MARTIN LUIZ MYCZKOWSKI

**Avaliação da eficácia clínica-cognitiva e segurança da estimulação
magnética transcraniana com bobina h1 no tratamento de episódios de
depressão bipolar**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Andre Russowsky Brunoni

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Myczkowski, Martin Luiz

Avaliação da eficácia clínica-cognitiva e segurança
da estimulação magnética transcraniana com bobina h1
no tratamento de episódios de depressão bipolar /
Martin Luiz Myczkowski. -- São Paulo, 2018.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Andre Russowsky Brunoni.

Descritores: 1.Cognição 2.Estimulação magnética
transcraniana 3.Transtorno bipolar 4.Episódio
depressivo 5.Córtex pré-frontal 6.Segurança cognitiva

USP/FM/DBD-061/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Dedicatória

A meus pais Martin Teodoro e Sandra, que
proporcionaram os alicerces da minha vida,
à meu Filhão querido,
à minha amada Ana Paula,
companheira de todas as lutas e jornadas
e à mais nova “luz” da minha vida, Pedro Luiz,
que Deus te abençoe sempre.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a benção da vida que Deus me concedeu.

À minha família como um todo. Amo a todos vocês!

Aos pacientes que fizeram deste estudo uma realização.

A toda equipe do antigo Serviço de EMT e do atual Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação do IPq-HCFMUSP.

Especialmente à secretária Sandra pela tamanha dedicação, apoio e competência.

À enfermeira Rosa pela simpatia, atenção e carinho especial á todos os pacientes.

Ao caríssimo Adriano, um “expert” na prática da avaliação neuropsicológica em neuromodulação e pesquisa.

Ao amigo Walker por todo apoio nos bastidores desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Marco Antonio Marcolin, por abrir as portas para mim nas pesquisas com neuromodulação, à quase duas décadas.

Ao Prof. Dr. Andre Russowsky Brunoni, por me acolher sobre a sua coordenação e proporcionar a orientação de nosso estudo.

Ao Prof. Dr, Beny Lafer, por seus ensinamentos.

À minha banca do exame de qualificação, composta pelos professores Renério Fraguas Junior, Leandro da Costa Lane Valiengo e Antônio de Pádua Serafim, pelas importantíssimas considerações em relação a este trabalho.

Aos titulares da Comissão Julgadora desta Tese de Doutorado, composta pelos professores Leandro da Costa Lane Valiengo, Renério Fraguas Junior e Ricardo Galhardoni e aos seus respectivos suplentes, professores Daniel Fuentes Moreira, Monica Sanches Yassuda e Sergio Paulo Rigonatti

E a CAPES/PROEX pela concessão de bolsa de apoio ao Doutorado

“Melhorar a condição cognitiva de um indivíduo que por algum motivo obteve algum tipo de dano, é terapêutico, mas melhorar a condição cognitiva de um indivíduo que apenas gostaria de se sobressair e/ou obter algum tipo de vantagem frente a indivíduos portadores de uma cognição não ‘estimulada’, dita normal, é antiético.”

Martin L. Myczkowski

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento da sua publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors*(*Vancouver*).

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva Souza e Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo, Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviatura dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Lista de Gráficos	
Lista de Abreviaturas	
Lista de Símbolos	
Lista de Siglas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	6
2.1 Hipótese	7
3 REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1 Transtorno Bipolar	9
3.1.1 Breve histórico	9
3.1.2 Epidemiologia	10
3.1.3 Aspectos Clínicos	11
3.1.3.1 Depressão bipolar	16
3.1.3.2 Neurofisiologia, neuroanatomia funcional e genética	16
3.1.4 Aspectos Cognitivos	19
3.1.5 Tratamento	23
3.2 Estimulação magnética transcraniana	26
3.2.1 Breve histórico	26
3.2.2 Princípios de Funcionamento, Aparelhagem e Tipos de Bobina	30
3.2.3 Parâmetros, segurança e efeitos adversos	36
3.2.4 Efeitos clínicos da EMT	40
3.2.5 EMT e depressão bipolar	43
3.2.6 Cognição e EMT	47
3.2.6.1 Atenção, velocidade de processamento e EMT	52
3.2.6.2 Memória de Trabalho e EMT	54
3.2.6.3 Funções executivas e EMT	57
3.2.6.4 Linguagem - fluência verbal e EMT	61
3.2.6.5 Memória e EMT	63
3.2.7 EMT 'profunda' na depressão uni e bipolar	68
4 MÉTODOS	76
4.1 Desenho do estudo	77
4.2 Sujeitos da amostra	77
4.3 Parâmetros de EMTr	79
4.4 Seleção de participantes	80
4.5 Avaliações	82
4.5.1 Domínios Cognitivos	84
4.5.2 Instrumentos	85
4.5.2.1 Instrumentos de Avaliação Clínica	85
4.5.2.2 Instrumentos de Avaliação Cognitiva	86
4.6. Medida primária de eficácia	92
4.7. Fluxograma	92
4.8 Análise Estatística	93
5 RESULTADOS	96
5.1 Aspectos gerais e clínicos	97
5.2 Eventos adversos e episódios de (hipo) mania	100
5.3 Avaliação da integridade do estudo cego	100

5.4 Desempenho neuropsicológico.....	100
5.5 Resultados nos testes de atenção e velocidade de processamento.....	102
5.6 Resultados nos testes de memória de trabalho e função executiva.....	106
5.7 Resultados nos testes de controle inibitório.....	112
5.8 Resultados nos testes de linguagem.....	115
5.9 Resultados nos testes de memória verbal imediata.....	117
5.10 Resultados nos testes de memória verbal tardia.....	120
5.11 Preditores de melhora cognitiva.....	126
6 DISCUSSÃO.....	127
6.1 Considerações metodológicas.....	132
6.2 Implicações clínicas e de pesquisa.....	134
7 Conclusão.....	138
8 Anexos.....	140
9 Referências.....	184

Lista de Figuras

Figura 1 -	Sylvanus P. Thompson apresentando o seu aparelho de estimulação magnética.....	28
Figura 2 -	Demonstração da utilização do aparelho de EMT realizada por Anthony Barker.....	29
Figura 3 -	Demonstração da bobina de EMT posicionada paralelamente ao crânio do indivíduo com a touca para marcação.....	32
Figura 4 -	Demonstração do aparelho de EMT convencional e suas bobinas.....	33
Figura 5 -	Bobina em forma de '8' e bobina circular para EMT.....	34
Figura 6 -	Geometria das bobinas em forma de '8' e circular e propagação do campo magnético.....	35
Figura 7 -	Bobina em forma de cone.....	35
Figura 8 -	Bobina em forma de 'H'.....	36
Figura 9 -	Origem da 'escolha do nome de batismo' da bobina 'H'.....	69
Figura 10 -	Diagrama de campo elétrico da bobina H1 sobre o CPF esquerdo.....	74
Figura 11 -	Diagrama de fluxo para seleção de participantes.....	81
Figura 12 -	Gráficos de mudanças nos domínios cognitivos (z-escores) ao longo do tempo nos grupos EMTr-H1 ativo "vs." EMTr-H1 placebo.....	124

