabalho e para retomar os papéis sociais desempenhados anteriores a lesão cerebral (109).

Em um estudo de revisão da literatura observamos que grande parte das vítimas de TCE apresentavam alterações relativas ao humor e pequena parte dessa amostra de estudos mostrava que esses pacientes contavam com suporte social e familiar, como facilitador nesse processo de enfrentamento. Os resultados também mostraram que a ausência desse suporte externo ou a falta de preparo dos familiares no trato dessa situação gerava ainda mais ansiedade no paciente com TCE e nessas pessoas que faziam parte de seu ciclo social e familiar (109).

Ainda há uma falta de parâmetros mais bem definidos para avaliar os transtornos psiquiátricos decorrentes do TCE, o que leva a uma ampla gama de diagnósticos e sintomas. O diagnóstico de Depressão após TCE aparece na literatura como uma condição mais estabelecida, com estudos mais homogêneos. Os distúrbios de ansiedade foram estudados de forma heterogênea, geralmente

associados com outros transtornos psiquiátricos, mais como sendo um sintoma decorrente do que um transtorno, propriamente dito (102, 110).

Entretanto, o transtorno de ansiedade é uma das principais comorbidades psiquiátricas incapacitantes pós TCE, merecendo maior ênfase e destaque na literatura, a fim de colaborar com a minimização de seu impacto na vida das vítimas pós lesão cerebral (102).

3.10 Ansiedade interferente nas funções neuropsicológicas pós TCE

Como já discutido anteriormente, os distúrbios de ansiedade são frequentemente associados como comorbidades clínicas após TCE (10, 102).

Na literatura observamos que os sintomas ansiosos em nível significativos aparecem ainda no primeiro ano pós TCE (10).

Outro aspecto que é importante de ser considerado é o fato de que a ansiedade pré mórbida pode ser um preditor para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos pós TCE, como Transtorno de Ansiedade Generalizada, por exemplo (10, 102).

O distúrbio de ansiedade pré mórbido pode ter etiologias diversas, envolvendo fatores ambientais ou genéticos. As reações ansiosas pós lesões cerebrais, ocorrendo no cenário de eventos traumáticos, podem se manifestar de diversas formas e seu impacto vai depender muito desses preditores e etiologias (102).

É sugerido na literatura de que indivíduos com ansiedade pré mórbida tenham maior percepção dos seus déficits cognitivos pós lesão, o que pode favorecer ou prejudicar um processo de reabilitação, com variações de acordo com suas

habilidades de enfrentamento, havendo a necessidade de mais estudos a respeito desse tema (10).

Para avaliação da existência e intensidade dos distúrbios ansiosos pós TCE, existem escalas que verificam a auto percepção do paciente frente a esses sintomas. Dentre as escalas citadas pela literatura está o Inventário de Ansiedade Estado-Traço (IDATE) (13, 110-112).

O IDATE é uma escala que permite com que o paciente se auto avalie em relação a sintomas ansiosos. Na versão IDATE Traço, essa avaliação é em relação aos traços de ansiedade relacionados a personalidade, o que permite observar se esses sintomas ansiosos são pré mórbidos a lesão encefálica. Já na versão IDATE Estado, é possível observar a ocorrência de ansiedade atualmente na vida do paciente e o quanto essa sintomatologia interfere em seu dia a dia (113).

Em relação a forma de tratamento do distúrbio de ansiedade pós TCE, existem várias abordagens indicadas na literatura.

Numa dessas abordagens, encontramos uma evidência de que a psicoterapia, independente do aporte teórico psicológico utilizado, mostra resultados favoráveis na minimização dos sintomas ansiosos pós TCE, além de auxiliar na regulação do humor, e também favorece um melhor enfrentamento dos déficits decorrentes na lesão, como danos físicos e incapacidades em relação a autonomia (112).

Um outro estudo observado na literatura correlacionou o tratamento para distúrbios ansiosos, seja por via medicamentosa ou por outras terapias, com a melhora do padrão do sono pós TCE (107).

A ansiedade, além de causar impacto na qualidade de vida e ter relação com formas de enfrentamento pós TCE, também demonstra evidências na literatura de seu impacto na cognição.

Uma dessas evidências da literatura apresenta um estudo que faz uma associação entre o comprometimento cognitivo com distúrbios de ansiedade pós TCE, citando que cerca de 27,3% dos casos apresenta distúrbios ansiosos após um ano de lesão (10).

Há evidências que correlacionam o alto nível de sintomas ansiosos com a piora do desempenho em testes que medem a velocidade de processamento (10) e a memória operacional (10, 114), já que essa lentificação de pensamento gera um esforço maior para resolução de testagens neuropsicológicas e até mesmo para a execução de atividades do seu cotidiano (10).

Também é sugerido na literatura que as alterações na cognição podem ser um dos causadores dos distúrbios ansiosos, já que o paciente tem que se readaptar às suas condições de vida, por conta dos déficits cognitivos, o que favorece um aumento da ansiedade (10).

Dentre as sequelas cognitivas que sofrem interferência dos distúrbios de ansiedade pós trauma estão as funções executivas (10, 115, 116).

3.11 Alterações de funções executivas em pacientes com distúrbios de ansiedade pós TCE

Os distúrbios de ansiedade estão associados a alterações nas funções executivas pós TCE, podendo ocasionar, ao paciente, dificuldade no controle inibitório e na flexibilidade cognitiva (10, 11).

Apesar deste fato, ainda há na literatura poucos estudos que correlacionam as funções executivas com os distúrbios de ansiedade, geralmente eles são citados englobando outras funções cognitivas e alterações de humor.

Dentre os estudos que citam as funções executivas e sintomas ansiosos, é possível observar que há evidências que mostram que lesões em regiões frontais e límbicas podem favorecer tanto alterações das funções executivas como aumento dos sintomas ansiosos (10). Além disso, observa-se também que lesões em região frontal podem provocar prejuízo no comportamento social, devido a um aumento dos sintomas ansiosos e dificuldades em flexibilidade cognitiva, podendo ocasionar prejuízo em sua qualidade de vida (11).

Em um estudo que correlacionou alterações das funções executivas com aspectos relacionados ao humor foram evidenciados pacientes com um pior desempenho em tarefas de avaliação das funções executivas com sintomas ansiosos em nível significativo, com impacto na funcionalidade de vida na fase crônica pós TCE grave (117).

Também existem evidências que mostram que há melhora, tanto espontânea quanto àquelas vítimas de TCE que realizaram intervenções terapêuticas, da cognição, englobando as funções executivas, com a melhora do humor, englobando a melhora dos sintomas ansiosos (118, 119).

Encontrou-se na literatura evidência de que os traços de personalidade e a autoconsciência podem ter influência nas sequelas de funções executivas pós trauma, dentre eles, o traço de personalidade ansioso pode favorecer ou prejudicar a auto percepção e impacto na vida do paciente (120).

Também foi observada pouca correlação entre alterações de funções executivas e o aumento dos sintomas ansiosos em vítimas de LAD traumática. Apesar da neuroplasticidade favorecer a melhora, essas lesões difusas podem ocasionar em sequelas cognitivas permanentes, havendo a necessidade de realizar um processo de reabilitação cognitiva e outras terapêuticas para melhora da sintomatologia ansiosa e do funcionamento executivo (112).

3.12 Neuroplasticidade pós TCE

É importante salientar que existe um processo de neuroplasticidade que favorece a recuperação dessas funções cerebrais. A neuroplasticidade por ser definida como a capacidade do SNC promover alterações plásticas decorrentes de adaptações promovidas por meio de experiências e aprendizagem (4).

Frente a uma lesão cerebral a neuroplasticidade atua no desenvolvimento neuronal e no processo de recuperação e homeostase de recuperação após lesão, bem como na adaptação e reorganização para compensar ou restaurar as funções alteradas (4, 121).

A neuroplasticidade é um processo natural, que pode ir acontecendo mesmo tempos após a ocorrência do trauma. Observa-se que, na fase aguda do trauma, a lesão neuronal ocorre imediatamente podendo causar prejuízo na conectividade

entre diferentes partes do cérebro por conta da quebra no processo axonal, provocando morte do tecido neuronal e lesão primária (122-124). Nesse momento, aumenta o potencial de modificação nas redes neuronais que levam à formação de novas conexões, a neuroplasticidade favorece na recuperação funcional e redução de edema e inflamação, além de promover a remielinização e uma possível reorganização cortical determinante nos déficits neurológicos (124).

Na fase crônica há uma queda na auto regulação vascular e prejuízo na integridade da barreira hemato-encefálica, além de risco de lesão isquêmica, morte celular e alterações anatômicas e funcionais decorrentes da lesão difusa (125). São poucos os estudos referentes a neuroplasticidade na fase crônica, mas sabe-se que ela ocorre de forma mais lentificada do que na fase aguda e que a modulação dessa série de ações em uma transmissão sináptica é uma importante forma de promover plasticidade cerebral (125).

Diversas abordagens terapêuticas são estudadas como forma de favorecer a melhora das funções executivas e dos distúrbios de ansiedade pós TCE, favorecendo o processo natural de neuroplasticidade (11, 126). Dentre elas, está a EMT (127).

3.13 Estimulação Magnética Transcraniana em pacientes com TCE

A EMT vem sendo utilizada como uma nova ferramenta na reabilitação neurológica de pacientes vítimas de TCE (19, 127).

A EMT está baseada no princípio da indução eletromagnética e constitui um método não invasivo de estimular neurônios do córtex motor por meio do couro

cabeludo e crânio (128, 129). Essa técnica também pode ser utilizada para estudos funcionais e mapeamento cortical, em decorrência de ser um método de evidência e precisão de estimulação. Sobretudo, quando os pulsos de corrente induzida são aplicados de forma repetitiva pode-se aumentar ou diminuir a excitabilidade cortical (dependendo dos parâmetros de estimulação), do mesmo modo que estimular o processo de reorganização e plasticidade sináptica nas redes neuronais estimuladas, favorecendo a reabilitação neuronal (7, 130, 131).

Modalidades de estimulação cerebral não invasivas permitem aos pesquisadores estudar a atividade do cérebro humano em tempo real, caracterizar o equilíbrio de excitação e inibição cortical, e, finalmente, orientar mudanças plásticas (20). Utiliza-se uma bobina de arame colocado sobre o couro cabeludo, gerando um campo magnético local. Este campo magnético gera uma corrente elétrica que flui por meio da área alvo, induzindo a despolarização neuronal. Os efeitos induzidos dependem de vários parâmetros técnicos, incluindo a intensidade e o número de estimulações (isto é, da frequência), a orientação da bobina, o foco e profundidade da estimulação (7, 132, 133).

Os efeitos também dependem de uma série de variáveis como idade e eventuais tratamentos farmacológicos. Alguns estudos mostram que a EMT permite avaliar o estado de excitabilidade do córtex motor medindo o que é conhecido como o limiar motor (129). Alguns trabalhos têm mostrado a eficácia da EMT na reabilitação dos pacientes com lesão cerebral em diversas funções neurológicas, como melhora da função motora da mão (18), melhora dos aspectos relacionados ao humor (134-137), melhora das funções visuoespaciais (138, 139), melhoras dos

aspectos relacionados a linguagem (140-142), melhora das funções executivas (8, 143), diminuição da espasticidade (144-148), diminuição da dor (149, 150) e melhora da marcha (151).

Essa técnica tem se mostrado promissora na melhora das funções neurológicas em pacientes após acidente vascular encefálico. Sua recuperação está relacionada com vários processos plásticos que conduzem à reorganização do sistema nervoso central. Dentre eles, alterações na conectividade sináptica e excitabilidade em células neuronais adjacentes à região isquêmica ou no hemisfério contralateral não afetado em caso de lesões mono-hemisféricas (152).

Além disso, a terapia com estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) é uma forma não-invasiva de se produzir potentes mudanças na excitabilidade cortical e induzir neuroplasticidade, fundamentais para a recuperação funcional desses pacientes (153). Além dos pacientes com AVE a terapia com EMTr fornece grandes perspectivas à reabilitação em doenças crônicas, dor crônica, Doença de Parkinson e depressão.

Esses dados nos mostram que a utilização de EMT é, por conseguinte, uma opção terapêutica viável e com extensas potencialidades em diversas disfunções neuropsiquiátricas de alta prevalência, além de ser primordial para a compreensão dos processos de adaptação patológicos e neuropsicológicos que seguem após lesões adquiridas (129, 153, 154).

3.14 Segurança da EMT

De acordo com publicações atuais os pulsos de EMT, tanto simples quanto repetitivos, são seguros, no entanto pode ocorrer efeito adverso sendo a principal causa a cefaléia de fraca intensidade e pequenos espasmos musculares que poderão ocorrer no local da estimulação (17, 128, 132, 155).

Os estudos relatam que a principal apreensão relacionada com esse tipo de terapia é a possibilidade de um desencadeamento de atividade epileptiforme em pessoas que são suscetíveis com uma frequência de estimulação acima de 25-30hz, as quais, mediante esse fator, não são usadas na prática clínica (128, 146, 156).

A EMTr é contra indicada para pessoas que fazem uso do marca-passo ou outros dispositivos eletrônicos implantáveis, em detrimento de ocorrer danos aos seus componentes internos. Implantes metálicos intracranianos como, por exemplo, cliques de aneurisma, podem sofrer o efeito de forças mecânicas ao serem expostos ao campo magnético (128, 157). O maior efeito colateral descrito é a indução de crise convulsiva, que são auto limitadas e geralmente não recidivam (17, 155). Uma outra preocupação se refere aos pacientes com falhas ósseas ou submetidos a uma craniotomia (128, 131). A condutância das estruturas estaria modificada, bem como os efeitos corticais induzidos pela EMT.

3.15 Tratamentos para ansiedade com EMT

Existem poucos estudos que falam especificamente do tratamento com uso da EMT para distúrbios de ansiedade, geralmente aparecem mais estudos que correlacionam outras comorbidades clínicas com os sintomas ansiosos.

Foi realizada uma pesquisa online de literatura, incluindo bases de dados Web of Science MEDLINE / PubMed MEDLINE. Incluímos publicações a partir de qualquer momento até julho de 2018. Incluímos ensaio clínico utilizando as palavras-chave: “TMS”, “transcranial magnetic stimulation”, “non invasive brain stimulation” e “anxiety”. Para uma melhor compreensão dos resultados, dividimos a população-alvo no estudo em duas categorias: 1- pacientes com Transtornos de Ansiedade, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – Quinta Edição (DSM-5) e todos esses estudos tratavam da ansiedade como desfecho primário; 2- Sintomas de ansiedade, contendo distúrbios neurológicos e psiquiátricos que avaliaram sintomas ansiosos como comorbidade e todos esses estudos tratavam da ansiedade como desfecho secundário. Foram mostrados 287 resultados, desses foram selecionados 28 estudos, sendo cinco que tratavam do uso da EMT como forma de intervenção para transtornos de ansiedade como desfecho primário (figura 3) (158-162) e 23 estudos utilizavam a EMTr como forma de intervenção de outras patologias como desfecho primário e tratavam da ansiedade como comorbidade e desfecho secundário (figura 4) (163-185).

Em nossa pesquisa, encontramos dois tipos de desenho de estudo; nos artigos sobre Transtornos de Ansiedade, 4 estudos foram ensaio clínico randomizados e um estudo foi aberto; nos artigos sobre Sintomas de Ansiedade 14 estudos foram ensaio clínico randomizados e 9 estudos foram abertos.