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Sociedade Internacional de Transtornos Bipolares - Bateria de Avaliação Neurocognitiva (ISBD-BANC, Consenso - 2010).....	4
Tabela 2 -	Crêterios clínicos para caracterização dos episódios de humor, adaptado do DSM-IV-TR.....	14
Tabela 3 -	Recomendações para tratamento farmacológico da depressão bipolar (TB tipo I).....	24
Tabela 4 -	Recomendações para tratamento farmacológico da depressão bipolar (TB tipo II).....	25
Tabela 5 -	Parâmetros de utilização e segurança da EMTr para a depressão.....	38
Tabela 6 -	Bateria de testes de avaliação neuropsicológica e domínios cognitivos.....	82
Tabela 7 -	Fluxograma de avaliações e tratamento.....	93
Tabela 8 -	Características iniciais da amostra.....	97
Tabela 9 -	Pontuação bruta, média (desvio padrão), dos testes neuropsicológicos ao longo do tempo nos grupos EMTr-H1 placebo e EMTr-H1 ativa.....	100
Tabela 10 -	Resultados da análise de variância com medidas repetidas (ANOVA) para os efeitos principais e de interação dos fatores de tempo, grupo, tempo x grupo e depressão.....	124

Lista de Gráficos

Gráfico 1	Mudanças nos escores referentes aos sintomas depressivos na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	99
Gráfico 2	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de Trilhas - parte A, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	102
Gráfico 3	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de Stroop - parte 1, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	103
Gráfico 4	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de Stroop – parte 2, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	103
Gráfico 5	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao subteste Códigos (WAIS-III), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	104
Gráfico 6	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao subteste Dígitos Ordem Direta (WAIS-III), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	105
Gráfico 7	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste da Figura Complexa de Rey - cópia, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	106
Gráfico 8	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao subteste Cubos (WAIS-III), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	107
Gráfico 9	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste Wisconsin de Classificação de Cartas - acertos, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	108
Gráfico 10	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de teste de Trilhas – parte B, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	109
Gráfico 11	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao subteste Dígitos Ordem Inversa (WAIS-III), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	110
Gráfico 12	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao subteste Sequência de Números e Letras (WAIS-III), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	111
Gráfico 13	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de Stroop – parte 3, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	112
Gráfico 14	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste Wisconsin de Classificação de Cartas - erros perseverativos, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	113
Gráfico 15	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste computadorizado Iowa Gambling Task - IGT, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do	

	tempo.....	114
Gráfico 16	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de Fluência Verbal fonêmica – ‘FAS’, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	115
Gráfico 17	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de Fluência Verbal semântica – ‘Animais’, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	116
Gráfico 18	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao subteste de memória imediata, Memória Lógica – I (WMS-III), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	117
Gráfico 19	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de memória imediata de palavras, Aprendizagem Auditiva Verbal de Rey (RAVLT), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	118
Gráfico 20	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de memória imediata de palavras após interferência, Aprendizagem Auditiva Verbal de Rey (RAVLT), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	119
Gráfico 21	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao subteste de memória tardia, Memória Lógica – II (WMS-III), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	120
Gráfico 22	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de memória tardia de palavras após 20 minutos, Aprendizagem Auditiva Verbal de Rey (RAVLT), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	121
Gráfico 23	Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de memória de reconhecimento de palavras (RAVLT), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo.....	122

Lista de Abreviaturas

a.C.	antes de Cristo
cm	centímetros
d.C.	depois de Cristo
Dr.	doutor
et. al	e outros
Ex.	Exemplo
i.e	isto é
n	quantidade de indivíduos no estudo
vs.	versus

Lista de Símbolos

χ^2	Qui-quadrado
<	Menor
>	Maior
$\geq$	Maior igual
$\leq$	Menor igual
=	Igual
$\pm$	desvio padrão
%	porcentagem
°	Grau
Hz	Hertz
V/m	campo elétrico

APA	American Psychiatric Association
ADs	Antidepressivos
ANOVAs	Análises de Variâncias
CPF	Córtex Pré-Frontal
CPFDL	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
CPFDM	Córtex pré-frontal dorsomedial
CAMTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CFM	Conselho Federal de Medicina
CONSORT	Conselho Nacional de Saúde e em conformidade com as diretrizes
CD	Códigos
CB	Cubos
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição
DSM-IV-TR	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição – texto revisado
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição – texto revisado
DB	Depressão Bipolar
DP	Desvio Padrão
ECT	Eletroconvulsoterapia
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva
EMTr-H1	EMTr por bobina H1
ECG	Eletrocardiograma
FDA	Food and Drug Administration
FAS	Fluência verbal fonêmica

GABA	Ácido gama-aminobutírico
HARS	Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton
HDRS-17	Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, 17 itens
HDRS-24	Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, 24 itens
IGT	Iowa Gambling Task
IPSEN	Intitut de Produits et de Synthese et d'Extration Naturelle
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ISBD-BANC	Sociedade Internacional de Transtornos Bipolares - Bateria de Avaliação Neurocognitiva
INEC	Instituto Nacional de Excelência Clínica
ISBD	International Society for Bipolar Disorders
LM	Limiar Motor
LTP	Long term potentiation
MINI	Mini Entrevista Neuropsiquiátrica International
NIH	National Institute of Health
NIMH	National Institute of Mental Health
OMS	Organização Mundial da Saúde
PMD	Psicose maníaco-depressiva
QI	Quociente intelectual
RAVLT	Teste de Aprendizagem Auditiva Verbal de Rey
SNL	Sequencia de Números e Letras
SSRIs	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina
TB	Transtorno Bipolar
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMT	Trail Making Test
TRD	Depressão Resistente ao Tratamento
WAIS	Escala Wechsler de Inteligência para Adultos

WCST	Teste Wisconsin de Classificação de Cartas
WMS-III	Teste de Memória Lógica 'das Duas Histórias'
YMRS	Escala de Mania de Young