Autor/ Ano	Paciente / Grupo Sham	Diagnóstico	Desenho do estudo	Alvo da estimulação	# de sessões de EMTr	Frequência	Pulsos por sessão	Intensidade da estimulação	Avaliação de ansiedade	Resultados relevantes	Tolerância e efeitos colaterais	# de sessões	Efeito sustentado de resposta
Dilkov D, 2017	9 EMTr / 12 sham	TAG	Ensaio Clínico Randomiza do	Córtex Pré- Frontal Dorsolateral Direito	25	20Hz	3600	110% do limiar motor de repouso	HRSA	Os participantes que receberam EMTr mostraram uma diminuição clínica significativa nos sintomas de ansiedade relatados	Um participante do grupo ativo teve convulsão; tontura transitória foi relatada em três pacientes	6	sim
Diefenbach GJ, 2016	13 EMTr / 12 sham	TAG	Ensaio Clínico Randomiza do	Córtex Pré- Frontal Dorsolateral Direito	30	1Hz	900	90% do limiar motor de repouso	HRSA; DASS	ANOVA demonstrou interação significativa do grupo x tempo para os desfechos primário e secundário, com os ganhos mantidos apenas no grupo de EMTr no acompanhame nto	Nenhuma convulsão ocorreu; efeitos adversos leves foram relatados e foram similares em EMTr e grupos sham	3	sim
White D and Tavakoli S, 2015	13 EMTr	TAG com depressão de comorbidade	Estudo aberto, estudo piloto	Córtex Pré- Frontal Dorsolateral Direito + Esquerdo	24 a 36	1Hz (lado direito)+ 10hz (lado esquerdo)	1000	Não informado	GAD-7	O teste T pareado, comparando a linha de base com os escores finais, mostrou uma diferença marcadamente significativa tanto para o GAD-7 quanto para o HDRS- 21, sugerindo uma redução de 65% e 75% na depressão e	Não informado	2	não aplicado

										ansiedade, respectivamente			
Mantovani A, 2013	12 EMTr / 13 sham	Transtorno de Pânico com depressão de comorbidade	Ensaio Clínico Randomizado. Duas fases: Fase 1 - 4-Semana duplamente encoberto seguido por Fase 2 (opcional) 4-Semana estudo aberto	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Direito	Fase 1: 20; Fase 2: 20	1Hz	1800	110% do limiar motor de repouso	PDSS; HRSA-14	ANOVA de medidas repetidas revelou um tempo significativo pela interação do grupo com PDSS, com maior redução no grupo ativo	Nenhuma convulsão foi relatada. Nenhum dos pacientes relatou efeitos colaterais significativos	3	sim
Prasko J, 2007	7 EMTr / 8 sham	Transtorno de Pânico e Pânico com depressão como comorbidade	Ensaio Clínico Randomizado	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Direito	10	1Hz	1800	110% do limiar motor de repouso	HRSA; BAI; PDSS	Não houve diferença estatística entre os grupos após o tratamento	Não houve convulsões, nem foram relatados dores de cabeça, declínio neurológico ou cognitivo	3	não aplicado

Figura 3 – Revisão da Literatura sobre transtornos de ansiedade

Autor / Ano	Paciente / Grupo Sham	Diagnóstico	Desenho do estudo	Alvo da estimulação	# de sessões de EMTr	Frequência	Pulsos por sessão	Intensidade da estimulação	Avaliação de ansiedade	Objetivo primário	Resultados relevantes	Tolerância e efeitos colaterais	# de sessões	Efeito sustentado de resposta
Reyes-Lopez. J, 2018	29 EMTr	Borderline	Ensaio Clínico Randomizado	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Direito + Esquerdo	15	5Hz ou 1Hz	900 ou 1500	100% do limiar motor de repouso	HRSA	Avaliar melhora clínica em pacientes com Borderline e após a aplicação da EMTr	Escores de HAM-A reduziram após tratamento com EMTr. Ambos os protocolos produziram melhora global na gravidade e sintomas de Borderline, particularmente em impulsividade, instabilidade afetiva e raiva	Não informado	2	sim
Durmaz O, 2017	36 EMTr	Transtorno de Depressão Maior	Estudo Aberto	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo	15	20Hz	1000	110% do limiar motor de repouso	HRSA	Avaliar a eficácia da EMTr em pacientes com resistência ao tratamento medicamentoso de transtorno de depressão maior	Os achados sugerem que os sintomas de ansiedade como comorbidade, particularmente os somáticos, podem prever resposta positiva da EMTr	Cefaléia em oito pacientes, tontura em quatro pacientes e olhos lacrimejante em três pacientes. Um único paciente desistiu do estudo por conta dos efeitos colaterais ou intolerância	2	sim

Noh TS, 2017	17 EMTr	Tinnitus	Ensaio Clínico Randomizado	Córtex Auditivo Esquerdo Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo ou somente Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo	4	1Hz	2000 ou 3000	110% do limiar motor de repouso	STAI	Avaliar o tratamento da EMTr para melhora auditiva do quadro clínico de Tinnitus	O grupo 1 mostrou melhora significativa nas pontuações do IDATE tanto para a ansiedade traço e estado 12 semanas após o tratamento. Grupo 2 apresentou melhora apenas na pontuação do STAI-X2 em 12 semanas pós-tratamento	Não informado	5	não
Tovar-Perdomo S, 2017	24 EMTr	Transtorno de Depressão Maior	Estudo Aberto, estudo piloto	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo	20	10Hz	3000	120% do limiar motor de repouso	BAI	Explorar os efeitos de um curso de EMTr de alta frequência em dois domínios neurocognitivos em pacientes com transtorno depressivo maior	Escores de depressão e ansiedade melhoraram significativamente após o tratamento pré e pós de EMTr de alta frequência	A ausência de efeitos na prática em nosso estudo longitudinal levanta a possibilidade de que a EMTr também possa ter efeitos colaterais cognitivos que, como efeitos antidepressivos, podem retroceder e revelar melhoras cognitivas após a interrupção do tratamento e recuperação sustentada	2	não

Elbeh KAM, 2016	30 EMTr / 15 sham	TOC	Ensaio Clínico Randomizado	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Direito + Esquerdo	10	1Hz ou 10Hz	200 ou 500	100% do limiar motor de repouso	HRSA	Avaliar o impacto de diferentes frequências da EMTr no tratamento para TOC	EMTr de 1 Hz sobre o córtex pré frontal dorsolateral direito tem efeito a médio prazo sobre sintomas obsessivo-compulsivos e de ansiedade	Todos os pacientes toleraram bem a EMTr sem quaisquer efeitos adversos, exceto dois pacientes no grupo de estimulação ativa que relataram dor de cabeça transitória que desapareceu em poucas horas	3	sim
Malaveira A, 2016	27 EMTr / 27 sham	Dor Crônica	Ensaio Clínico Randomizado	Córtex Motor Primário contralateral a Perna Amputada	10	10Hz	1200	90% do limiar motor de repouso	Zung Self-Rating Anxiety Scale	Avaliar a mudança de pontuação na Escala Visual Analógica para dor	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quando comparando os escores absolutos das escalas de depressão e ansiedade	Alguns pacientes apresentaram efeitos adversos menores, como cefaleia, dor cervical e sonolência, sem diferenças significativas entre os grupos	3	não
Bilici S, 2015	45 EMTr / 30 sham	Tinnitus	Ensaio Clínico Randomizado	Região Temporoparietal Esquerda	10	1Hz ou 10Hz	600 ou 900	110% do limiar motor de repouso	BAS	Comparar os efeitos da EMTr e da Paroxetina no tratamento para zumbido no ouvido em termos de eficácia e resultados a médio prazo	Os efeitos positivos que foram observados podem refletir uma relação entre zumbido e áreas do córtex auditivo relacionadas a emoções	No grupo de tratamento de 10Hz, dois pacientes queixaram-se de rigidez no pescoço e ombro, que desapareceu em 2 dias; dois pacientes tiveram fasciculação mandibular, por cerca de 1 hora; e um paciente teve dor de cabeça por um dia. Um paciente no grupo de 1Hz teve leve dor na mandíbula por 2 dias. Do grupo tratado com Paroxetina	3	sim

												trêsrelatarem cefaléia, dois distúrbios gastrointestinais e um relatou disfunção sexual; todos esses efeitos colaterais foram de leve intensidade		
Lin YC, 2015	14 EMTr	Síndrome das Pernas Inquietas	Estudo Aberto	Área do Córtex Motor do Lobo Frontal	14	15Hz	600	100% do limiar motor de repouso	HRSA	Investigar se a EMTr poderia ter algum efeito benéfico na síndrome das pernas inquietas	EMTr pode melhorar significativamente os sintomas do sistema motor, distúrbios do sono e ansiedade	Nenhum efeito adverso foi observado durante a estimulação ou após o tratamento, e todos os pacientes mostraram boa adesão	4	sim
Oznur T, 2014	20 EMTr	TEPT	Estudo Aberto	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Direito	20	1Hz	Não informado	80% do limiar motor de repouso	BAI	Examinar a eficácia da EMTr em pacientes com TEPT resistentes ao tratamento medicamentoso	A eficácia da EMTr nos escores de ansiedade e depressão nos pacientes não foi determinada neste estudo	Não informado	2	não

Diefenbach GJ, 2013	32 EMTr	Transtorno de Depressão Maior	Estudo Aberto	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo	31	10Hz	3000-5000	80 a 130% do limiar motor de repouso	Anxiety/somatization subscale of the HDRS	Determinar se a depressão ansiosa está associada com a resposta atenuante da EMTr	Ambos os sintomas de depressão e ansiedade melhoraram do pré para o pós-tratamento	Não informado	2	sim
Pretalli JB, 2012	75 EMTr	Transtorno de Depressão Maior	Ensaio Clínico Randomizado	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo	10	10Hz	Não informado	95% do limiar motor de repouso	HAMD anxiety subscale (items 9, 10, 11 and 15); Tyrer scale for anxiety; STAI	Investigar se há mudanças no limiar motor de repouso do tratamento com EMTr para pacientes resistentes ao tratamento medicamentoso de transtorno de depressão maior	Essas mudanças no limiar motor de repouso influenciaram o resultado sobre a gravidade dos sintomas depressivos e ansiosos	Apenas efeitos colaterais leves foram relatados (dor no local da colocação da bobina ou dor de cabeça)	2	sim

Sun W, 2012	60 EMTr	Epilepsia Focal	Ensaio Clínico Randomizado	Foco Epileptogênico	10	0,5Hz	1500	20% ou 90% do limiar motor de repouso	SCL-90	Avaliar o efeito terapêutico da baixa frequência da EMTr em pacientes com epilepsia refratária parcial	Todas as subescalas de somatização, obsessão-compulsão, sensibilidade interpessoal, depressão, ansiedade, ideação paranóide e psicoticismo no grupo 1 foram menores do que o grupo 2 quando avaliado no final do período de acompanhamento	Os efeitos adversos mais comuns foram dor de cabeça leve ou moderada e zumbido. Os eventos adversos ocorreram mais frequentemente em pacientes do grupo que receberam a intensidade da estimulação de 90% do limiar motor de repouso	3	sim
Watts BV, 2012	10 EMTr / 10 sham	TEPT	Ensaio Clínico Randomizado	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Direito	10	1Hz	Não informado	90% do limiar motor de repouso	STAI	Avaliar a eficácia da EMTr para o tratamento de TEPT	Os sintomas de ansiedade mostraram melhora com EMTr, mas essa melhora não foi estatisticamente significativa	Não informado	2	sim
Berlim MT, 2011	15 EMTr	Transtorno de Depressão Maior	Estudo Aberto	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo	20	10Hz	3000	120% do limiar motor de repouso	HRSA; BAI	Avaliar o efeito de uma nova estratégia de tratamento para indivíduos em situações crônicas ou graves resistentes ao tratamento medicamentoso para transtorno de depressão maior	Melhora clinicamente significativa dos sintomas ansiosos e depressivos	Apenas um dos 15 participantes desistiu do estudo na semana 1 devido à falta de tolerabilidade (ou seja, dor severa no couro cabeludo)	2	sim

Boggio PS, 2010	20 EMTr / 10 sham	TEPT	Ensaio Clínico Randomizado	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Direito ou Esquerdo	10	20Hz	1600	80% do limiar motor de repouso	HRSA	Investigar a eficácia da EMTr para o alívio dos sintomas associados ao TEPT	EMTr estimulado a direita gerou melhora significativa nas medidas que avaliaram a ansiedade, enquanto a EMTr a esquerda não relatou melhora	Não houve convulsões e apenas efeitos adversos leves foram relatados de formas semelhantes entre os grupos, como dor de cabeça leve, dor no pescoço, sonolência e tontura	7	sim
Epstein CM, 2007	14 EMTr	Doença de Parkinson	Estudo Aberto	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo	10	10Hz	1000	110% do limiar motor de repouso	HRSA	Investigar se a EMTr apresenta potencial para o tratamento da depressão e para o distúrbio de movimento da Doença de Parkinson	Melhora altamente significativa nos escores de humor e nas avaliações de ansiedade	Não houve convulsões e nenhuma queixa de dor de cabeça ou deterioração neurológica	5	sim

Passard A, 2007	15 EMTr / 15 sham	Fibromialgia	Ensaio Clínico Randomizado	Córtex Motor Primário Esquerdo	10	10hz	2000	80% do limiar motor de repouso	Hospital Anxiety Scale	Avaliar os efeitos da EMTr unilateral do córtex motor na dor crônica generalizada em pacientes com fibromialgia	Os efeitos analgésicos foram observados a partir da quinta estimulação e não foram relacionados a alterações no humor ou ansiedade	Efeitos colaterais menores e transitórios foram relatados apenas durante o período de estimulação. Nove pacientes relataram dores de cabeça leves e transitórias: quatro no grupo de estimulação ativa e cinco no grupo de estimulação simulada. Outros efeitos colaterais incluíram náusea após a quinta sessão em um paciente no grupo de tratamento ativo. Dois pacientes relataram zumbido transitório e um paciente relatou tontura leve após uma sessão de estimulação simulada	4	sim
Rossi S, 2007	14 EMTr	Tinnitus	Estudo Aberto	Região Temporoparietal Esquerda	5	1Hz	1200	120% do limiar motor de repouso	HRSA	Avaliar a EMTr no tratamento para zumbido crônico, no qual também são monitoradas eventuais mudanças de humor	Em pacientes com zumbido crônico, foram encontradas comorbidades psiquiátricas como transtornos de humor ou ansiedade, com melhora com o tratamento	As queixas foram ligeira dor de cabeça transitória no local de estimulação, parestesia lingual durante a EMTr ativa e a maioria dos pacientes relatou um agravamento transitório do zumbido nos primeiros dois ou	7	sim

Cohen H, 2004	18 EMTr / 6 sham	TEPT	Ensaio Clínico Randomizado	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Direito	10	1Hz ou 10Hz	Não informado	80% do limiar motor de repouso	HRSA	Avaliar os efeitos terapêuticos de duas frequências diferentes de EMTr para tratamento de pacientes com TEPT	Os escores da Hamilton anxiety scale foram significativamente reduzidos, mas não reduziu os escores da Hamilton depression scale	Dor de cabeça foi o principal efeito colateral relatado, independentemente do grupo de estimulação, no total de 21 pacientes. Dois pacientes relataram dor no pescoço e contração muscular na área estimulada. Outro paciente relatou uma exacerbação de tontura previamente existente. Um paciente do grupo que recebeu EMTr de baixa frequência e um paciente do grupo de alta frequência desenvolveram um episódio maniaco. Um paciente relatou um leve ataque de raiva, provavelmente relacionado à estimulação. E dois pacientes relataram desconforto auditivo, que durou menos de 1 minuto.	4	sim
---------------	------------------	------	----------------------------	---	----	-------------	---------------	--------------------------------	------	--	--	--	---	-----

Loo CK, 2003	18 EMTr	Transtorno de Depressão Maior	Ensaio Clínico Randomizado	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo	NR	15Hz ou 1Hz	Não informado	90% do limiar motor de repouso	7-item scale	Este estudo se objetivou a compreender melhor os mecanismos de ação da EMTr de alta e baixa frequência examinando seus efeitos agudos no fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF) em pacientes deprimidos	Escores de ansiedade não diferiram entre os grupos de 15Hz e 1Hz., apesar de se observar que pode produzir mudanças funcionais em áreas do cérebro envolvidas no controle do humor, incluindo mudanças de déficits associados à depressão	Não informado	2	sim
Münchau A, 2002	12 EMTr	Síndrome de Tourette	Estudo Aberto	Córtex Pré-motor Esquerdo	6	1Hz	1200	80% do limiar motor de repouso	Hospital Anxiety Scale	Avaliar se a EMTr pode favorecer a diminuição de tiques na Síndrome de Tourette	Não houve melhora significativa dos sintomas após qualquer uma das condições de EMTr avaliadas	Um paciente relatou dor de cabeça leve após EMTr premotor. Dois pacientes relataram cansaço excessivo após a EMTr por cerca de 1 dia	4	sim

George MS, 2000	20 EMTr / 10 sham	Transtorno de Depressão Maior	Ensaio Clínico Randomizado	Córtex Pré-Frontal Esquerdo	10	5Hz ou 20Hz	Não informado	100% do limiar motor de repouso	HRSA	Avaliar se duas semanas de EMTr diariamente sobre o sistema pré-frontal do córtex tem efeito antidepressivo	Os indivíduos que receberam EMTr ativa tiveram uma melhora significativamente maior no BDI assim como no HARS do que aqueles que receberam estimulação sham	Dez sujeitos relataram dores de cabeça leves após pelo menos uma sessão (começando imediatamente após 3 horas após EMTr), que foram aliviados por paracetamol	3	sim
Rollnik JD, 2000	6 EMTr / 6 sham	Esquizofrenia	Ensaio Clínico Randomizado	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo	10	20Hz	800	80% do limiar motor de repouso	STAI	Investigar a eficácia terapêutica da EMTr em pacientes esquizofrênicos em fase aguda e exacerbação de sua psicose	As pontuações de STAI, BDI e NCT tiveram tendência a melhora durante a EMTr ativa e a piorar durante a estimulação simulada, mas as alterações observadas não foram significativas	Não informado	3	sim

Figura 4 – Revisão da Literatura sobre sintomas de ansiedade

O tamanho das amostras encontradas nos estudos, dentro da categoria Transtornos de Ansiedade, variou de 13 a 25 participantes, enquanto que na categoria Sintomas de Ansiedade o tamanho das amostras variou de 12 a 75 participantes.

Na categoria Transtornos de Ansiedade, encontramos dois artigos sobre Transtorno de Pânico e três artigos sobre TAG, um deles cita a comorbidade de transtorno depressivo concomitantemente. Na categoria Sintomas de Ansiedade, encontramos diversas patologias como desfecho primário de intervenção da EMTr, desta forma podemos dividi-las em duas categorias: Doenças Neurológicas (Figura 5 e Doenças Psiquiátricas (Figura 6). Podemos observar nos quadros abaixo a descrição dessas duas categorias:

Doenças Neurológicas	
Patologia Primária	# estudos
Dor	2 (Malavera et al., 2016; Passard et al., 2007)
Síndrome das Pernas Inquietas	1 (Lin et al., 2015)
Epilepsia Focal	1 (Sun W, 2012)
Doença de Parkinson	1 (Epstein et al., 2007)
Síndrome de Tourette	1 (Münchau et al., 2002)

Figura 5 – Quadro de Doenças Neurológicas

Doenças Psiquiátricas	
Patologia Primária	# estudos
Borderline	1 (Reyes-Lopez. J et al.,2018)
Transtorno de Depressão Maior	7 (Durmaz et al., 2017; Tovar-Perdomo et al., 2017; Diefenbach et al., 2013; Pretalli et al., 2012; Berlim et al., 2011; Loo et al., 2003; George et al., 2000)
Tinnitus	3 (Noh et al., 2017; Bilici et al., 2015; Rossi et al., 2007)
TOC	1 (Elbeh et al., 2016)
TEPT	4 (Oznur et al., 2014; Watts et al., 2012; Boggio et al., 2010; Cohen et al., 2004)
Esquizofrenia	1 (Rollnik et al., 2000)

Figura 6 – Quadro de Doenças Psiquiátricas

Em geral, podemos observar nos quadros, que, na classificação de Doenças Neurológicas, com maior ocorrência nesta categoria, encontramos Dor, que aparece em dois artigos. O Transtorno de Depressão Maior é o transtorno com maior ocorrência, dentro da classificação de Doenças Psiquiátricas, sendo encontrado em 7 artigos

Em relação ao alvo de estimulação mais frequente nos artigos sobre Transtornos de Ansiedade, temos um consenso sobre a região do córtex pré-frontal dorsolateral direito. Em apenas um estudo o autor relata que também é estimulada a região do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo.

Nos estudos sobre Sintomas de Ansiedade, o alvo de estimulação mais frequente foi a região do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, aparecendo em

13 artigos e em três deles houve também a estimulação da região do córtex pré-frontal dorsolateral direito e em um deles houve também a estimulação do córtex auditivo esquerdo. O alvo de estimulação a região do córtex pré-frontal dorsolateral direito apareceu em três artigos, além daqueles já mencionados. Além disso, também observamos como alvo de estimulação o córtex motor primário contralateral à perna amputada, a área do córtex motor do lobo frontal, o foco epileptogênico, a região temporoparietal esquerda e o córtex motor primário esquerdo, os dois últimos foram os únicos que apareceram em dois artigos, os outros apareceram em apenas um. O alvo escolhido foi localizado no lobo frontal na maioria dos estudos, especialmente a região do córtex pré-frontal dorsolateral (ambos os hemisférios).

A frequência utilizada como parâmetro de estimulação para os estudos sobre Transtornos de Ansiedade foi, predominantemente, de 1Hz, apenas um estudo também utilizou a frequência de 10Hz, em comparação, e outro estudo utilizou apenas a frequência de 20Hz. Nos estudos sobre Sintomas de Ansiedade os parâmetros de frequência foram variados, utilizando de 0,5Hz a 20Hz. Aproximadamente metade dos protocolos aplicou estimulação excitatória para todos os sujeitos com frequência de EMTr variando entre 5Hz e 20Hz.

Os protocolos de EMTr de alta frequência (>5Hz) promovem efeitos excitatórios, enquanto os EMTr de baixa frequência (1Hz) causam a inibição da região do córtex afetada pelo campo magnético. Além disso, os efeitos da EMTr não se limitam ao alvo da estimulação, pois há uma complexa conectividade do córtex cerebral com outras regiões cerebrais profundas, favorecendo, em última instância, a melhora dos sintomas do humor.

Quanto às demais informações sobre EMTr, observa-se que em relação ao número de sessões realizadas para Transtornos de Ansiedade foram de 10 a 30 sessões, em relação às sessões realizadas para os Sintomas Ansiosos, observa-se que os números variaram de 4 a 31 sessões. Na maioria dos estudos, os sujeitos tiveram pelo menos 10 sessões de estimulação.

Os pulsos por sessão de estimulação utilizados para os estudos de Transtornos de Ansiedade variaram de 900 a 3600, enquanto os estudos sobre Sintomas Ansiosos variaram de 200 a 5000.

A intensidade da estimulação, para artigos sobre Transtornos de Ansiedade foi, predominantemente, de 110% do limiar motor de repouso, um estudo teve a intensificação de 90% do limiar motor de repouso e um estudo não especificou. Para artigos sobre Sintomas de Ansiedade, a intensidade da estimulação variou de 20% a 130% de limiar motor de repouso.

Um dos critérios utilizados para incluir o artigo em nossa revisão sistemática foi conter medidas de avaliação dos sintomas de ansiedade pré e pós as sessões de EMTr. A *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HRSA) foi a principal escala encontrada nesta revisão, em geral, esta escala apareceu em 14 artigos, em segundo lugar o *Beck Anxiety Inventory* (BAI) e o STAI, ambos aparecendo em 4 artigos. No quadro abaixo, observamos todas as escalas de avaliação dos sintomas de ansiedade encontrados e sua frequência nos artigos (Figura 7).

Escalas de Ansiedade	# citações
HRSA	14
BAI	4
STAI	4
Hospital Anxiety Scale	2
PDSS	2
7-item scale	1
Anxiety/somatization subscale of the HDRS	1
BAS	1
DASS	1
GAD-7	1
HAMD anxiety subscale (items 9, 10, 11 and 15)	1
SCL-90	1
Tyrer scale for anxiety	1
Zung Self-Rating Anxiety Scale	1

Figura 7 – Quadro Principais Escalas de Ansiedade encontradas na revisão da literatura

Observamos, em geral, que a maioria dos estudos encontrou resultados satisfatórios com o uso de EMTr, mesmo em seus diferentes desfechos primários.

Nos estudos sobre Transtornos de Ansiedade observou-se que três artigos relataram um efeito sustentado de resposta na melhora dos sintomas ansiosos, um artigo relatou melhora dos sintomas, embora essa resposta não tenha se sustentado a longo prazo e um artigo relatou que não houve melhora significativa.

Os artigos sobre Sintomas de Ansiedade mostraram que, a maioria dos estudos, obteve efeito sustentado de resposta sobre os sintomas de ansiedade, observados em 20 estudos. Dois artigos mostraram melhora, mas não se mantiveram ao longo do tempo e um deles não encontrou uma resposta positiva para a melhora dos sintomas de ansiedade.

Os efeitos adversos foram mínimos, mostrando que há segurança na aplicação da EMTr nos sintomas ansiosos, independentemente do desfecho primário (Figura 8).

Nos artigos sobre Transtornos de Ansiedade, apenas um estudo relatou que um participante no grupo ativo teve convulsões e três participantes relataram tontura transitória, nos outros artigos nenhum efeito adverso foi relatado.

Nos artigos sobre Sintomas de Ansiedade, foram observados efeitos colaterais leves. O efeito mais frequente foi cefaleia, que apareceu em 12 estudos. Em dois artigos, alguns pacientes desistiram do estudo devido a efeitos colaterais ou intolerância ao tratamento. Abaixo segue um quadro com a descrição e frequência de outros efeitos colaterais encontrados nos documentos sobre sintomas ansiosos.

Efeitos adversos	frequência nos artigos
tontura	4
dor e rigidez no pescoço e ombro	4
zumbido no ouvido	3
sonolência	2
tremores	1
atraso na melhora cognitiva durante tratamento	1
fasciculação e dor mandibular	1
transtorno gastrointestinal	1
disfunção sexual	1
contração muscular	1
ataque de raiva	1
desconforto no ouvido	1
fadiga excessiva	1

Figura 8 – Quadro Efeitos Adversos encontrados nos artigos revisados

Com base nos estudos encontrados em nossa revisão, podemos afirmar que a EMTr sobre a região do córtex pré-frontal dorsolateral direito, dentro de um intervalo de 10-30 sessões a 90-110% de um limiar motor de repouso individual, é mais provável de causar uma redução significativa nos sintomas de ansiedade. Embora haja uma grande heterogeneidade em relação aos protocolos de EMTr aplicados nos artigos encontrados.

Nossa revisão da literatura mostrou que há falta de estudos que correlacionem o uso da EMT com sintomas de ansiedade decorrentes do TCE, mesmo sendo uma prevalência observada na população estudada e visto a relevância da temática.

4. HIPÓTESES DO ESTUDO

Pacientes com lesão axonal difusa moderada e grave normalmente apresentam sequelas após a lesão, que tentem a se estabilizar em um platô após período prolongado do trauma. As hipóteses desse estudo consistem em:

- Melhora dos sintomas ansiosos dos pacientes submetidos à EMTr

5. MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Estudo do tipo prospectivo, comparativo, duplamente encoberto, com distribuição da amostra aleatorizada em dois grupos, em pacientes não internados. Os pacientes foram selecionados do Ambulatório de Neurotrauma da Divisão de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), com período de recrutamento de 2014 a 2016, de um a dois anos após ocorrência do trauma. Somente foram considerados os pacientes que obtiveram 80% das sessões de EMTr concluídas.

5.2 População do estudo

Foram selecionados 30 pacientes, que apresentaram os critérios de inclusão, e foram distribuídos em dois grupos por sorteio aleatorizado. Um dos grupos recebeu estimulação com EMTr e um segundo grupo foi submetido ao mesmo protocolo de estimulação, exceto pelo fato de ser utilizada uma bobina controle, que simula a bobina efetiva, porém sem a emissão de estímulos magnéticos ou qualquer efeito modulatório cerebral. Durante esse período, esses pacientes não realizaram nenhum tipo de tratamento psicológico, psiquiátrico ou de reabilitação. Foram considerados os pacientes que realizaram 80% das sessões de EMTr. Optou-se por realizar o presente estudo com pacientes na fase crônica pós trauma, já que, na fase aguda, por se tratar de uma população com TCE de moderado a grave, o

paciente apresentaria déficits cognitivos que prejudicam o desempenho na avaliação neuropsicológica, enquanto que, na fase crônica, o processo de neuroplasticidade já teria estabilizado suas funções, permitindo avaliar os prejuízos cognitivos e de humor residuais da lesão.

5.3 Critérios de inclusão

- a) LAD diagnosticada segundo critérios clínicos e por RM;
- b) tempo do TCE superior a um ano;
- c) apresentar pontuação na IDATE Estado superior a -1 pela classificação do z score.

5.4 Critérios de exclusão

- a) escala Rancho Los Amigos de 10 estágios, com ponto de corte inferior a 7;
- b) uso de substâncias psicoativas (incluindo drogas ilícitas e medicamentos ansiolíticos);
- c) gestantes;
- d) doenças psiquiátricas graves;
- e) presença de falhas ósseas importantes nas regiões do crânio a serem estimuladas;
- f) presença de epilepsia não-controlada;
- g) possuir dispositivos metálicos ou eletrônicos implantados.

5.5 Instrumentos

- Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE-Estado) (113): o IDATE, validado para a população brasileira, é uma escala de auto relato contendo 20 afirmações onde os pacientes são instruídos a indicar como se sentem naquele determinado momento, depende da reflexão consciente do paciente no processo da avaliação do seu estado de ansiedade. Ansiedade-Estado, que se refere a um estado emocional transitório, caracterizado por sentimentos subjetivos de tensão que podem variar de intensidade de acordo com o contexto. Nesse estudo será utilizado somente o Inventário de Ansiedade Estado, por conta do objetivo de identificar a presença de sintomas ansiosos, bem como avaliar se há melhora com os efeitos da EMTr de pacientes pós LAD traumática, não se aplicando a necessidade de utilizar o Inventário de Ansiedade Traço, que tem como objetivo de avaliar a ansiedade como traço de personalidade.