Myczkowski ML. *Avaliação da eficácia clínica-cognitiva e segurança da estimulação magnética transcraniana com bobina h1 no tratamento de episódios de depressão bipolar* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: A depressão bipolar (DB) é uma condição altamente prevalente associada a déficits cognitivos que persistem mesmo na fase eutímica da doença. Os tratamentos farmacológicos para DB podem agravar ainda mais o comprometimento cognitivo, destacando a necessidade de desenvolver intervenções que tenham segurança cognitiva. A Estimulação Magnética Transcraniana 'profunda' através de bobina H1 (EMTr-H1) é uma nova modalidade de neuromodulação com eficácia estabelecida para a depressão unipolar. Este é o primeiro estudo em caráter exploratório e controlado por placebo, a avaliar os efeitos cognitivos da EMTr-H1 em pacientes com DP resistente ao tratamento. **MÉTODO:** Quarenta e três pacientes foram randomizados para receber 20 sessões de EMTr-H1 ativa (55 séries de estímulos direcionados à área pré frontal esquerda, a 18Hz e 120% de intensidade do limiar motor em repouso) ou de EMTr-H1 placebo, em um ensaio duplo-cego, controlado por estimulação simulada. Uma bateria de avaliação neuropsicológica contendo 20 testes cognitivos, agrupados em seis domínios cognitivos (atenção e velocidade de processamento, memória de trabalho e função executiva, controle inibitório, linguagem, memória verbal imediata e memória verbal de longo prazo), foi realizada imediatamente antes do início das sessões de EMTr-H1 (avaliação basal - semana 0) e após 4 (20ª e última sessão - semana 4) e 8 semanas (seguimento de mais 4 semanas sem novas intervenções - semana 8) do início deste estudo. Sintomas depressivos e maníacos também foram avaliados. A medida clínica de desfecho primária foi à redução percentual do escore basal da Escala de Hamilton para avaliação da depressão com 17 itens (HDRS-17) após 20 sessões de estimulação (semana 4). A medida de segurança durante as 8 semanas incluiu, além da Escala de Mania de Young (YMRS) para avaliar ciclagens de mania emergentes possivelmente relacionados ao tratamento (TEMS), principalmente, uma bateria de testes de avaliação neuropsicológica, que avaliou a possibilidade de sequelas e/ou reparações cognitivas em relação ao método. **RESULTADOS:** Entre os 50 pacientes que iniciaram o estudo, 2 do grupo placebo EMTr-H1 e 5 do grupo EMTr-H1 ativo, desistiram de participar do ensaio e não completaram as avaliações, sendo excluídos da análise ("dropouts"), portanto, 43 pacientes finalizaram o estudo. O grupo EMTr-H1 ativo apresentou uma resposta clínica antidepressiva superior ao placebo na semana 4 (diferença favorecendo EMTr-H1=4,88; 95% CI=0,43 a 9,32, p=0,03), mas não nas semanas de seguimento. Houve também uma tendência para maiores taxas de resposta no grupo ativo (48%) vs. placebo (24%)

(OR=2,92; 95% CI=0,87 a 9,78, p=0,08). As taxas de remissão não foram estatisticamente diferentes. Não foram observados episódios de TEMS. Foi constatada uma melhoria cognitiva em relação a todos os domínios cognitivos, mas que ocorreu ao longo do tempo e independentemente do grupo de intervenção e da melhora da depressão. Não foi encontrada correlação entre a melhora da depressão e da cognição. LIMITAÇÕES: Ausência de um grupo controle saudável. CONCLUSÕES: A EMTr 'profunda através da bobina H1 é uma terapia antidepressiva de adição potencialmente eficaz e bem tolerada em pacientes com depressão bipolar resistente que receberam farmacoterapia adequada. Os resultados cognitivos deste estudo exploratório fornecem evidências sobre a segurança cognitiva da EMTr-H1 para pacientes com DB. Não foram observados supostos efeitos deletérios e nem pró-cognitivos da EMTr-H1 na DB, mas pesquisas adicionais se fazem necessárias por meio de outros estudos similares e que contemplem a cognição.

Descritores: cognição; estimulação magnética transcraniana; transtorno bipolar; episódio depressivo; córtex pré-frontal; segurança cognitiva

Myczkowski ML. *Evaluation clinical, cognitive and safety in the treatment of bipolar depression with h1-coil repetitive transcranial magnetic stimulation* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

INTRODUCTION: Bipolar depression (BD) is a highly prevalent condition associated with marked cognitive deficits that persist even in the euthymic phase of the illness. Pharmacological treatments for BD might further aggravate cognitive impairment, highlighting the need of developing interventions that have cognitive safety. 'Deep' H1-coil Transcranial Magnetic Stimulation (H1-rTMS) is a new modality of neuromodulation with established efficacy for unipolar depression. This is the first exploratory, placebo-controlled study evaluating the cognitive effects of rTMS in patients with treatment-resistant bipolar depression. **METHODS:** Forty-three patients were randomized to receive 20 sessions of active (55 trains directed to the left prefrontal area, 18Hz, 120% resting motor threshold intensity) or sham rTMS within a double-blind, sham-controlled trial. A battery of neuropsychological assessment with 20 cognitive tests, grouped in 6 domains (attention and processing speed, working memory and executive function, inhibitory control, language, immediate verbal memory, and long-term verbal memory) was performed at baseline (week 0) and after 4 (20th and last session - week 4) and 8 weeks (follow-up of 4 weeks without further intervention - week 8) of trial onset. Depressive and manic symptoms were also evaluated. The primary clinical outcome measure was percentage reduction of the baseline score of the Hamilton Scale for assessment of depression with 17 items (HDRS-17) after 20 stimulation sessions (week 4). The safety measure during the 8 weeks included, in addition to the Young Mania Scale (YMRS) which evaluated the emergent mania possibly related to treatment (TEMS), mainly a battery of neuropsychological evaluation tests, which evaluated the possibility of sequelae or cognitive repairs in relation to the method. **RESULTS:** Among the 50 patients who started the study, 2 of the sham H1-rTMS group and 5 of the active H1-rTMS group, gave up participating in the trial and did not complete the assessments, being excluded from the analysis ("dropouts"), therefore, 43 patients completed the study. The active H1-rTMS had an antidepressant clinical response higher than placebo at week 4 (difference favoring H1-rTMS=4.88; 95% CI=0.43 to 9.32, $p=0.03$) but not at weeks of follow-up. There was also a trend for greater response rates in the active (48%) vs. sham (24%) groups (OR=2.92; 95% CI=0.87 to 9.78, $p=0.08$). Remission rates were not statistically different. No TEMS episodes were observed. A cognitive improvement was observed in all cognitive domains,

but it occurred over time and independently of the intervention group and depression improvement. No correlation was found between improvement of depression and cognition. LIMITATIONS: Absence of healthy control group. CONCLUSION: Deep H1-rTMS is a potentially effective and well-tolerated add-on antidepressive therapy in resistant bipolar depressed patients to received adequate pharmacotherapy. The cognitive results of this exploratory study provide evidence on the cognitive safety of H1-coil rTMS for BD patients. No deleterious or pro-cognitive effects of H1-rTMS in BD have been observed, but further research is needed through other similar studies that contemplate cognition.