	Muitíssimo	Bastante	Um pouco	Absolutamente não
1. Sinto-me calmo/a	1	2	3	4
2. Sinto-me seguro/a	1	2	3	4
3. Estou tenso/a	1	2	3	4
4. Estou arrependido/a	1	2	3	4
5. Sinto-me à vontade	1	2	3	4
6. Sinto-me perturbado/a	1	2	3	4
7. Estou preocupado com possíveis infortúnios	1	2	3	4
8. Sinto-me descansado/a	1	2	3	4
9. Sinto-me ansioso/a	1	2	3	4
10. Sinto-me "em casa"	1	2	3	4
11. Sinto-me confiante	1	2	3	4
12. Sinto-me nervoso/a	1	2	3	4
13. Estou agitado/a	1	2	3	4
14. Sinto-me uma pilha de nervos	1	2	3	4
15. Estou descontraído/a	1	2	3	4
16. Sinto-me satisfeito/a	1	2	3	4
17. Estou preocupado/a	1	2	3	4
18. Sinto-me superexcitado/a e confuso/a	1	2	3	4
19. Sinto-me alegre	1	2	3	4
20. Sinto-me bem	1	2	3	4

Figura 9: Escala de avaliação dos sintomas ansiosos IDATE-Estado aplicada na amostra avaliada

- Escala de Depressão de Beck ou Inventário de Depressão de Beck (BDI) (186); traduzido para o português por Goresnstein & Andrade, 1996), consiste em um questionário de auto relato com 21 itens de múltipla escolha. É um dos instrumentos mais utilizados para medir a severidade de episódios

depressivos. O questionário é composto de diversos itens relacionados aos sintomas depressivos como desesperança, irritabilidade, culpa, sentimentos de estar sendo punido, além de sintomas físicos como fadiga, perda de peso e diminuição da libido.

1. Tristeza 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste grande parte do tempo. 2 Estou triste o tempo todo. 3 Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar.	7. Auto-estima 0 Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo(a). 1 Perdi a confiança em mim mesmo(a). 2 Estou desapontado(a) comigo mesmo(a). 3 Não gosto de mim.
2. Pessimismo 0 Não estou desanimado(a) a respeito do meu futuro. 1 Eu me sinto mais desanimado(a) a respeito do meu futuro do que de costume. 2 Não espero que as coisas deem certo para mim. 3 Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar.	8. Autocrítica 0 Não me critico nem me culpo mais do que o habitual. 1 Estou sendo mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser. 2 Eu me critico por todos os meus erros. 3 Eu me culpo por tudo de ruim que acontece.
3. Fracasso passado 0 Não me sinto um(a) fracassado(a). 1 Tenho fracassado mais do que deveria. 2 Quando penso no passado vejo muitos fracassos. 3 Sinto que como pessoa sou um fracasso total.	9. Pensamentos ou desejos suicidas 0 Não tenho nenhum pensamento de me matar. 1 Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse uma oportunidade.
4. Perda de prazer 0 Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia com as coisas de eu gosto. 1 Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir. 2 Tenho muito pouco prazer nas coisas que eu costumava gostar. 3 Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que costumava gostar.	10. Choro 0 Não choro mais do que chorava antes. 1 Choro mais agora do que costumava chorar. 2 Choro por qualquer coisinha. 3 Sinto vontade de chorar, mas não consigo.
5. Sentimentos de culpa 0 Não me sinto particularmente culpado(a). 1 Eu me sinto culpado(a) a respeito de varias coisas que fiz e/ou que deveria ter feito. 2 Eu me sinto culpado(a) a maior parte do tempo. 3 Eu me sinto culpado(a) o tempo todo.	11. Agitação 0 Não me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes. 1 Eu me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes. 2 Eu me sinto tão inquieto(a) ou agitado(a) que é difícil ficar parado(a). 3 Estou tão inquieto(a) ou agitado(a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa.
6. Sentimento de punição 0 Não me sinto que estou sendo punido(a). 1 Sinto que posso ser punido(a). 2 Eu acho que serei punido(a).	12. Perda de interesse 0 Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades.

3 Sinto que estou sendo punido(a).	1 Estou menos interessado pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar. 2 Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas. 3 É difícil me interessar por alguma coisa.
13. Indecisão 0 Tomo minhas decisões tão bem quanto antes. 1 Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes. 2 Tenho muito mais dificuldade em tomar decisões agora do que antes. 3 Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão.	18. Alterações de apetite 0 Não percebi nenhuma mudança no meu apetite. 1ª Meu apetite está um pouco menor do que o habitual. 1b Meu apetite está um pouco maior do que o habitual. 2ª Meu apetite está muito menor do que antes. 2b Meu apetite está muito maior do que antes. 3ª Não tenho nenhum apetite. 3b Quero comer o tempo todo.
14. Desvalorização 0 Não me sinto sem valor. 1 Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes. 2 Eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoas. 3 Eu me sinto completamente sem valor.	19. Dificuldade de concentração 0 Posso me concentrar tão bem quanto antes. 1 Não posso me concentrar tão bem com habitualmente. 2 É muito difícil manter a concentração em alguma coisa por muito tempo. 3 Eu acho que não consigo me concentrar em nada.
15. Falta de Energia 0 Tenho tanta energia hoje como sempre tive. 1 Tenho menos energia do que costuma ter. 2 Não tenho energia suficiente par fazer muita coisa. 3 Não tenho energia suficiente para nada.	20. Cansaço ou fadiga 0 Não estou mais cansado(a) ou fatigado(a) do que o habitual. 1 Fico cansado(a) ou fatigado(a) mais facilmente do que o habitual. 2 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer muitas das coisas que costumava fazer. 3 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer.
16. Alterações no padrão de sono 0 Não percebi nenhuma mudança no meu sono. 1ª Durmo um pouco mais do que o habitual. 1b Durmo um pouco menos do que o habitual. 2ª Durmo muito mais do que o habitual. 2b Durmo muito menos do que o habitual. 3ª Durmo a maior parte do tempo. 3b Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir.	21. Perda de interesse por sexo 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo. 1 Estou menos interessado(a) do que costumava estar. 2 Estou muito menos interessado(a) em sexo agora. 3 Perdi completamente o interesse por sexo.
17. Irritabilidade 0 Não estou mais irritado(a) do que o habitual. 1 Estou mais irritado(a) do que o habitual. 2 Estou muito mais irritado(a) do que o habitual. 3 Fico irritado(a) o tempo todo.	Subtotal da página 1: _____ Subtotal da página 2: _____ Pontuação total: _____ Classificação: _____

Figura 10: Imagem da escala de avaliação dos sintomas depressivos da BDI (Beck Depression Inventory) aplicada na amostra avaliada

- Atenção Seletiva e Inibição – Stroop Teste Versão Victoria (187): O teste é constituído por 3 cartões. O primeiro cartão (leitura de cores) é composto por 24 retângulos pintados de marrom, rosa, azul ou verde; o segundo cartão (leitura de palavras coloridas) é composto por 24 palavras (CADA, NUNCA, HOJE, TUDO, repetidas seis vezes cada) pintadas de marrom, rosa, azul ou verde; e no terceiro cartão (interferência de cores), também composto por 24 palavras (MARROM, ROSA, AZUL VERDE, repetidas seis vezes cada) pintadas com cores não correspondentes. Em cada cartão, o paciente é solicitado a dizer o nome das cores (tinta) o mais rapidamente que conseguir. O escore é feito pelo tempo realizado em cada cartão.

Figura 11: Imagem do cartão 1 do Stroop Test Versão Victoria, que permite a avaliação do rastreo visual e atenção

CADA		NUNCA		HOJE		TUDO
HOJE		TUDO		NUNCA		CADA
NUNCA		CADA		TUDO		HOJE
TUDO		HOJE		CADA		NUNCA
CADA		NUNCA		HOJE		TUDO
NUNCA		TUDO		CADA		HOJE

Figura 12: Imagem do cartão 2 do Stroop Test Versão Victoria, que permite a avaliação da inibição e atenção seletiva

MARROM		AZUL		ROSA		VERDE
AZUL		VERDE		MARROM		ROSA
MARROM		ROSA		VERDE		AZUL
VERDE		AZUL		ROSA		MARROM
MARROM		VERDE		AZUL		ROSA
ROSA		AZUL		VERDE		MARROM

Figura 13: Imagem do cartão 3 do Stroop Test Versão Victoria, que permite a avaliação da inibição e atenção seletiva

- Symbol Digit Test (velocidade de processamento) (188): consiste na apresentação de um modelo com nove códigos compostos por símbolos abstratos pareados cada um com um número. O examinando, tendo o modelo como base, deve ir respondendo verbalmente, o mais rápido possível, qual é o número correspondente a cada código apresentado em uma sequência aleatória durante um minuto e meio.

KEY

÷	>	+	)	(	÷	┐	┌	└
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(	└	÷	(	┐	>	÷	┌	(	>	÷	(	>	(	÷

┌	>	(	÷	└	>	┐	┌	(	÷	>	÷	┌	┐	)

┌	└	+	)	(	┐	+	┌	)	└	÷	÷	┐	┌	+

÷	┌	└	(	>	┌	(	└	>	+	÷	)	┐	>	┌

÷	└	)	┐	>	+	┌	└	÷	┐	+	÷	÷	)	(

>	÷	+	÷	┐	>	┌	÷	(	+	÷	└	>	)	┌

÷	)	+	÷	┐	+	)	└	(	÷	÷	(	┌	┐	>

└	÷	(	>	┌	÷	(	>	÷	+	┐	└	┌	)	÷

Figura 14: Imagem do teste Symbol Digit Test que avalia velocidade de processamento

5.6 Procedimento

A metodologia adotada nesse estudo para avaliação cognitiva foi a mesma proposta por outros pesquisadores cujo objetivo foi à avaliação neuropsicológica em pacientes com TCE a partir do sexto mês do acidente (189, 190). Essa metodologia foi escolhida devido à ausência de mais estudos utilizando essa avaliação em tempo inferior de lesão cerebral. Os pacientes do presente estudo foram selecionados a partir de uma amostra de vítimas de TCE que realizam seguimento no Ambulatório de Neurotraumatismo da Divisão de Neurocirurgia do HCFMUSP e convidados a participarem do presente estudo quando compareciam em consulta no ambulatório ou via contato telefônico. Após isso, o paciente era encaminhado para a psicologia para realizar a triagem e verificar se o mesmo preenchia os critérios de inclusão ou exclusão do estudo. Com a aceitação em participar do estudo e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aceito pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HCFMUSP, os pacientes eram submetidos as três avaliações, a seguir:

- 1ª avaliação Basal – Foi realizada até 3 meses antes do início das sessões de EMTr. Os pacientes preencheram sozinhos ou com ajuda do neuropsicólogo os questionários de: IDATE-Estado e BDI. Além do preenchimento dos questionários, o paciente foi submetido à avaliação neuropsicológica, com os testes descritos, em uma sessão única de aproximadamente uma hora e trinta minutos de duração.

- 2ª avaliação – Após até uma semana do término das 10 sessões de EMTr, o paciente passou pelo mesmo procedimento da avaliação anterior. Este estudo visa avaliar os efeitos precoces da EMTr.
- 3ª avaliação – Três meses após o término das sessões de EMTr, o paciente foi submetido ao mesmo procedimento do estudo anterior. Esta avaliação verificará os efeitos tardios da EMTr.

Para avaliar a frequência de sintomas ansiosos (um dos critérios de inclusão estabelecidos para participação deste estudo), foram agrupados de acordo com as classificações definidas pelos pontos de corte por meio da análise de z score, a saber:

Classificação pela tabela do Z score	Classificação de sintomas	Ponto de corte pelo z score
Muito Superior Superior	Grave	1,4 a 3
Média Superior Média Média Inferior	Moderado	z score de -1,3 a 1,3
Limítrofe Deficitário	Leve	z score de -3 a -1,4

Figura 15: Quadro Classificação dos sintomas ansiosos divididos por categorias estabelecidas por meio do cálculo de escore z

Figura 16: Fluxograma do Procedimento

5.7 Protocolo de EMT

A EMT foi realizada com a bobina disposta tangencialmente à convexidade da cabeça com ambas as regiões da figura-em-8 equidistante do couro cabeludo. Para restringir a região de ativação sob a intersecção da bobina, o estímulo gerado foi de 80% do limiar motor estabelecido. A bobina foi colocada sobre a cabeça de

forma a provocar um fluxo de corrente elétrica induzida anterior e perpendicular ao córtex cerebral.

A EMT foi realizada, por um neurocirurgião com auxílio de uma enfermeira, ambos fazem parte do corpo de pesquisadores deste estudo, em 10 sessões diárias e repetitivas em todos os pacientes do estudo, 2,000 pulsos cada, durante 20 minutos, sobre o córtex pré frontal dorsolateral esquerdo, seguindo os parâmetros de 10Hz, 50 trens, (40 pulsos cada trem), onda bifásica, 25 segundos entre os trens, com duração das sequências de 5 segundos, com potência da máquina (expresso em % da potência da máquina do gerador) a 110% do limiar motor aferido com a bobina em forma de figura de 8, sendo um grupo com bobina ativa e um segundo grupo com bobina controle (inativa). Foi utilizado um gerador Magstim 200 magnético (Magstim Company Ltd., Inglaterra), com uma bobina de superfície plana figura em 8. Cada ciclo desta bobina terá um diâmetro exterior de 9 cm e um diâmetro interno de 6 centímetros. O pico de campo magnético sob a interseção foi em média de 2,2 tesla. O pulso magnético foi monofásico, com uma subida de tempo de 100 μ s e uma duração máxima de menos de 1ms. O limiar foi definido como o mínimo impulso capaz de produzir três ou mais potenciais evocados avaliados sob a forma de contração em grupo muscular apropriado.

Figura 17: Imagem da bobina de EMT

Figura 18: Imagem do posicionamento da bobina na região da cabeça onde receberá a estimulação

Figura 19: Imagem de uma sessão de EMTr com um paciente de nossa amostra

Figura 20: Imagem de demarcação com a touca para definição da região estimulada

5.8 Aleatorização

A intervenção foi realizada em dois grupos:

Grupo A: Protocolo de EMTr com bobina ativa.

Grupo B: Protocolo similar de EMTr com bobina controle.

A administração do processo de aleatorização dos pacientes nos dois grupos foi realizada com o uso do sistema informatizado disponível no site www.randomization.com. Os resultados gerados foram colocados em envelopes lacrados que só foram abertos quando o paciente assina o termo de consentimento livre e esclarecido e incluído no projeto. A amostra aleatória em cada grupo foi sorteada precedendo a realização de todos os procedimentos.

Os participantes foram divididos aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber protocolo com bobina ativa versus protocolo com bobina Sham. Uma vez que o participante foi alocado, considerando que ambos os braços do estudo receberam protocolos similares, sem rotulação, apenas foi registrado a identificação do paciente, sem que o pesquisador ou o paciente tenham conhecimento da bobina utilizada. Todos os pacientes foram randomizados em alocação de grupo e documentados. Para a persistência de ocultação de alocação, todas as avaliações foram realizadas utilizando uma base de dados contendo grupo com um rótulo "A" e "B". Consequentemente, todas as análises foram feitas sem presunções possíveis quanto à forma de tratamento.

O cálculo da amostra foi considerando erro tipo I de 5%, baseados em estudos semelhantes avaliando a EMTr para Depressão ou TCE.

5.9 Mascaramento dos Grupos

Este estudo duplamente encoberto foi planejado para reduzir o viés no acompanhamento das avaliações sobre os aspectos neuropsicológicos e escalas de humor. A fim de manter o mascaramento no estudo, as bobinas tiveram igual aparência. Os pacientes e seus familiares permaneceram encobertos para a intervenção até a conclusão do estudo. A equipe médica de tratamento e avaliação (médicos, enfermeiros e pessoal de estudo) também esteve encoberta, mantendo tanto o mascaramento quanto a alocação da randomização protegida, porém havia um comitê de médicos não relacionados à avaliação e análise de resultados que poderia quebrar o mascaramento do estudo somente se houvesse necessidade de tratar alguma condição clínica, em caso de emergências, efeitos adversos ou se o paciente decidisse abandonar o estudo e exigir a informação em que grupo foi alocado.