Descriptors: cognition; transcranial magnetic stimulation; bipolar disorder; depressive episode; prefrontal cortex; cognitive security

1 Introdução

O Transtorno Bipolar (TB) é uma condição altamente incapacitante com uma prevalência mundial de 2-3% (Ferrari et al., 2016). Os episódios depressivos são mais frequentes, prolongados e incapacitantes em comparação aos maníacos (Judd et al., 2002), representando, portanto, o maior fardo desse transtorno. Pacientes com Depressão Bipolar (DB) apresentam déficits cognitivos em vários domínios, como velocidade de processamento, atenção, memória de trabalho, memória verbal e resolução de problemas (Depp et al., 2012). Esses déficits estão associados a uma má evolução do transtorno e explicam em parte o fardo do mesmo (Baune e Malhi, 2015). De fato, a deficiência cognitiva persiste mesmo em fases eutímicas e pode ser, embora menos severa, qualitativamente similar em comparação à pacientes com esquizofrenia (Daban et al., 2006b).

No entanto, os tratamentos farmacológicos disponíveis para DB não abarcam suficientemente os sintomas cognitivos e as terapias de primeira linha são limitadas para o tratamento da DB, sendo a resistência ao tratamento duas vezes maior em comparação com a depressão unipolar (Tondo et al., 2014; Li et al., 2012). Por exemplo, os fármacos antidepressivos (ADs) como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs), antidepressivos tricíclicos e outros, que são o principal tratamento para a depressão unipolar, têm eficácia limitada e efeitos adversos na DB, que podem dificultar a adesão ao tratamento ideal e produzir comorbidades clínicas de longo prazo (Sachs et al., 2007). Os fármacos anticonvulsivantes e antipsicóticos, geralmente levam ao retardo psicomotor e ao declínio da memória (Gualtieri e Johnson, 2006; Harvey et al., 2007), porém, considerando que os efeitos do lítio são variados, melhorando alguns domínios cognitivos e diminuindo o desempenho em outros (Malhi et al., 2016), uma opção terapêutica é a remediação cognitiva ou funcional, uma intervenção não farmacológica baseada em várias estratégias de treinamento neurocognitivo projetadas para a reabilitação dos déficits cognitivos observados no TB. Foram demonstrados resultados positivos para remediação cognitiva do transtorno (Torrent et al., 2013), embora, também tenham sido relatados resultados negativos (Demant et al., 2015). Além disso, a intervenção requer treinamento especializado, adesão e compromisso do paciente. Essas questões destacam a necessidade de desenvolver novas estratégias terapêuticas que combinem eficácia, adesão e tolerabilidade ao tratamento (Sienaert et al., 2013).

Outra intervenção não farmacológica é a Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr), uma terapia que modula a atividade cerebral através de pulsos eletromagnéticos descarregados por uma bobina colocada sobre a cabeça do paciente. Os efeitos diretos são limitados ao córtex cerebral atingindo menos de 2 cm de profundidade com bobinas convencionais (Rosa e Lisanby, 2012), entretanto, a EMTr é uma terapia de estimulação cerebral não

invasiva com eficácia estabelecida e aceitabilidade para a depressão unipolar (George et al., 2010).

Para os distúrbios depressivos, a EMTr é aplicada sobre o Córtex Pré-Frontal Dorsolateral (CPFDL), uma área do cérebro que mostra mudanças na conectividade e função como um núcleo chave da rede frontoparietal, um conjunto de regiões responsáveis pelo controle cognitivo e regulação emocional (Kaiser et al., 2015). O papel da CPFDL na modulação do controle cognitivo foi mostrado em sessões únicas de EMTr em voluntários saudáveis (Balconi e Cobelli, 2015). Na verdade, a EMTr sobre o CPFDL é um tratamento eficaz para a depressão unipolar e bipolar, mas com apenas eficácia moderada (Brunoni et al., 2017; McGirr et al., 2016), enquanto os efeitos do EMTr na cognição são pequenos (Martin et al., 2017).

Atualmente, são feitos numerosos esforços para aperfeiçoar a EMTr metodologicamente e aumentar sua eficácia terapêutica. Uma abordagem recente é EMTr através da bobina H1 ("profunda") (EMTr-H1), projetada para estimular áreas mais profundas e mais volumosas do cérebro, mais especificamente, o eixo anteroposterior do cérebro, incluindo o cíngulo anterior subgenuar, braço anterior da cápsula interna, striatum ventral dorsal, núcleo accumbens, córtex órbito-frontal, córtex frontal medial e o pólo frontal, produzindo campos electromagnéticos menos focais e mais amplos, se comparado às bobinas convencionais em 'forma de oito' (<2 cm), atingindo em torno de 3 cm de penetração no córtex (Zangen et al., 2005; Roth et al., 2007). Esta característica da bobina pode ser vantajosa para o tratamento do transtorno do humor, uma vez que a conectividade do CPFDL com o giro cingulado subgenuar influencia a resposta ao tratamento com EMTr (Fox et al., 2012). Sendo assim, a bobina H1 pode ser um meio para se estimular áreas pré-frontais dorsolaterais e ventrolaterais mais profundas que também se projetam em outras áreas do cérebro e que apresentam comprometimento do funcionamento na depressão (Luborzewski et al., 2007).

A EMTr-H1 foi considerada eficaz para a depressão unipolar em um grande ensaio clínico controlado e randomizado que demonstrou a eficácia e tolerância da técnica, apresentando taxas de remissão de 38,4% de melhora para a intervenção ativa em comparação a 32,6% referente ao placebo (Levkovitz et al., 2015). Apenas estudos preliminares abordaram a eficácia da EMTr na DB, no entanto, uma metanálise recente sugeriu que o procedimento é efetivo no episódio depressivo do TB (McGirr et al., 2016). Porém, resultados negativos também foram encontrados em ensaios recentes (Fitzgerald et al., 2016), embora uma série de casos sugere que a EMTr-H1 pode ser efetiva para o tratamento da DB (Harel et al., 2011; Rapinesi et al., 2015). Entretanto, nenhum resultado de ensaios clínicos controlados e randomizados sobre a EMTr-H1 na DB foi relatado até o momento.

Apenas o ensaio clínico controlado e randomizado, de fase II, publicado recentemente por nossa equipe de pesquisa, e que avaliou a eficácia e tolerabilidade da EMTr-H1 ‘profunda’ como terapia complementar ao tratamento farmacológico de pacientes com depressão bipolar resistente, sugeriu que a intervenção também é eficaz para a DB, sendo que o grupo que recebeu EMTr-H1 ativa apresentou uma melhora estatisticamente maior em seus sintomas depressivos comparado ao grupo que recebeu EMTr-H1 placebo ao final da fase de intervenção aguda, após quatro semanas de tratamento (Tavares et al., 2017).