5.10 Recrutamento de pacientes e adesão ao estudo

Foram incluídos neste estudo, trinta pacientes entre 18 e 60 anos, de ambos os sexos, atendidos no ambulatório de Neurotraumatismo. Todos os pacientes recrutados, elegíveis que preencherem os critérios de inclusão / exclusão que forem submetidos aos procedimentos foram randomizados e distribuídos em dois grupos por sorteio aleatorizado. Todos os pacientes que entraram no período de triagem para o estudo receberam um número único de identificação do paciente antes de qualquer procedimento do estudo ser realizado. Este número foi utilizado para identificar o paciente ao longo do estudo e manter todo o pessoal cego.

Um dos grupos recebeu estimulação com EMTr e o segundo grupo foi submetido ao mesmo protocolo de estimulação, exceto pelo fato de ser utilizada uma bobina controle, que simula a bobina efetiva, porém sem a emissão de estímulos magnéticos ou qualquer efeito modulatório cerebral.

Ao longo dos estudos, o acompanhamento clínico regular com documentação e aplicação de escalas e eventual contato telefônico foram usados para manter aderência do paciente. A aderência ao tratamento padrão, ao qual, todos os pacientes nos dois grupos foram submetidos e ao acompanhamento exigido para participação no estudo foi medido por meio de questionamento em cada avaliação quanto ao comparecimento às sessões de estimulação. Para aumentar a aderência e motivação foram utilizados telefonemas frequentes, lembrando os participantes a maneira correta de realizar o tratamento clínico, assim como, a data das avaliações e intervenções.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram apresentadas em valores absolutos e frequências relativas enquanto as variáveis contínuas foram descritas por média e desvio padrão.

Todas as análises, incluindo a cálculo da amostra, foram realizadas sob a intenção de tratar (191-197).

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificação da natureza paramétrica dos valores observados na bateria de testes.

Estes desfechos foram comparados através de análises não paramétricas do tipo ANOVA de dois fatores para medidas repetidas e o teste de interação, considerado para testar a hipótese de nulidade (191,192).

Para a comparação dos valores delta (Δ) entre os grupos de intervenção foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

A análise de características associadas a frequência de sintomas moderados de ansiedade na amostra foi realizada através do teste Exato de Fisher ou Mann-Whitney.

Correlações lineares entre os diferentes testes neuropsicológicos foram realizadas segundo o método de Spearman.

Foram considerados achados estatisticamente significativos, aqueles com valor P ou probabilidade de erro tipo I inferior a 5%.

As análises foram realizadas com auxílio dos softwares Microsoft Excel 2010 e IBM SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) v.21.0.

7. ASPECTOS ÉTICOS, RISCOS E BENEFÍCIOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPESQ) do HCFMUSP sob nº. 1.151.170 – 15/07/2015 e pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Divisão de Psicologia do HCFMUSP sob nº. 013/13 – 26/06/2014.

Este estudo também foi submetido e possui registro no *ClinicalTrials.gov* sob a identificação de NCT02167971 e doi:10.1186/s13063-015-0944-2.

É importante ressaltar que o sigilo será mantido. Esta pesquisa teve como benefício direto o encaminhamento para todos os pacientes que necessitarem de atenção para profissional especializado.

Todos os pacientes tiveram pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento e deram seu consentimento por escrito no TCLE.

Caso o participante tivesse desistido da pesquisa este poderia solicitar sua exclusão a qualquer momento, sem que isso acarretasse em prejuízos aos atendimentos que esse paciente possa ter na instituição.

Esse estudo apresentou risco mínimo ao paciente e seu acompanhante.

O estudo foi conduzido de acordo com os requerimentos do comitê de ética da instituição e também baseado nas recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989).

A aplicação terapêutica da EMTr foi realizada conforme os princípios éticos estabelecidos nas declarações acima citadas e nas normas de ética do Ministério

da Saúde (C.N.S. Resolução no. 196 10/10/96). Os fundamentos éticos e diretrizes de aplicação clínica da Estimulação Magnética Transcraniana seguem os preceitos básicos de tratamento com esta técnica de acordo com a Conferência Internacional de Consenso de Segurança da EMT, Junho de 1996, Bethesda, EUA, adotado pela Federação Internacional de Clínica Neurofisiológica e publicados no Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation.

8. RESULTADOS

Este estudo contou com a participação de 30 pacientes que atenderam aos critérios estabelecidos sendo possível sua inclusão neste trabalho.

Ao todo entramos em contato com 175 pacientes, 104 pacientes não preenchiam os critérios de inclusão e 35 recusaram participar da pesquisa. 36 dessas pessoas aceitaram participar, porém 6 desistiram após realizarem a primeira avaliação, por motivos de dificuldade em manter o seguimento das sessões de EMTr. Ao todo realizamos as três avaliações neuropsicológicas e as 10 sessões de EMTr em 30 pacientes. O fluxograma abaixo descreve o recrutamento, exclusão e seleção dos pacientes participantes da amostra pesquisada. A amostra incluída nas análises contou com 30 pacientes, 13 destes, no grupo Sham e 17 no grupo de intervenção experimental.

A Escala Rancho Los Amigos aplicada nos pacientes se manteve igual nos três momentos da avaliação.

Figura 21: Diagrama de fluxo dos participantes, segundo recomendações do CONSORT Group

A amostra estudada foi predominantemente masculina em ambos os grupos, com idade mediana de 27 anos entre os pacientes do grupo Sham e 29 anos no grupo Ativo. O nível de escolaridade e a frequência de pacientes que vivem com um companheiro, não mostraram diferenças segundo os grupos de intervenção. O tempo mediano entre o TCE e o início do estudo foi semelhante entre os grupos, sendo 19 meses entre os pacientes do grupo Sham e 17 meses no grupo experimental. Os acidentes de moto foram a causa do TCE mais frequente no grupo ativo e os acidentes automobilísticos no grupo Sham. O Glasgow mediano no

momento da admissão foi 3 pontos no grupo Sham e 4 pontos no grupo ativo. A frequência de traumas associados e a pontuação na escala GOS também não mostraram diferenças entre os grupos de intervenção (tabela 1).

Tabela 1. Características dos participantes do estudo segundo o grupo de intervenção

	Grupo de Intervenção		P
	<i>Sham</i> <i>n=13</i>	<i>Ativo</i> <i>n=17</i>	
Masculino	12 (92,3)	15 (88,2)	1,000 ⁺
Idade início TMS (anos)	28,0 (23,0 - 38,0)	29,0 (22,5 - 45,0)	0,680
Escolaridade (anos)	11,0 (9,5 - 12,0)	10,0 (7,5 - 12,0)	0,525
Casado / União estável	9 (69,2)	12 (75,0)	1,000 ⁺
Tempo TCE - TMS (meses)*	19,0 (15,0 - 20,5)	17,0 (16,0 - 18,7)	0,354
Mecanismo do TCE			
Automóvel	5 (38,5)	5 (29,4)	
Moto	4 (30,8)	7 (41,2)	
Atropelamento	2 (15,4)	3 (17,6)	-
Queda	0 (-)	1 (5,9)	
Agressão	2 (15,4)	1 (5,9)	
Glasgow de entrada***	3,0 (3,0 - 5,5)	4,0 (3,0 - 6,0)	0,390
Traumas associados**	2 (15,4)	4 (26,7)	0,655 ⁺

GOS	6,0 (6,0 - 7,0)	6,0 (5,0 - 7,0)	0,659
-----	-----------------	-----------------	-------

**Teste Exato de Fischer*

**Valores ausentes n=1 (3,3%)*

***Valores ausentes n=2 (6,6%)*

****Valores ausentes n=2 (6,6%)*

Pensando em nosso desfecho primário, a tabela 2 apresenta as características da amostra estudada, de acordo com a classificação dos sintomas de ansiedade dos níveis moderado e grave, divididos pelos grupos de intervenção.

Observamos que a maioria da amostra estudada apresentou sintomas de ansiedade em nível moderado, em ambos os grupos, no momento da avaliação neuropsicológica inicial.

Tabela 2. Desfecho Primário: Característica da Amostra segundo os sintomas de Ansiedade na avaliação basal (IDATE Estado)

Nível IDATE		Grupo de Intervenção	
		Sham n = 13	Ativo n = 17
Moderado		11 (84,6)	11 (64,70]
Grave		2 (15,38)	6 (35,29)
Média		53,6	55,4
Mediana (Q ₁ – Q ₃)		53,0 (45,0 - 61,5)	56,0 (51,0 - 62,5)
Desvio Padrão		9,9	7,7
Mínimo		38,0	38,0
Máximo		68,0	65,0
Percentis	25	45	51
	50	53	56
	75	61,5	62,5

Em todos os desfechos, os efeitos adversos foram leves, como tontura ou cefaléia, observados durante as sessões em 46,20% dos casos no grupo Sham e 70,60% dos casos no grupo Ativo e no intervalo entre as sessões em 23,10% dos casos no grupo Sham e 41,20% dos casos no grupo Ativo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Em nenhum dos grupos foram relatados efeitos adversos graves ou piora cognitiva (gráfico 1).

Gráfico 1 – Efeitos adversos relatados pelos participantes da amostra durante e nos intervalos das sessões de EMTr

A análise dos quatro instrumentos utilizados nesta avaliação (IDATE, BDI, Stroop e Symbol Digits) indicam, através do Teste de Normalidade Shapiro-Wilk, uma distribuição dos dados não-normal, com nível de significância não significativo. Esse resultado habilita a aplicação de técnicas não paramétricas para a análise de

dados. Os dados não apresentaram uma melhoria significativa entre os três momentos, testada pelo teste “t” para amostras pareadas com nível de significância de 0,05%.

Os resultados sobre o desfecho principal do experimento, avaliação da melhora dos sintomas de ansiedade pelo teste IDATE Estado, estão ilustrados no Gráfico 2. De maneira geral, não foi possível observar uma variação significativa na pontuação da escala durante os três diferentes momentos de avaliação ($P = 0,226$). Não houve interação significativa entre as condições testadas (Sham vs. Active Coil) durante os três momentos de avaliação ($P=0,296$), denotando não ter havido diferença nos sintomas de ansiedade, entre os grupos de intervenção, durante o tratamento.

Gráfico 2 – Resultados do teste IDATE Estado na Avaliação 1 (primeira avaliação neuropsicológica prévia às sessões de EMTr), na Avaliação 2 (segunda avaliação

uma semana após o término das sessões de EMTr) e na Avaliação 3 (terceira avaliação três meses após o término das sessões de EMTr) sobre os sintomas ansiosos

Na análise do BDI, de maneira geral, foi possível observar uma variação significativa na pontuação da escala durante os três diferentes momentos de avaliação ($P < 0,001$). Não houve interação significativa entre as condições testadas (Sham vs. Active Coil) durante os três momentos de avaliação ($P=0,296$), denotando não ter havido diferença nos sintomas depressivos avaliados pela escala BDI, entre os grupos de intervenção, durante o tratamento, embora o grupo Active coil tenha apresentado valores médios ligeiramente superiores aos observados entre os pacientes do grupo Sham, o que denota que o grupo Sham teve ligeira melhora dos sintomas depressivos maior que os pacientes do grupo ativo (gráfico 3).

Gráfico 3 – Resultados do teste BDI na Avaliação 1 (primeira avaliação neuropsicológica prévia às sessões de EMTr), na Avaliação 2 (segunda avaliação uma semana após o término das sessões de EMTr) e na Avaliação 3 (terceira avaliação três meses após o término das sessões de EMTr) sobre os sintomas depressivos

Sobre os demais resultados dos desfechos secundários, a pontuação na escala de BDI mostrou variação significativa ao longo do tempo ($P < 0,001$), no entanto para as outras medidas, no desfecho foi observada estabilidade nas medidas ao longo dos momentos de estudo. Neste sentido, não foi possível inferir diferenças no comportamento das medidas desfecho secundárias entre os grupos (interação) Sham e Active Coil. Não houve interação significativa entre as condições

testadas (Sham vs. Active Coil) durante os três momentos de avaliação tanto para o Stroop, cartão 3 ($P=0,5193$) quanto para o teste Symbol Digit ($P=0,8110$). Não obstante, não foram observadas diferenças significativas na variação delta da bateria de testes neuropsicológicos (desfechos secundários), entre os grupos de intervenção. Observamos os resultados dos três momentos do teste Stroop no gráfico 4 e do Symbol Digit no gráfico 5.

Gráfico 4 – Resultados do teste Stroop (cartão 3) na Avaliação 1 (primeira avaliação neuropsicológica prévia às sessões de EMTr), na Avaliação 2 (segunda avaliação uma semana após o término das sessões de EMTr) e na Avaliação 3 (terceira avaliação três meses após o término das sessões de EMTr) sobre o controle inibitório das funções executivas

Gráfico 5 – Resultados do teste Symbol Digit na Avaliação 1 (primeira avaliação neuropsicológica prévia às sessões de EMTr), na Avaliação 2 (segunda avaliação uma semana após o término das sessões de EMTr) e na Avaliação 3 (terceira avaliação três meses após o término das sessões de EMTr) sobre a velocidade de processamento das funções executivas

Na correlação do teste de Spearman entre ansiedade, avaliada pelo teste IDATE, antes da intervenção, com a variável controle inibitório pode-se observar que não houve correlação ($r_s=0,063$; $P=0,739$), com a variável velocidade de processamento, avaliada pelo teste Symbol Digit não houve correlação ($r_s=-0,079$; $P=0,678$). A pontuação no teste IDATE apresentou correlação inversamente proporcional a pontuação na BDI, muito embora esta correlação não tenha sido significativa ($r_s=-0,354$; $P=0,55$).

9. DISCUSSÃO

Em nossos achados, encontramos que a ansiedade é marcadamente presente em nossa amostra estudada.

A ansiedade é um dos principais sintomas relacionados a transtornos de humor vivenciados na atualidade, causando impacto direto na qualidade de vida dos sujeitos (4, 10, 11, 99, 102, 104).

Apesar de necessária na regulação do humor e homeostase do ser humano, quando vivenciada em excesso pode causar muitos prejuízos como alterações no ciclo sono-vigília e no apetite, desorganização das emoções, impacto nas funções cognitivas e alteração comportamental, podendo prejudicar o controle de impulsos ou a organização e planejamento de ações e agressividade, impactando na qualidade de vida, e até mesmo nas relações sociais do sujeito (105, 107, 198-200).

Existem diversas estratégias de intervenção que podem minimizar o impacto das alterações de humor na vida do sujeito (109, 110, 201-203), na atualidade vem se destacando as técnicas de neuromodulação como a EMTr (204-209).

O uso racional da EMT em pacientes com lesão axonal difusa fundamenta-se na perspectiva de que as mudanças indutoras da excitabilidade cortical possam levar a uma reorganização da rede funcional responsável pela função cognitiva prejudicada. Esta função pode ser restaurada ou compensada por mecanismos que envolvem alterações estruturais e funcionais dos circuitos cerebrais (156).

Os resultados da EMT sobre regiões do córtex cerebral irão depender das funções envolvidas com a área escolhida (210). A EMT é uma técnica promissora, e vem sendo apresentada como uma excelente opção terapêutica para minimizar sequelas neurológicas motoras, de fala, memória, transtornos cognitivos e de humor em pacientes com lesão cerebral (210-212).

A EMT é, portanto, uma técnica de neuromodulação baseada no princípio de indução eletromagnética de um campo elétrico no cérebro. Este campo pode ser de magnitude e densidade suficientes para despolarizar os neurônios e, quando os pulsos são aplicados repetidamente, podem modular a excitabilidade cortical.

Entretanto, observamos, em nosso estudo, que a EMTr apresentou baixo efeito de melhora dos sintomas de ansiedade, bem como nos sintomas depressivos e funções executivas, em nossa população estudada. Apesar disso, houve discreta melhora dos sintomas depressivos em nossa amostra, independente da intervenção. Na literatura é possível encontrar dados sobre as intervenções da EMT que podem favorecer alterações neuroplásticas positivas que possam representar ganhos reais cognitivos, de qualidade de vida e de transtornos de humor (139, 141, 142, 144, 145).