Quanto à cognição, há alguma evidência de que a EMTr-H1 tenha efeitos benéficos nos domínios cognitivos, por exemplo, como os mensurados, por uma bateria de testes computadorizados e específicos para avaliar déficits cognitivos comuns à depressão, através da CANTAB (“Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery”) (Levkovitz et al., 2009). Embora, os efeitos cognitivos na EMTr-H1 ainda não tenham sido avaliados sistematicamente.

A Sociedade Internacional de Transtorno Bipolar (ISBD) realizou um consenso em 2010, no qual foram estabelecidos critérios indicativos para a avaliação cognitiva no TB. Os domínios cognitivos Atenção, Velocidade de Processamento, Função Executiva, Memória de Trabalho, Aprendizagem e Memória Verbal, tem uma maior probabilidade de apresentarem déficits em seu funcionamento, sendo, portanto, indicada a sua investigação através de testes específicos e mais sensíveis para esta aferição (tabela 1) (Yatham et al., 2010).

Tabela 1 - Sociedade Internacional de Transtorno Bipolar - Bateria de Avaliação Neurocognitiva (ISBD-BANC, Consenso - 2010)

Domínios Cognitivos	Testes Neuropsicológicos
Velocidade de processamento	Códigos - codificação de símbolos (BACS) Fluência verbal semântica (categoria: nome de animais) Teste de trilhas parte A
Atenção e vigilância	Teste de desempenho contínuo
Memória de trabalho	Sequência de números e letras e Span espacial (WMS-III)
Aprendizagem e memória verbal	Teste de aprendizagem verbal de Hopkins - revisado Teste Califórnia de aprendizagem verbal
Função Executiva	Teste de Stroop Teste de trilhas parte B Teste Wisconsin de Classificação de Cartas

O ensaio clínico controlado e randomizado, que avaliou a eficácia e tolerabilidade da EMTr-H1 ‘profunda’ como terapia complementar ao tratamento farmacológico de pacientes com depressão bipolar resistente

(Tavares et al., 2017), também foi composto por um estudo exploratório de dados cognitivos (subprojeto deste ensaio clínico) para avaliar a segurança cognitiva e uma possível eficácia desta técnica não invasiva de neuromodulação (EMTr-H1) sobre a cognição, tendo sido investigadas, através de uma bateria de testes de avaliação neuropsicológica baseada em estudos prévios (Rocca e Lafer, 2006; Guse et al., 2010), alterações que costumam ser constatadas em funções cognitivas específicas de pacientes com TB e que se encontravam em episódio depressivo. Sendo assim, investigamos os domínios cognitivos: Atenção e Velocidade de Processamento, Controle Inibitório e Função Executiva, Memória Imediata e Tardia e Linguagem (fluência verbal).

Todavia, o cerne da presente tese e que inclui o estudo exploratório aqui apresentado, foi a segurança da EMTr em termos de cognição. Embora os estudos do EMTr nos transtornos de humor tenham demonstrado que a técnica não prejudica o desempenho cognitivo e pode, de fato, melhorar os resultados cognitivos (Tortella et al., 2014), há informações muito limitadas sobre a segurança cognitiva através da estimulação com a bobina H1 e sua possível eficácia na reparação cognitiva.

Considerando estas questões, exploramos, neste ensaio randomizado e controlado por placebo, os efeitos cognitivos durante e após o tratamento da DB com EMTr-H1. Para este fim, empregamos uma ampla bateria de testes neuropsicológicos padronizados e adaptados à população brasileira, selecionados para avaliar possíveis efeitos neuropsicológicos adversos. Além disso, também investigamos se a EMTr-H1 pode melhorar o desempenho cognitivo nos domínios que foram contemplados neste estudo. Sendo assim, nos resultados finais deste ensaio serão analisados os índices de remissão depressiva e de possíveis reparações cognitivas, mas, principalmente, a segurança cognitiva da EMT profunda, a fim de averiguar se este é um procedimento seguro e que não gera déficits cognitivos, já que a bobina H1 tem uma dispersão do estímulo mais difusa.

O presente estudo tem por objetivo avaliar a segurança cognitiva, além da eficácia clínica e possível reparação cognitiva, da EMTr “profunda”, com bobina H1, para o tratamento do episódio depressivo agudo no TB resistente.

É, portanto objetivo primário do estudo:

- 1) Desenvolver um ensaio clínico duplo-cego randomizado e controlado com placebo para avaliar a segurança em relação aos efeitos clínicos e principalmente cognitivos da EMTr “profunda”, com bobina H1, no tratamento do episódio depressivo agudo no TB resistente.

2.1 Hipótese

Nossa hipótese foi que a EMTr-H1 é uma técnica de neuromodulação segura e que não produz efeitos cognitivos deletérios em pacientes com DB.

3 Revisão da Literatura

Esta revisão da literatura contempla o padrão cognitivo presente no TB, mais especificamente na DB resistente à farmacoterapia e que tem como opção a terapia não farmacológica de neuromodulação não invasiva através da EMTr em sua mais recente modalidade, projetada para estimular áreas mais profundas do córtex, através de uma bobina moldada na forma de um capacete, nomeada de H1. Sendo esta técnica nova e ainda muito pouco pesquisada, principalmente no que tange a sua aplicação no episódio depressivo do TB, optamos por realizar uma revisão mais detalhada englobando, além dos aspectos clínicos e cognitivos presentes nos transtornos de humor, especialmente à DB, dados evolutivos da técnica de EMTr em suas principais modalidades de utilização e aplicabilidade clínica.

3.1 Transtorno bipolar

O TB, devido às nuances do humor, é uma das condições psiquiátricas que envolvem uma maior dificuldade quanto ao seu manejo clínico.

3.1.1 Breve histórico

O TB é uma doença reconhecida na história da medicina a mais de 3 mil anos. O médico grego, Areteus da Capadócia, no final do século I a.C., foi o 1º a associar a mania com a melancolia (depressão). Para ele, a mania continha um caráter bipolar, pois o paciente que manifestava uma fase de alegria, euforia e hiperatividade repentinamente manifestava o oposto, passando a ficar melancólico, triste, e preocupado com o futuro (Akiskal, 1996). No século II d.C., Galeno de Pérgamo considerou a melancolia como uma doença crônica e recorrente. Tanto Aristóteles como Areteus consideraram que havia uma origem comum para a mania e para a melancolia (Moreno et. al, 2015).

Apenas no século XIX, os psiquiatras franceses Falret e Baillarger, defenderam que a mania e a depressão seriam episódios diferentes presentes em uma mesma patologia (Sedler, 1983). Então, em 1899, Kraepelin descreveu a psicose maníaco-depressiva (PMD) e a conceituou sendo coposta por todas as condições sintomatológicas presentes tanto na fase de mania como de melancolia (Kraepelin, 1989). Apesar das contribuições de Falret, Baillarger e Kraepelin, no final do século XIX, muitos clínicos ainda consideravam a mania e a melancolia como entidades distintas, crônicas e com uma evolução deteriorante (Goodwin e Jamison, 1990).

Em 1966, Angst e Perris, em trabalhos independentes, indicaram que pacientes que manifestavam somente depressão, apresentavam histórico familiar depressivo e os que manifestavam um episódio de mania, com ou sem depressão, apresentavam histórico familiar maníaco e depressivo (Angst, 1966; Perris, 1966). Então, ainda com base no conceito de PMD postulado por Kraepelin, o TB se subdividiu em características unipolares e bipolares, somados a outras manifestações do humor, sendo a ciclotímia, caracterizada pela flutuação do humor eufórico ou depressivo, mas que não cumpre critérios diagnósticos para um episódio de mania ou depressão; a hipertímia, caracterizada por um humor elevado, um pouco acima do normalmente esperado e a distímia, ao contrário, relacionada a um humor um pouco abaixo do padrão esperado (Moreno et. al, 2015).

Toda esta evolução na conceituação diagnóstica passou a ser centralizada pela American Psychiatric Association (APA) que em 1844, publicou, pela 1ª vez, uma classificação estatística de doenças mentais institucionalizadas e que se tornou parte integrante do censo completo dos Estados Unidos, classificação esta, antecessora do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM). Após a Segunda Guerra Mundial, o DSM se desenvolveu em quatro edições principais, contendo um sistema de classificação diagnóstica para psiquiatras, outros médicos e outros profissionais da área de saúde mental, com uma descrição das características fundamentais da gama completa de transtornos mentais, a fim de proporcionar diretrizes para diagnósticos que podem informar tratamentos e decisões de manejo (APA, 2014), o que inclui os transtornos do humor e especificamente o transtorno Bipolar. A edição atual (DSM-5) avança no objetivo de seus predecessores - sendo a edição mais recente, anterior ao DSM-5, o DSM-IV-TR, ou Texto Revisado (APA, 2000), no qual foram baseados os critérios diagnósticos do presente estudo aqui exposto. E se atualmente considerássemos a evolução do conceito de Kraepelin, pode-se dizer que a PMD se subdividiu em unipolar, o que inclui a depressão maior e a distímia, e bipolar, o que inclui o TB tipo I, o TB tipo II, o transtorno ciclotímico e a hipertímia.

3.1.2 Epidemiologia

O TB é uma condição que afeta 5 a 8% da população mundial, incluindo além do TB tipo I e II, o Espectro Bipolar (Lima et. al, 2005). De acordo com a Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP) (Santos e Streit, 2014), esta enfermidade afeta aproximadamente 254 milhões de pessoas no mundo todo. Estima-se que de 1,8 a 15 milhões de brasileiros sejam

portadores do TB. Nas suas diferentes formas de apresentação o distúrbio atinge 4% da população, sendo que o Brasil tem 207.660.929 habitantes, segundo estimativa do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2017). E segundo a Organização Mundial da Saúde o TB é a 6ª causa de incapacidade no mundo.

A prevalência estimada ao longo da vida no Brasil é de aproximadamente 0,9 a 2,1%, sendo que o TB tipo I apresenta uma prevalência de 0,9%, o TB tipo II de 0,2% e o Espectro Bipolar 2,1% (Merikangas et. al, 2011). A idade de início do transtorno costuma ocorrer entre o fim da adolescência ou o início da vida adulta, sendo que alguns dados apontam para uma idade mais precoce de manifestação no TB tipo I (por volta dos 18 anos) do que do TB tipo II (por volta dos 22 anos). Os episódios depressivos são mais prevalentes do que a euforia, ocorrendo em até 1/3 do tempo da vida destes pacientes (Geddes e Miklowitz, 2013), além do que, também são mais graves e se manifestam de maneira mais severa, mas com certa igualdade entre os 03 tipos, havendo uma porcentagem de gravidade em 76,5% do TB tipo I, em 76,1% do TB tipo II e em 73,1% do Espectro Bipolar (Merikangas et. al, 2011).

Com relação à possibilidade de diferenças de manifestação da doença entre os gêneros, de maneira geral, há uma proporção de igualdade em prevalência entre o sexo masculino e feminino, principalmente em relação ao TB tipo I. Para o TB tipo II, há alguns indícios que sugerem ser mais comum no sexo feminino. Entretanto, há uma maior probabilidade das mulheres apresentarem mais episódios depressivos do que os homens (APA, 2014). E, segundo o National Institute of Mental Health (NIMH), o TB é mais susceptível de afetar os filhos de pais que possuem o transtorno. Quando um dos pais tem TB, o risco para cada criança é de 15 a 30%. Quando ambos os pais tem o transtorno, o risco aumenta para 50 a 75%.

3.1.3 Aspectos Clínicos

O TB é uma patologia grave e recorrente do humor que se caracteriza pela presença de oscilações do humor englobando aspectos genéticos, neuroquímicos, cognitivos, psicológicos, funcionais, familiares e socioeconômicos (Pereira et. al, 2010).

As oscilações do humor presentes na doença se manifestam em episódios de mania ou hipomania que se intercalam entre fases de humor eutímico e de depressão. Nos episódios de mania (euforia), são comuns sintomas como pensamentos acelerados, humor eufórico, sensação de grandiosidade e baixa necessidade de dormir, enquanto nos episódios de

depressão, são comuns sintomas como tristeza, pensamentos de culpa, incapacidade de sentir prazer e falta de interesse em atividades diárias (Yatham et. al, 2013). Os episódios maníacos são muito mais intensos, sintomatologicamente, do que os episódios hipomaníacos, e podem apresentar sintomas psicóticos. Porém, devido a tal intensidade aparente, se comparadas às manifestações sintomatológicas dos episódios depressivos, parecem ser as fases mais graves presentes no transtorno, no entanto, as depressões são mais comuns e prevalentes do que a euforia e podem ser mais críticas, pois envolvem um maior risco de suicídio (Geddes e Miklowitz, 2013).