Apesar de não encontrarmos resultados para melhora dos sintomas ansiosos, observa-se na literatura dados que mostram o uso da EMT para regulação do humor e diminuição dos sintomas ansiosos (163, 208, 213-216).

É válido observar que a avaliação neuropsicológica é imprescindível para o acompanhamento da evolução desses casos, pois auxilia na investigação dos aspectos de humor e cognitivos das vítimas de LAD traumática. Um dos aspectos

possíveis de ser observado com essa avaliação é a incidência e prevalência dos sintomas ansiosos nesses pacientes.

A IDATE Estado foi a escala escolhida para avaliação dos sintomas ansiosos em nosso estudo, corroborando com a literatura, esta também é uma das principais escalas utilizadas para avaliação dos sintomas de ansiedade (165, 173, 175, 185).

Uma pesquisa demonstrando o desempenho de vítimas de TCE com LAD apresentou uma avaliação neuropsicológica utilizando, também utilizando a IDATE Estado, e descreveu que esses sintomas ansiosos se mantiveram nas vítimas de TCE, mesmo ao longo de um período de 2 a 5 anos pós lesão (112), o que pode ir de encontro com os nossos achados, e permite-se levantar a hipótese de que a percepção de melhora e das incapacidades decorrentes do trauma, pode desencadear sintomas de ansiedade que podem se manter mesmo no decorrer do tempo.

Esse é o primeiro trabalho abordando a EMTr como alternativa de intervenção de sintomas de ansiedade em pacientes com LAD traumática na fase crônica. Apesar de não encontrarmos resultados favoráveis, é importante que estratégias de intervenções sejam elaboradas e testadas nessa população, já que as sequelas incapacitantes, tanto providas por alterações de humor como por alterações de funções cognitivas, prejudicam a qualidade de vida desses pacientes.

Podemos observar que os pacientes apresentaram sintomatologia ansiosa, em sua maioria em nível moderado nas três avaliações.

Corroborando com nossos achados, observa-se na literatura alterações de humor similares em pacientes vítimas de TCE, principalmente em relação a sintomatologia ansiosa (102, 105, 112, 217, 218).

Em nossa pesquisa, observa-se que a frequência de sintomatologia ansiosa houve uma crescente em alguns casos, tanto observados da primeira para a segunda avaliação, como da segunda para a terceira avaliação, fato esse também observado na literatura, que correlaciona o aumento da ansiedade com alterações cerebrais estruturais, principalmente em lesões multifocais que podem englobar a região frontal, e como fator relacionado com as sequelas incapacitantes e com a dificuldade em lidar com as situações estressoras (102, 219).

Outro achado na literatura, também corrobora com esses resultados, que mostram que muitos pacientes desenvolvem esses sintomas ansiosos por conta das incapacidades adquiridas pós TCE e que por vezes podem prejudicar sua qualidade de vida e até mesmo afetar suas funções cognitivas (220).

Até o momento, a alternativa para minimizar os sintomas ansiosos de vítimas de TCE é a medicamentosa, que nem sempre é eficaz, e mesmo com efeito positivo de melhora, pode haver impacto na cognição, entre outros efeitos colaterais como sonolência, alteração de apetite, dentre outros, trazendo prejuízo ao paciente, principalmente com seu uso prolongado (36).

Não encontrarmos melhora na população estudada também pode estar relacionado com o fato de que, uma lesão cerebral difusa traumática, tem uma fisiopatologia diferente, dos transtornos psiquiátricos e neurológicos que já utilizaram a EMTr como estratégia de intervenção.

Ainda não existe um padrão nos parâmetros utilizados da EMTr nas intervenções dos sintomas de ansiedade na literatura.

Um dos estudos evidenciou os efeitos da EMTr em participantes com TAG, observou que a maioria dos participantes que receberam o tratamento de 25 sessões de EMTr apresentaram uma diminuição clinicamente significativa dos sintomas de ansiedade, conforme identificados pela escala de avaliação dos sintomas ansiosos. Mostrando que a EMTr pode ser uma boa técnica de intervenção para tratamento de pacientes com sintomas ansiosos derivados de transtorno de ansiedade generalizada refratários a farmacoterapias (158).

Outro estudo também observou resultados positivos sobre sujeitos com TAG, após 30 sessões de EMTr, de acordo com as escalas de avaliação comparativas pré e pós tratamento, entretanto, o estudo colocou como limitação o tamanho limitado da amostra. O efeito placebo no grupo que foi estimulado com a bobina Sham também apresentou redução dos sintomas ansiosos, reforçando a necessidade desse estudo ser replicado em uma amostra maior (160).

Uma dessas evidências foi sobre a utilização de 02 sessões de EMTr em região do córtex pré frontal ventromedial para o tratamento de Acrofobia, medo irracional de altura. Observou-se melhora da resposta da terapia de exposição dos sintomas de ansiedade e medo. Este estudo utilizou a técnica de realidade virtual para auxílio terapêutico (221).

Além disso, por conta de não existirem pesquisas relacionadas com a estratégia de intervenção aplicadas a essa população, utilizamos o protocolo da EMTr estabelecido para o tratamento de Depressão, já que nosso desfecho primário

foi avaliar a melhora da ansiedade. Essa estratégia de estimulação é focal, porém, a lesão traumática de nossos pacientes é difusa, desta forma, esta também pode ter sido uma limitação de nosso estudo, que pode ter prejudicado a possibilidade de melhora de nossa população do estudo.

A EMTr já é estabelecida como alternativa não invasiva de estimulação cerebral com estudos demonstrando ser uma ferramenta válida para medição das alterações plásticas do córtex cerebral, tem sido sugerida para o tratamento de diversas doenças neurológicas e psiquiátricas (5, 6, 146), principalmente para o tratamento da depressão (164, 166, 172, 173, 176, 182, 184), o que favoreceu o embasamento da escolha do protocolo de intervenção da EMTr desta pesquisa.

10. LIMITAÇÕES

Apesar da EMTr ter efeitos positivo em outras patologias neurológicas ou psiquiátricas, o fato de não encontrarmos melhora na população estudada pode estar relacionado com o fato de que, uma lesão cerebral difusa traumática, tem uma fisiopatologia diferente, dos transtornos psiquiátricos e neurológicos que já utilizaram a EMTr como estratégia de intervenção.

Além disso, por conta de não existirem pesquisas relacionadas com a estratégia de intervenção aplicadas a essa população, utilizamos o protocolo da EMTr estabelecido para o tratamento de Depressão, já que nosso desfecho primário foi avaliar a melhora da ansiedade. Essa estratégia de estimulação é focal, porém, a lesão traumática de nossos pacientes é difusa, desta forma, também pode ter sido uma limitação de nosso estudo, que pode ter prejudicado a possibilidade de melhora de nossa população do estudo.

O fato de utilizarmos pacientes na fase crônica também pode ser uma limitação deste estudo. Os efeitos neuroplásticos induzidos poder ter maior repercussão de tratamentos em pacientes subagudos. Além disso, a amostra pequena também pode ter tido influência no efeito de melhora. Entretanto, em ambos os casos, é válido ressaltar novamente, que o nosso foi o primeiro estudo utilizando esse protocolo nessa população.

Os níveis de ansiedade moderado e grave encontrados em nossa amostra também pode ter influenciado em nossos resultados, se tivéssemos definido apenas pacientes em nível grave, poderíamos ter obtido efeito de melhora diferente.

11. CONCLUSÕES

De acordo com achados desta pesquisa, observamos que o protocolo de intervenção da EMTr utilizado como estratégia de intervenção para melhora dos sintomas ansiosos, depressivos e de funções executivas, em pacientes com LAD traumática na fase crônica, não apresenta melhora, nem diferença estatística significativa em nossos resultados.

Também observamos que não correlação entre a frequência dos sintomas ansiosos com a frequência dos sintomas depressivos, nem com o desempenho em tarefas de funções executivas.

Sugerem-se novos estudos que explorem estratégias de intervenção neuromodulatórios na fase aguda da LAD traumática, bem como associar psicoterapia e intervenção neuropsicológica para favorecer o processo de minimização dos sintomas ansiosos, bem como melhora do desempenho em funções executivas.

12. REFERÊNCIAS

1. Ghajar J. Traumatic brain injury. *The Lancet*. 2000;356(9233):923-9.
2. Cole TB. Global road safety crisis remedy sought. *Jama*. 2004;291(21):2531-2.
3. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation*. 2007;22(5):341-53.
4. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annual Review of Neuroscience*. 2005;28:377-401.
5. Chae J-H, Li X, Nahas Z, Kozel FA, George MS. A review of the new minimally invasive brain stimulation techniques in psychiatry. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2001;23(2):100-9.
6. Boechat-Barros R, Brasil-Neto JP. Estimulação Magnética Transcraniana na depressão: resultados obtidos com duas aplicações semanais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2004;26(2).
7. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology*. 2003;2(3):145-56.
8. Knoch D, Gianotti LR, Pascual-Leone A, Treyer V, Regard M, Hohmann M, et al. Disruption of right prefrontal cortex by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation induces risk-taking behavior. *The Journal of Neuroscience*. 2006;26(24):6469-72.
9. Marcolin M, Costa E. Estimulação magnética transcraniana-uma propedêutica neurológica e uma terapêutica psiquiátrica. *Psiquiatr biol*. 1999;7(2):69-75.
10. Gould KR, Ponsford JL, Spitz G. Association between cognitive impairments and anxiety disorders following traumatic brain injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2014;36(1):1-14.
11. Chou A, Morganti JM, Rosi S. Frontal Lobe Contusion in Mice Chronically Impairs Prefrontal-Dependent Behavior. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151418.
12. Kim YI, Kim SM, Kim H, Han DH. The Effect of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Occupational Stress among Health Care Workers: A Pilot Study. *Psychiatry Investig*. 2016;13(6):622-629.
13. Sagliano L, D'Olimpio F, Panico F, Gagliardi S, Trojano L. The role of the dorsolateral prefrontal cortex in early threat processing: a TMS study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2016;11(12):1992-1998.
14. Iannone A, Cruz APM, Brasil-Neto JP, Boechat-Barros R. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation appear to be safe neuromodulatory techniques useful in the treatment of anxiety disorders and other neuropsychiatric disorders. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(10):829-835.
15. Luber BM, Davis S, Bernhardt E, Neacsu A, Kwapil L, Lisanby SH, Strauman TJ. Using neuroimaging to individualize TMS treatment for depression: Toward a new paradigm for imaging-guided intervention. *NeuroImage*. 2017;148:1-7.

16. Vidor LP, Torres ILS, Medeiros LF, Dussán-Sarria JA, Dall'Agnol L, Deitos A, Brietzke A, Laste G, Rozisky JR, Fregni F, Caumo W, . Association of anxiety with intracortical inhibition and descending pain modulation in chronic myofascial pain syndrome. *BMC Neuroscience*. 2014;15:42.
17. Miniussi C, Rossini PM. Transcranial magnetic stimulation in cognitive rehabilitation. *Neuropsychological rehabilitation*. 2011;21(5):579-601.
18. Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restorative neurology and neuroscience*. 2007;25(2):123-9.
19. Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Bernabeu M, Tormos JM, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation in traumatic brain injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2012;27(4):274.
20. Bashir S, Mizrahi I, Weaver K, Fregni F, Pascual-Leone A. Assessment and modulation of neural plasticity in rehabilitation with transcranial magnetic stimulation. *PM&R*. 2010;2(12):S253-S68.
21. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*. 2009;120(12):2008-39.
22. Calil AM. Natureza da lesão e gravidade do trauma segundo qualidade das vítimas de acidentes de trânsito de veículo a motor: Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem; 1997.
23. Sousa R, Regis FC, Koizumi MS. Traumatismo crânio-encefálico: diferenças das vítimas pedestres e ocupantes de veículos a motor. *Revista de Saúde Pública*. 1999;33(1):85-94.
24. Faul M, Xu L, Wald M, Coronado VG. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations and deaths 2002–2006. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. 2010:2-70.
25. Corrigan JD, Selassie AW, Orman JAL. The epidemiology of traumatic brain injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2010;25(2):72-80.
26. Truelle J-L, Fayol P, Montreuil M, Chevignard M. Community integration after severe traumatic brain injury in adults. *Current opinion in neurology*. 2010;23(6):688-94.
27. Melo JRT, Silva RAd, Moreira Jr ED. Characteristics of patients with head injury at Salvador City (Bahia-Brazil). *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. 2004;62(3A):711-5.
28. Sousa RMCd, Koizumi MS, Calil AM, Grossi SAA, Chaib L. A gravidade do trauma em vítimas de traumatismo crânio-encefálico avaliada pelo manual AIS/90 e mapas CAIS/85. *Rev Lat Am Enfermagem*. 1998;6(1):41-51.
29. Segato L, Andrade A, Vasconcellos DIC, Matias TS, Rolim MKSB. Ocorrência e controle do estresse em gestantes sedentárias e fisicamente ativas-DOI: 10.4025/reveducfis.v20i1.6062. *Revista da Educação Física/UEM*. 2009;20(1):121-9.
30. Koizumi MS, Lebrão ML, Mello-Jorge Md, Primerano V. Morbimortalidade por traumatismo crânio-encefálico no município de São Paulo, 1997. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(1):81-9.

31. Melo JRT, Oliveira J, Silva RAd, Moreira E. Fatores preditivos do prognóstico em vítimas de trauma cranioencefálico. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:1054-7.
32. de Andrade AF, Marino R, Ciquini O, Eberval Gadelha Figueiredo M, André Guelman Machado M. Guidelines for neurosurgical trauma in Brazil. *World journal of surgery*. 2001;25(9):1186-201.
33. Maset A, Andrade A, Martucci SC, Frederico LM. Epidemiologic features of head injury in Brazil. *Arq bras neurocir*. 1993;12(4):293-302.
34. Brock RS, de Cerqueira Dias PSS. Trauma de Crânio. 2008.
35. Mascarenhas MDM, Monteiro RA, Sá N, Gonzaga L, Neves A, Silva M, et al. Epidemiologia das causas externas no Brasil: morbidade por acidentes e violências. Brasil Ministério da Saúde (MS) Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Análise de Situação em Saúde Saúde Brasil. 2010.
36. Nitrini R, Bacheschi LA. A neurologia que todo médico deve saber: Maltese; 1991.
37. Bacheschi LA, Nitrini R. A neurologia que todo médico deve saber. Parte II Capítulo. 2003;14:297-313.
20. de Souza CAC. Neuropsiquiatria dos traumatismos cranioencefálicos: Revinter; 2003.
38. Spanholi LE. Efeitos neuropsicológicos do traumatismo cranioencefálico. Publicado em. 2008;16:28.
39. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2010;91(11):1637-40.
40. Delisa JA. Tratado de medicina de reabilitação: princípios e prática: Manole; 2002.
41. Geurts AC, Ribbers GM, Knoop JA, van Limbeek J. Identification of static and dynamic postural instability following traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1996;77(7):639-44.
42. Lezak MD. Newer contributions to the neuropsychological assessment of executive functions. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 1993;8(1):24-31.
43. Blumer D, Benson F, Benson F, Blumer D. Alterações da personalidade associadas a lesões dos lobos frontal e temporal. Aspectos psiquiátricos das doenças neurológicas São Paulo: Manole. 1977:163-85.
44. Fuster J. The prefrontal cortex: Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe, 1997. Raven, New York.
45. Matser J, Kessels A, Jordan B, Lezak M, Troost J. Chronic traumatic brain injury in professional soccer players. *Neurology*. 1998;51(3):791-6.
46. Mattos P. Série Neuropsicologia: 2. Aspectos neuropsicológicos dos traumatismos cranianos. *Rev bras neurol*. 1992;28(6):165-71.
47. Mattos P, Saboya E, Araújo C. Post-traumatic brain injury behavioural sequelae: the man who lost his charm. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. 2002;60(2A):319-23.
48. Schnider A, Gutbrod K. Traumatic brain injury. The human frontal lobes: Functions and disorders. 1999:487-508.
49. Hartikainen KM, Wäljas M, Isoviita T, Dastidar P, Liimatainen S, Solbakk A-K, et al. Persistent symptoms in mild to moderate traumatic brain injury associated with

- executive dysfunction. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2010;32(7):767-74.
50. Andrade AFd, Paiva WS, Amorim RLOd, Figueiredo EG, Rusafa Neto E, Teixeira MJ. Mecanismos de lesão cerebral no traumatismo cranioencefálico. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2009;55:75-81.
51. Kraus MF, Susmaras T, Caughlin BP, Walker CJ, Sweeney JA, Little DM. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain*. 2007;130(10):2508-19.
52. Little D, Kraus M, Joseph J, Geary E, Susmaras T, Zhou X, et al. Thalamic integrity underlies executive dysfunction in traumatic brain injury. *Neurology*. 2010;74(7):558-64.
53. Rímel RW, Giordani B, Barth JT, Jane JA. Moderate head injury: completing the clinical spectrum of brain trauma. *Neurosurgery*. 1982;11(3):344-351.
54. De Andrade AF, Figueiredo EG, Teixeira MJ, Taricco MA, Amorim RLO, Paiva WS. *Neurotraumatologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
55. Rímel RW, Giordani B, Barth JT, Boll TJ, Jane JA. Disability caused by minor head injury. *Neurosurgery*. 1981;9(3):221-228.
56. Gennarelli TA, Spielman GM, Langfitt TW, Gildenberg PL, Harrington T, Jane JA, et al. Influence of the type of intracranial lesion on outcome from severe head injury: a multicenter study using a new classification system. *Journal of Neurosurgery*. 1982;56(1):26-32.
57. Adams JH, Graham D, Murray LS, Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Annals of neurology*. 1982;12(6):557-63.
58. Strich SJ. Lesions in the cerebral hemispheres after blunt head injury. *Journal of clinical pathology*. 1970;23(Suppl. 4):166-171.
59. Bayly P, Cohen T, Leister E, Ajo D, Leuthardt E, Genin G. Deformation of the human brain induced by mild acceleration. *Journal of neurotrauma*. 2005;22(8):845-56.
60. Bayly PV, Black EE, Pedersen RC, Leister EP, Genin GM. In vivo imaging of rapid deformation and strain in an animal model of traumatic brain injury. *Journal of biomechanics*. 2006;39(6):1086-95.
61. Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA. Current concepts: Diffuse axonal injury [ndash] associated traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2001;82(10):1461-71.
62. Parizel P, Özsarlak Ö, Van Goethem J, Van Den Hauwe L, Dillen C, Verlooy J, et al. Imaging findings in diffuse axonal injury after closed head trauma. *European radiology*. 1998;8(6):960-5.
63. Gentry L, Godersky J, Thompson B, Dunn V. Prospective comparative study of intermediate-field MR and CT in the evaluation of closed head trauma. *American journal of Roentgenology*. 1988;150(3):673-82.
64. Blumbergs PC, Jones NR, North JB. Diffuse axonal injury in head trauma. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1989;52(7):838-41.
65. Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli T, Graham D, McLellan D. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology*. 1989;15(1):49-59.

66. Gennarelli TA, Thibault LE, Graham DI. Diffuse axonal injury: an important form of traumatic brain damage. *The Neuroscientist*. 1998;4(3):202-15.
67. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Widespread τ and amyloid- β pathology many years after a single traumatic brain injury in humans. *Brain Pathol*. 2012;22(2):142-9.
68. Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Genneralli T. Computed tomography of shearing injuries of cerebral white matter. *Radiology*. 1978;127(2):393-396.
69. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2013;246:35-43.
70. Geddes J, Whitwell H, Graham D. Traumatic axonal injury: practical issues for diagnosis in medicolegal cases. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2000;26(2):105-16.
71. Adams H, Mitchell DE, Graham D, Doyle D. Diffuse brain damage of immediate impact type. Its relationship to 'primary brain-stem damage' in head injury. *Brain: a journal of neurology*. 1977;100(3):489-502.
72. Okonkwo DO, Pettus EH, Moroi J, Povlishock JT. Alteration of the neurofilament sidearm and its relation to neurofilament compaction occurring with traumatic axonal injury. *Brain research*. 1998;784(1):1-6.
73. Marmarou CR, Walker SA, Davis CL, Povlishock JT. Quantitative analysis of the relationship between intra-axonal neurofilament compaction and impaired axonal transport following diffuse traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2005;22(10):1066-80.
74. Warner MA, de la Plata CM, Spence J, Wang JY, Harper C, Moore C, et al. Assessing spatial relationships between axonal integrity, regional brain volumes, and neuropsychological outcomes after traumatic axonal injury. *Journal of neurotrauma*. 2010;27(12):2121-30.
75. Adams JH, Jennett B, Murray LS, Teasdale GM, Gennarelli TA, Graham DI. Neuropathological findings in disabled survivors of a head injury. *Journal of neurotrauma*. 2011;28(5):701-9.
76. Maxwell W, Bullock R, Landholt H, Fujisawa H. Massive Astrocytic Swelling in Response to Extracellular Glutamate—a Possible Mechanism for Post-Traumatic Brain Swelling? *Brain Edema IX*: Springer; 1994. p. 465-7.
77. Graham D, Adams JH, Nicoll J, Maxwell W, Gennarelli T. The nature, distribution and causes of traumatic brain injury. *Brain Pathology*. 1995;5(4):397-406.
78. Reilly PL. Brain injury: the pathophysiology of the first hours. 'Talk and Die revisited'. *Journal of clinical neuroscience*. 2001;8(5):398-403.
79. Topal NB, Hakyemez B, Erdogan C, Bulut M, Koksall O, Akkose S, et al. MR imaging in the detection of diffuse axonal injury with mild traumatic brain injury. *Neurological research*. 2008;30(9):974-8.
80. Jones PA, Andrews P, Midgley S, Anderson SI, Piper IR, Tocher JL, et al. Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 1994;6(1):4-14.
81. Povlishock JT. Traumatically induced axonal injury: pathogenesis and pathobiological implications. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 1992;2(1):1-12.

82. Maxwell WL, Domleo A, McColl G, Jafari SS, Graham DI. Post-acute alterations in the axonal cytoskeleton after traumatic axonal injury. *J Neurotrauma*. 2003 Feb;20(2):151-68.
83. Loane DJ, Byrnes KR. Role of microglia in Neurotrauma. *Neurotherapeutics*. 2010 Oct;7(4):366-77.
84. Povlishock JT, Buki A, Koizumi H, Stone J, Okonkwo DO. Initiating mechanisms involved in the pathobiology of traumatically induced axonal injury and interventions targeted at blunting their progression. *Acta Neurochir Suppl*. 1999;73:15-20.
85. Wolf JA, Stys PK, Lusardi T, Meaney D, Smith DH. Traumatic axonal injury induces calcium influx modulated by tetrodotoxin-sensitive sodium channels. *J Neurosci*. 2001 Mar 15;21(6):1923-30.
86. Buki A, Farkas O, Doczi T, Povlishock JT. Preinjury administration of the calpain inhibitor MDL-28170 attenuates traumatically induced axonal injury. *J Neurotrauma*. 2003 Mar;20(3):261-8.
87. Christman CW, Grady MS, Walker SA, Holloway KL, Povlishock JT. Ultrastructural studies of diffuse axonal injury in humans. *J Neurotrauma*. 1994 Apr;11(2):173-86.
88. Topal NB, Hakyemez B, Erdogan C, Bulut M, Koksall O, Akkose S, Dogan S, Parlak M, Ozguc H, Korfali E. MR imaging in the detection of diffuse axonal injury with mild traumatic brain injury. *Neurol Res*. 2008; Nov;30(9):974-8.
89. Kato T, Nakayama N, Yasokawa Y, Okumura A, Shinoda J, Iwama T. Statistical image analysis of cerebral glucose metabolism in patients with cognitive impairment following diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24(6):919-26.
90. Nakashima T, Nakayama N, Miwa K, Okumura A, Soeda A, Iwama T. Focal brain glucose hypometabolism in patients with neuropsychologic deficits after diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Feb;28(2):236-42.
91. Kawai N, Maeda Y, Kudomi N, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T. Focal neuronal damage in patients with neuropsychological impairment after diffuse traumatic brain injury: evaluation using ¹¹C-flumazenil positron emission tomography with statistical image analysis. *J Neurotrauma*. 2010;27(12):2131-8.
92. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*. 2000 Jan;12(1):1-47.
93. Gennarelli TA. Mechanisms of brain injury. *The Journal of emergency medicine*. 1992;11:5-11.
94. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*: Oxford university press; 2004.
95. Kumral E, Evyapan D, Balkir K, Kutluhan S. Bilateral thalamic infarction. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2001;103(1):35-42.
96. Andrade VM, Santos Fd, Bueno O. Neuropsicologia hoje. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2004;27(1).
97. Lima D, Simão FC, Abib SC, de Figueiredo L. Quality of life and neuropsychological changes in mild head trauma. Late analysis and correlation with S100B protein and cranial CT scan performed at hospital admission. *Injury*. 2008;39(5):604-11.
98. Godefroy O. Frontal syndrome and disorders of executive functions. *Journal of neurology*. 2003;250(1):1-6.

99. McCauley SR, Boake C, Levin HS, Contant CF, Song JX. Postconcussional disorder following mild to moderate traumatic brain injury: anxiety, depression, and social support as risk factors and comorbidities. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2001;23(6):792-808.
100. Levin HS, McCauley SR, Josic CP, Boake C, Brown SA, Goodman HS, et al. Predicting depression following mild traumatic brain injury. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(5):523-8.
101. McCrea M. Mild traumatic brain injury and postconcussion syndrome: The new evidence base for diagnosis and treatment: Oxford University Press; 2008.
102. Silver J, McAllister T, Arciniegas D. Depression and cognitive complaints following mild traumatic brain injury. *American Journal of Psychiatry*. 2009;166(6):653-61.
103. Bombardier CH, Fann JR, Temkin NR, Esselman PC, Barber J, Dikmen SS. Rates of major depressive disorder and clinical outcomes following traumatic brain injury. *Jama*. 2010;303(19):1938-45.
104. Salmond C, Menon D, Chatfield D, Williams G, Pena A, Sahakian B, et al. Diffusion tensor imaging in chronic head injury survivors: correlations with learning and memory indices. *Neuroimage*. 2006;29(1):117-24.
105. Roy D, McCann U, Han D, Rao V. Pathological Laughter and Crying and Psychiatric Comorbidity After Traumatic Brain Injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015;27:299-303.
106. Zaninotto AL, Vicentini JE, Fregni F, Rodrigues PA, Botelho C, de Lucia MCS, Paiva WS. Updates and Current Perspectives of Psychiatric Assessment after Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*. 2016;7:95.
107. Stéfan A, Mathé JF. What are the disruptive symptoms of behavioral disorders after traumatic brain injury? A systematic review leading to recommendations for good practices. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 2016;59(1):5-17.
108. Jourdan C, Bayen E, Pradat-Diehl P, Ghout I, Darnoux E, Azerad S, Azouvi P. A comprehensive picture of 4-year outcome of severe brain injuries. Results from the PariS-TBI study. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2016;59(2):100-106.
109. Driskell LD, Starosta AJ, Brenner LA. Clinical utility and measurement characteristics of the Hospital Anxiety and Depression Scale for individuals with traumatic brain injury. *Rehabilitation psychology*. 2016;61(1):112.
110. Fonda JR, Rudolph JL. Identification of pseudobulbar affect symptoms in Veterans with possible traumatic brain injury. *Journal of rehabilitation research and development*. 2015;52(7):839.
111. Chen PY, Tsai PS, Chen NH, Chaung LP, Lee CC, Chen CC, Chiu HY. Trajectories of sleep and its predictors in the first year following traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2015;30(4):E50-E55.
112. Stenberg M, Godbolt AK, Nygren De Boussard C, Levi R, Stålnacke BM. Cognitive impairment after severe traumatic brain injury, clinical course and impact on outcome: a Swedish-Icelandic study. *Behavioural neurology*. 2015.

113. Luauté J, Hamonet J, Pradat-Diehl P. Behavioral and affective disorders after brain injury: French guidelines for prevention and community supports. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2016;59(1):68-73.
114. Ashman T, Cantor JB, Tsaousides T, Spielman L, Gordon W. Comparison of cognitive behavioral therapy and supportive psychotherapy for the treatment of depression following traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2014;29(6):467-478.
115. Borgomaneri S, Vitale F, Avenanti A. Behavioral inhibition system sensitivity enhances motor cortex suppression when watching fearful body expressions. *Brain Structure and Function*. 2017;1-16.
116. Zaninotto AL, Vicentini JE, Solla DJF, Silva TT, de Paula Guirado VM, Feltrin F, de Lucia MCS, Teixeira MJ, Paiva WS. Visuospatial memory improvement in patients with diffuse axonal injury (DAI): a 1-year follow-up study. *Acta Neuropsychiatrica*. 2017;29(1):35-42.
117. Fioravanti ACM, Santos LdF, Maissonette S, Cruz APdM, Landeira-Fernandez J. Avaliação da estrutura fatorial da Escala de Ansiedade-Traço do IDATE. *Avaliação Psicológica*. 2006;5(2):217-24.
118. Åkerlund E, Esbjörnsson E, Sunnerhagen KS, Björkdahl A. Can computerized working memory training improve impaired working memory, cognition and psychological health?. *Brain Injury*. 2013;27(13-14):1649-1657.
119. da Costa L, Robertson A., Bethune A., MacDonald MJ, Shek PN, Taylor MJ, Pang EW. Delayed and disorganised brain activation detected with magnetoencephalography after mild traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(9):1008-1015.
120. Crowe SF, Crowe LM. Does the presence of posttraumatic anosmia mean that you will be disinhibited?. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2013;35(3):298-308.
121. Azouvi P, Vallat-Azouvi C, Millox V, Darnoux E, Ghout I, Azerad S, Weiss JJ. Ecological validity of the Dysexecutive Questionnaire: results from the Paris-TBI study. *Neuropsychological rehabilitation*. 2015;25(6):864-878.
122. Barker-Collo S, Jones K, Theadom A, Starkey N, Dowell A, McPherson K, BIONIC Research Group. Neuropsychological outcome and its correlates in the first year after adult mild traumatic brain injury: A population-based New Zealand study. *Brain injury*. 2015;29(13-14):1604-1616.
123. Saxton ME, Younan SS, Lah S. Social behaviour following severe traumatic brain injury: contribution of emotion perception deficits. *Neurorehabilitation*. 2013;33(2):263-271.
124. Forbes CE, Poore JC, Krueger F, Barbey AK, Solomon J, Grafman J. The role of executive function and the dorsolateral prefrontal cortex in the expression of neuroticism and conscientiousness. *Social neuroscience*. 2014;9(2):139-151.
125. Turrigiano GG, Nelson SB. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004;5(2):97-107.
126. Povlishock JT, Katz DI. Update of neuropathology and neurological recovery after traumatic brain injury. *Journal of head trauma rehabilitation*. 2005;20(1):76-94.