O risco de suicídio é uma das principais causas de mortalidade precoce no mundo. O TB pode responder por um quarto dos suicídios, sendo que o risco de suicídio no transtorno é estimado em no mínimo 15 vezes em relação à população geral. A história pregressa de tentativas de suicídio e quanto maior o número de dias passados em depressão no ano anterior, está associado a um maior risco de suicídio com êxito. Este risco em particular, parece mais elevado no TB tipo II, sendo que um terço destes pacientes apresenta história de tentativa de suicídio ao longo da vida, mas as taxas de prevalência de suicídio tentado durante a vida entre o tipo I e II encontram-se respectivamente em 32,4 e 36,3%. Entretanto, as tentativas de suicídio consumadas parecem ser maiores no TB tipo II (APA, 2014).

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5ª Edição (DSM-5) manteve a caracterização das manifestações de humor do TB em:

- TB tipo I, caracterizado pela presença de algum episódio maníaco anterior, dando ênfase à necessidade da presença do aumento de atividade ou energia;
- TB tipo II, caracterizado pela alternância de episódios hipomaníacos e depressivos (esta não é, no entanto, entendida como forma mais atenuada da doença, uma vez que indivíduos passam muito tempo em depressão e tem repercussões importantes com a constante instabilidade de humor);
- transtorno ciclotímico, no qual sintomas de elevação de humor se alternam com sintomas depressivos por pelo menos 02 anos (e para crianças o mínimo de 1 ano) sem, contudo, preencher critérios para episódio maníaco, hipomaníaco ou depressão maior.

Em comparação ao DSM-IV-TR, edição anterior (APA, 2000), utilizado para o diagnóstico da amostra de sujeitos que compôs o ensaio clínico que estrutura esta tese, episódios mistos (que também foram excluídos da amostra) não são mais uma categoria independente, mas podem estar presentes durante episódios de mania/hipomania ou depressão maior, sendo

que são caracterizados pela presença de ao menos 03 sintomas que preenchem critérios diagnósticos da condição de humor oposta ao quadro principal apresentado, ou seja, pode ocorrer um episódio maníaco ou hipomaníaco “com características mistas” (acompanhado de pelo menos 03 sintomas depressivos) ou um episódio depressivo “com características mistas” (acompanhado de pelo menos 03 sintomas maníacos ou hipomaníacos) e que podem apresentar outros especificadores (APA, 2014).

Os critérios diagnósticos para o TB no DSM-IV não incluíam alterações no humor e alterações na atividade ou energia. Para o transtorno bipolar tipo I, episódios mistos – requerendo que o indivíduo satisfaça simultaneamente todos os critérios para mania e episódio depressivo maior – foi substituído por um novo especificador “com características mistas”. As condições particulares podem agora ser diagnosticadas como outro transtorno bipolar e transtorno relacionado especificado, incluindo categorização para indivíduos com história passada de um transtorno depressivo maior cujos sintomas satisfazem todos os critérios para hipomania, exceto pelo critério de duração (i.e., o episódio dura apenas 2 ou 3 dias em vez dos 4 dias consecutivos ou mais exigidos). Uma segunda condição constituindo outra variante de outro transtorno bipolar e transtorno relacionado especificado é quando poucos sintomas de hipomania estão presentes, não satisfazendo os critérios para a síndrome bipolar tipo II completa, embora a duração, no mínimo 4 dias consecutivos, seja suficiente (APA, 2014).

Entre estes especificadores adicionados, dependendo da característica específica de cada quadro, estão: “com ansiedade” (pelo menos 02 dos seguintes sintomas: tensão, inquietação, problemas de concentração pela preocupação, medo que algo horrível possa acontecer, sensação de perda de controle de si mesmo) e “risco suicida”, além de “com ciclagem rápida”, “características depressivas melancólicas”, “características depressivas atípicas”, “com características psicóticas congruentes ou incongruentes com o humor”, “com catatonia”, “com início no periparto”, “com padrão sazonal” e curso da doença em “remissão parcial” ou “em remissão completa” e em 03 níveis de gravidade: “leve”, “moderada” ou “grave” (APA, 2014).

Portanto, o TB mantém um padrão fásico observado e que se alterna entre episódios depressivos, maníacos, hipomaníacos e eutímia. Em todos os transtornos bipolares os sintomas devem causar sofrimento ou prejuízo significativo. Na tabela 2 (p. 14) são apresentados detalhadamente os critérios diagnósticos para o TB presentes no DSM-IV-TR.

Tabela 2 - Critérios clínicos para caracterização dos episódios de humor, adaptado do DSM-IV-TR

Episódios de Humor	Episódio depressivo maior	Episódio maníaco	Episódio hipomaniaco
Duração mínima	2 semanas	1 semana ¹	4 dias
Sintoma obrigatório	(1) Humor deprimido ou (2) Perda do interesse ou prazer	Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável	Um período distinto de humor persistentemente elevado, expansivo ou irritável, nitidamente diferente do humor habitual não deprimido
Quantidade de sintomas necessária para o diagnóstico	5, incluindo o(s) sintoma(s) obrigatório(s)	3 (4 se o humor é apenas irritável), além do sintoma obrigatório ²	3 (4 se o humor é apenas irritável), além do sintoma obrigatório ²
Sintomas complementares	<div>Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por exemplo, sente-se triste ou vazio) ou observação feita por terceiros (por exemplo, chora muito)³</div> <div>Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (o que é indicado por relato subjetivo ou observação feita por terceiros)</div> <div>Perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (por exemplo, mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias⁴</div> <div>Insônia ou hipersonia quase todos os dias</div> <div>Agitação ou atraso psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento)</div> <div>Envolvimento excessivo em atividades prazerosas com alto potencial para consequências dolorosas (por exemplo, envolvimento em surtos incontidos de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos)</div> <div>Redução da necessidade de sono (por exemplo, sente-se refeito depois de apenas 3 horas de sono)</div> <div>Aumento da atividade dirigida a objetivos (socialmente, no trabalho, na escola ou sexualmente) ou agitação psicomotora.</div>		

Continua na página seguinte

Continua na página seguinte.

Tabela 2 - Critérios clínicos para caracterização dos episódios de humor, adaptado do DSM-IV-TR

Episódios de Humor	Episódio depressivo maior	Episódio maniaco	Episódio hipomaniaco
Continuação da página anterior: Sintomas complementares	<p>Fadiga ou perda de energia quase todos os dias</p> <p>Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente autorrecriinação ou culpa por estar doente)</p> <p>Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros)</p> <p>Pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio</p>	<p>Mais loquaz do que o habitual ou pressão por falar</p> <p>Autoestima inflada ou grandiosidade</p> <p>Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados</p> <p>Distrabilidade (isto é, a atenção é desviada com excessiva facilidade por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes)</p>	
Critérios obrigatórios	Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo, prejuízo no funcionamento social, ocupacional, ou exigem hospitalização, ou existem características psicóticas	<p>O episódio está associado com inequívoca alteração no funcionamento, que não é característica do indivíduo quando assintomático</p> <p>A perturbação do humor e a alteração no funcionamento são observáveis por terceiros</p>	
Critérios de exclusão	<p>Os sintomas satisfazem os critérios para um episódio misto</p> <p>Os sintomas são mais bem explicados por luto⁵</p> <p>Os sintomas devem -se aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou de uma condição médica geral</p>	<p>O episódio é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou ocupacional, ou de exigir hospitalização, ou apresenta características psicóticas</p>	

¹Qualquer duração, se hospitalização necessária.