127. Algattas H, Huang JH. Traumatic brain injury pathophysiology and treatments: early, intermediate, and late phases post-injury. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(1):309-341.
128. Bashir S, Vernet M, Yoo WK, Mizrahi I, Theoret H, Pascual-Leone A. Changes in cortical plasticity after mild traumatic brain injury. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2012;30(4):277-282.
129. Li SS, Zaninotto AL, Neville IS, Paiva WS, Nunn D, Fregni F. Clinical utility of brain stimulation modalities following traumatic brain injury: current evidence. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015;11:1573-1586.
130. Hegde S. Music-based cognitive remediation therapy for patients with traumatic brain injury. *Frontiers in neurology*. 2014;5.
131. Nielson DM, McKnight CA, Patel RN, Kalnin AJ, Mysiw WJ. Preliminary guidelines for safe and effective use of repetitive transcranial magnetic stimulation in moderate to severe traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2015;96(4):S138-S144.
132. Araújo HA, Iglesias RF, de Camargo Correia GS, Fernandes DTR, Galhardoni R, Teixeira MJ, et al. Estimulação magnética transcraniana e aplicabilidade clínica: perspectivas na conduta terapêutica neuropsiquiátrica. *Revista de Medicina*. 2011;90(1):3-14.
133. Barker A, Freeston I, Jalinous R, Jarratt J. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery*. 1987;20(1):100-9.
134. Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2002;19(4):322-43.
135. Rossini PM, Rossini L, Ferreri F. Brain-behavior relations: transcranial magnetic stimulation: a review. *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*. 2010;29(1):84-96.
136. Barker AT. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1991;8(1):26-37.
137. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*. 2000;406(6792):147-50.
138. Stern W, Tormos J, Press D, Pearlman C, Pascual-Leone A. Antidepressant Effects of High and Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to the Dorsolateral Prefrontal Cortex: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2007;19(2):179-86.
139. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biological psychiatry*. 2007;62(11):1208-16.
140. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT, 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. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;69(2):222-32.
141. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive

disorder: a sham-controlled randomized trial. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(5):507-16.

142. Oliveri M, Bisiach E, Brighina F, Piazza A, La Bua V, Buffa D, et al. rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuospatial hemineglect. *Neurology*. 2001;57(7):1338-40.

143. Brighina F, Bisiach E, Oliveri M, Piazza A, La Bua V, Daniele O, et al. 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect in humans. *Neuroscience letters*. 2003;336(2):131-3.

144. Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, Ferrucci R, Mameli F, Mrakic-Spota S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79(4):451-3.

145. Martin PI, Naeser A, MariaTormos J, Nicholas M, Kurland J, Fregni F, et al. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Clinical Neurophysiology*. 2004;15:16.

146. Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Kobayashi M, et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain and language*. 2005;93(1):95-105.

147. Fecteau S, Knoch D, Fregni F, Sultani N, Boggio P, Pascual-Leone A. Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: a direct current stimulation study. *The Journal of Neuroscience*. 2007;27(46):12500-5.

148. Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Impact of TMS on the primary motor cortex and associated spinal systems. *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*. 2005;24(1):29-35.

149. Valero-Cabr A, Payne BR, Pascual-Leone A. Opposite impact on 14C-2-deoxyglucose brain metabolism following patterns of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the posterior parietal cortex. *Experimental brain research*. 2007;176(4):603-15.

150. Centonze D, Koch G, Versace V, Mori F, Rossi S, Brusa L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68(13):1045-50.

151. Mori F, Koch G, Foti C, Bernardi G, Centonze D. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of spasticity. *Progress in brain research*. 2009;175:429-39.

152. Mori F, Codeca C, Kusayanagi H, Monteleone F, Boffa L, Rimano A, et al. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity in patients with multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2010;17(2):295-300.

153. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*. 2006;122(1):197-209.

154. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *The Lancet Neurology*. 2007;6(2):188-91.

155. Ricci R, Ramsey D, Johnson K, Borckardt JJ, Vallejo M, Roberts DR, et al. A pilot feasibility study of daily rTMS to modify corticospinal excitability during lower limb immobilization. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(5):1127-34.

156. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Annals of neurology*. 2004;55(3):400-9.
157. Lefaucheur J-P. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2006;36(3):105-15.
158. Conforto AB, Marie SK, Cohen LG, Scaff M. Estimulação magnética transcraniana. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(1):146-52.
159. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. 1998;108(1):1-16.
160. De Andrade DC, Attal N, Bouhassira D. Non-pharmacological approach to neuropathic pain: the use of repetitive transcranial magnetic stimulation. *DOULEUR ET ANALGESIE*. 2010;23(2):105-11.
161. Dilkov D, Hawken ER, Kaludiev E, Milev R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsal lateral prefrontal cortex in the treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind sham controlled clinical trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2017;78:61-65.
162. Mantovani A, Aly M, Dagan Y, Allart A, Lisanby SH. Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression. *Journal of affective disorders*. 2013;144(1-2):153-159.
163. Diefenbach GJ, Bragdon LB, Zertuche L, Hyatt CJ, Hallion LS, Tolin DF, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: a pilot randomised, double-blind, sham-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*. 2016;209(3):222-228.
164. White D, Tavakoli S. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of major depressive disorder with comorbid generalized anxiety disorder. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2015;27(3):192-196.
165. Prasko J, Zalesky R, Bares M, Horacek J, Kopecek M, Novak T, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) add on serotonin reuptake inhibitors in patients with panic disorder: a randomized, double blind sham controlled study. *Neuroendocrinology Letters*. 2007;28(1):33-38.
166. Reyes-López J, Ricardo-Garcell J, Armas-Castañeda G, García-Anaya M, Montis AD, González-Olvera JJ, et al. Clinical improvement in patients with borderline personality disorder after treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation: preliminary results. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2018;40(1):97-104.
167. Durmaz O, Ebrinc S, Ates MA, Algul A. Evaluation of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant major depression and the impact of anxiety symptoms on outcome. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2017;27(1):14–18.
168. Noh TS, Kyong JS, Chang MY, Park MK, Lee JH, Oh SH, et al. Comparison of treatment outcomes following either prefrontal cortical-only or dual-site repetitive

transcranial magnetic stimulation in chronic tinnitus patients: a double-blind randomized study. *Otology & Neurotology*. 2017;38(2):296-303.

169. Tovar-Perdomo S, McGirr A, Van den Eynde F, dos Santos NR, Berlim MT. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for major depression: dissociated effects on psychopathology and neurocognition. *Journal of affective disorders*. 2017;217:112-117.

170. Elbeh KAM, Elserogy YMB, Khalifa HE, Ahmed MA, Hafez MH, Khedr EM. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorders: Double blind randomized clinical trial. *Psychiatry Research*. 2016;238:264–269.

171. Malavera A, Silva FA, Fregni F, Carrillo S, Garcia RG. Repetitive transcranial magnetic stimulation for phantom limb pain in land mine victims: a double-blinded, randomized, sham-controlled trial. *The Journal of Pain*. 2016;17(8):911-918.

172. Bilici S, Yigit O, Taskin U, Gor AP, Yilmaz ED. Medium-term results of combined treatment with transcranial magnetic stimulation and antidepressant drug for chronic tinnitus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;272(2):337-343.

173. Lin YC, Feng Y, Zhan SQ, Li N, Ding Y, Hou Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of restless legs syndrome. *Chinese medical journal*. 2015;128(13):1728.

174. Oznur T, Akarsu S, Celik C, Bolu A, Ozdemir B, Akcay BD, et al. Is transcranial magnetic stimulation effective in treatment-resistant combat related posttraumatic stress disorder?. *Neurosciences (Riyadh)*. 2014;19(1):29-32.

175. Diefenbach GJ, Bragdon L, Goethe JW. Treating anxious depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of affective disorders*. 2013;151(1): 365-368.

176. Pretalli JB, Nicolier M, Chopard G, Vandell P, Tio G, Monnin J, et al. Resting motor threshold changes and clinical response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2012;66(4):344-352.

177. Sun W, Mao W, Meng X, Wang D, Qiao L, Tao W, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia*. 2012;53(10):1782-1789.

178. Watts BV, Landon B, Groft A, Young-Xu Y. A sham controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Brain stimulation*. 2012;5(1):38-43.

179. Berlim MT, McGirr A, Beaulieu MM, Turecki G. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmenting strategy in severe treatment-resistant major depression: A prospective 4-week naturalistic trial. *Journal of Affective Disorders*; 2011;130(1-2):312-317.

180. Boggio PS, Rocha M, Oliveira MO, Fecteau S, Cohen RB, Campanhã C, et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(8):992.

181. Epstein CM, Evatt ML, Funk A, Girard-Siqueira L, Lupei N, Slaughter L, et al. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant

depression with Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*. 2007;118(10):2189-2194.

182. Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain*. 2007;130(10):2661-2670.

183. Rossi S, De Capua A, Ulivelli M, Bartalini S, Falzarano V, Filippone G, Passero S. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic tinnitus. A randomised, cross over, double blind, placebo-controlled study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007

184. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, Grisaru N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(3):515-524.

185. Loo CK, Sachdev PS, Haindl W, Wen W, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS. High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients. *Psychological Medicine*. 2003;33(6):997-1006.

186. Münchau A, Bloem BR, Thilo KV, Trimble MR, Rothwell JC, Robertson MM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome. *Neurology*. 2002;59(11):1789-1791.

187. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biological psychiatry*. 2000;48(10):962-970.

188. Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, Siggelkow S, Kropp S, Dengler R, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport*. 2000;11(18):4013-4015.

189. Beck AT, Steer RA. Relationship between the Beck anxiety inventory and the Hamilton anxiety rating scale with anxious outpatients. *Journal of Anxiety Disorders*. 1991;5(3):213-23.

190. Strauss E, Sherman EM, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary: Oxford University Press New York; 1998.

191. Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary: Oxford University Press; 2006.

192. Salmond C, Menon D, Chatfield D, Williams G, Pena A, Sahakian B, et al. Diffusion tensor imaging in chronic head injury survivors: correlations with learning and memory indices. *Neuroimage*. 2006;29(1):117-24.

193. Geary EK, Kraus MF, Pliskin NH, Little DM. Verbal learning differences in chronic mild traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2010;16(03):506-16.

194. Brunner E, Langer F. Nonparametric analysis of ordered categorical data in designs with longitudinal observations and small sample sizes. *Biometrical Journal*. 2000;42:663-675.

195. Rosa P. Análise não-paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas. Dissertação de Mestrado, IME-USP, 2001.

196. Dawson B, Trapp RG. Bioestatística básica e clínica. 3. ed. Rio de Janeiro, Mc Graw Hill interamericana, 2003.
197. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia clínica: elementos essenciais: 3.ed. Porto Alegre, Artes médicas, 1996.
198. Vieira S. Bioestatística – tópicos avançados. Rio de Janeiro, Campus, 2003.
199. Hulley SB. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica: 2.ed. Porto Alegre, Artmed, 2003.
200. Schulz KF et al. for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Clin Epidemiol. 2010;63(8):834-40.
201. Young AS, Klap R, Sherbourne CD, Wells KB. The quality of care for depressive and anxiety disorders in the United States. Archives of general psychiatry. 2001;58(1): 55-61.
202. Borkovec TD, Newman MG, Pincus AL, Lytle R. A component analysis of cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder and the role of interpersonal problems. Journal of consulting and clinical psychology. 2002;70(2): 288.
203. Balconi M, Ferrari C. Left DLPFC rTMS stimulation reduced the anxiety bias effect or how to restore the positive memory processing in high-anxiety subjects. Psychiatry research. 2013;209(3):554-559.
204. Lee YC, Gao L, Dear BF, Titov N, Mihalopoulos C. The Cost-effectiveness of the online MindSpot clinic for the treatment of depression and anxiety in Australia. The journal of mental health policy and economics. 2017;20(4):155-166.
205. Timulak L, McElvaney J, Keogh D, Martin E, Clare P, Chepukova E, Greenberg LS. Emotion-focused therapy for generalized anxiety disorder: An exploratory study. Psychotherapy;54(4):361.
206. Thabrew H, Stasiak K, Merry S. Protocol for co-design, development, and open trial of prototype game-based eHealth intervention to treat anxiety in young people with long-term physical conditions. JMIR research protocols. 2017;6(9).
207. Filipcic I, Milovac Z, Sucic S, Gajsak T, Simunovic Filipcic I, Ivezic E, Bajic Z. Efficacy, safety and tolerability of augmentative rTMS in treatment of major depressive disorder (MDD): a prospective cohort study in Croatia. Psychiatria Danubina. 2017;29(1):31-38.
208. Kim YI, Kim SM, Kim H, Han DH. The Effect of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Occupational Stress among Health Care Workers: A Pilot Study. Psychiatry investigation. 2016;13(6):622-629.
209. Sagliano L, D'Olimpio F, Panico F, Gagliardi S, Trojano L. The role of the dorsolateral prefrontal cortex in early threat processing: a TMS study. Social cognitive and affective neuroscience. 2016;11(12):1992-1998.
210. Cha YH, Deblieck C, Wu AD. Double-blind sham-controlled crossover trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for Mal de Debarquement Syndrome. Otology & Neurotology. 2016;37(6):805-812.
211. Jay EL, Nestler S, Sierra M, McClelland J, Kekic M, David AS. Ventrolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depersonalization disorder: A consecutive case series. Psychiatry research. 2016;240:118-122.

212. White D, Tavakoli S. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of major depressive disorder with comorbid generalized anxiety disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2015;27(3):192-196.
213. Balconi M, Ferrari C. rTMS stimulation on left DLPFC affects emotional cue retrieval as a function of anxiety level and gender. *Depression and anxiety*. 2012;29(11):976-982.
214. Best S, Pavel DG. Combined transcranial magnetic stimulation and ketamine for treatment of refractory mood disorder, anxiety and pain: a case report. *Current Neurobiology*. 2017;8(1):1-4.
215. Seo HJ, Jung YE, Lim HK, Um YH, Lee CU, Chae JH. Adjunctive low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2016;14(2):153.
216. Nizard J, Levesque A, Denis N, de Chauvigny E, Lepeintre A, Raoul S, Labat JJ, Bulteau S, Maillard B, Buffenoir K, Potel G, Lefaucheur JP, Nguyen JP. Interest of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in the management of refractory cancer pain in palliative care: Two case reports. *Palliative medicine*. 2015;29(6):564-568.
217. van der Horn HJ, Liemburg EJ, Scheenen ME, de Koning ME, Marsman JBC, Spikman JM, van der Naalt J. Brain network dysregulation, emotion, and complaints after mild traumatic brain injury. *Human brain mapping*. 2016;37(4):1645-1654.
218. Lu W, Krellman JW, Dijkers MP. Can Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia also treat fatigue, pain, and mood symptoms in individuals with traumatic brain injury? – A multiple case report. *NeuroRehabilitation*. 2016;38(1):59-69.
219. Kratz AL, Sander AM, Brickell TA, Lange RT, Carlozzi NE. Traumatic brain injury caregivers: A qualitative analysis of spouse and parent perspectives on quality of life. *Neuropsychological rehabilitation*. 2017;27(1):16-37.
220. Cnossen MC, Scholten AC, Lingsma HF, Synnot A, Haagsma J, Steyerberg PEW, Polinder S. Predictors of major depression and posttraumatic stress disorder following traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2017;appi-neuropsych.
221. Herrman MJ, Katzorke A, Busch Y, Gromer D, Polak T, Pauli P, Deckert J. Medial prefrontal cortex stimulation accelerates therapy response of exposure therapy in acrophobia. *Brain Stimulation*. 2017;10(2):291.