Continuação da página anterior:

²Devem estar presentes em grau significativo.

³Em crianças e adolescentes, observa-se também humor irritável.

⁴Em crianças, considerar incapacidade de apresentar os ganhos de peso esperados.

⁵No luto, os sintomas depressivos iniciam-se após a perda de um ente querido, persistem por menos de 2 meses e não são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou atraso psicomotor.

3.1.3.1 Depressão bipolar

O transtorno depressivo maior é caracterizado por episódios depressivos que podem ser únicos ou se repetirem no decorrer da vida. De acordo com os critérios diagnósticos presentes no DSM-IV-TR (APA, 2000 e 2014), os principais sintomas clínicos presentes são: humor depressivo (tristeza ou melancolia) com falta de interesse e motivação, redução ou incapacidade de sentir prazer e alegria (anedonia e apatia), baixa de energia (desânimo, cansaço) e lentificação psicomotora, o que inclui os movimentos, a fala e o pensamento.

No TB, a depressão recorrente se dá de outra maneira, pois o paciente apresenta um episódio atual ou passado que podem durar dias, meses ou anos, período este acompanhado de humor irritável e impaciência, tendência à explosividade (“pavio curto”), à exaltação e ao entusiasmo, impulsividade, aumento da sensação de energia vital, física e mental, com aceleração de pensamentos (APA, 2000 e 2014). A metade dos pacientes deprimidos que são avaliados em ambulatórios psiquiátricos apresenta o TB. No decorrer da vida destes pacientes, a depressão é mais frequente se comparada aos episódios de mania ou hipomania. A DB se assemelha às outras depressões, porém o aumento do apetite e do sono são características sintomatológicas marcantes. Diferenciar a DB da unipolar é função essencial do psiquiatra, já que os tratamentos farmacológicos indicados para a depressão unipolar podem agravar os sintomas e a evolução do TB ao longo do tempo (Moreno et. al, 2015).

3.1.3.2 Neurofisiologia, neuroanatomia funcional e genética

Pacientes com TB apresentam alterações complexas em neurotransmissores e circuitos neurais, especialmente estruturais e funcionais de plasticidade neuronal e que são moduladas por fatores genéticos e ambientais. Estão presentes ativações adicionais em regiões subcorticais de

difícil acesso e indução terapêutica, tais como amígdala, tálamo, hipotálamo e porções mediais do globo pálido (Gigante et al., 2011). Devido a presença de episódios de alteração do humor, alternando de depressivo para (hipo)maníaco ou misto, há o desencadeamento de alterações no padrão de funcionamento dos circuitos neurais relacionados, o que gera prejuízos significativos levando a uma diminuição na conexão entre neurônios e no funcionamento de suas sinapses. As lesões celulares que atingem áreas cerebrais essenciais como o córtex pré-frontal, hipocampo e a amígdala gera uma reestruturação cerebral (plasticidade) com uma menor capacidade de adaptação, o que aumenta a tendência de novos ciclos de oscilação no humor (Kapczinski et al., 2009).

A hiperfunção de áreas límbicas e subcorticais (estriado, tálamo, amígdala) e a redução de modulação das áreas pré-frontais, desencadeiam alterações de ordem emocionais e cognitivas. São encontradas alterações celulares, como redução de número e volume de neurônios e de células da glia no córtex pré-frontal dorsolateral, no giro do cíngulo anterior, no hipocampo e na amígdala, o que pode levar a perda e atrofia celular ao longo do curso da doença (Gigante et al., 2011), resultando, por exemplo, em déficits cognitivos.

As alterações de neurotransmissores (nos sistemas de neurotransmissão gabaérgico, glutamatérgico e de neuropeptídeos) são consequências de disfunções complexas da transdução intracelular de sinais e da expressão gênica. Durante a fase de mania há uma hiperatividade adrenérgica e dopaminérgica, enquanto na fase depressiva, há uma diminuição da atividade serotoninérgica (Phillips e Kupfer, 2013).

Estudos que avaliaram regiões cerebrais específicas de pacientes com TB, demonstraram poder haver diminuição do volume temporal, reduções no córtex temporal esquerdo, aumento do giro temporal superior anterior, alterações na amígdala, aumento do hipocampo direito e alterações no córtex pré-frontal (CPF) como diminuição da região subgenua (Phillips e Kupfer, 2013). Dessa forma, os achados neuroanatômicos das diversas regiões corticais cerebrais sugerem, principalmente, alterações da amígdala e diminuição do CPF subgenua, estruturas que são intimamente conectadas a regiões subcorticais e estão relacionadas com o controle da resposta emocional e o desempenho cognitivo (Geddes e Miklowitz, 2013).

O circuito de atenção frontoparietal é definido nos córtices frontais mediais superiores, na ínsula anterior, no lóbulo parietal inferior anterior e no precúneo. Está envolvido no alerta, na atenção sustentada e no apoio da lembrança. Uma interação íntima entre a atenção e os circuitos de modo padrão pode ser importante para a configuração da mudança entre o processamento em repouso e o contexto da tarefa (Fornito et al., 2012). A hipoconectividade no circuito de atenção frontoparietal tem sido observada no transtorno depressivo maior e na ansiedade e sugere a presença de um desempenho cognitivo fadado à falta de atenção (Qiu et al., 2011). Nos

quadros de ansiedade, a hipoconectividade do circuito frontoparietal foi correlacionada com um perfil comportamental específico de falsos erros de alarme (tendência à distrabilidade) que levam à interrupção da atenção sustentada (Sylvester et al., 2012).

O circuito de controle cognitivo compreende o CPFDL, córtex cingulado anterior, córtex parietal dorsal e giro pré-central. Juntas, essas regiões e sua interconectividade estão envolvidas no suporte de funções cognitivas superiores, como memória de trabalho e a atenção seletiva (Cole e Schneider, 2007; Niendam et al., 2012). Sobre demandas específicas de tarefas, o circuito de controle cognitivo está implicado na flexibilidade cognitiva, o que envolve o funcionamento executivo (Roalf et al., 2014). A disfunção do circuito de controle cognitivo durante o processamento seletivo de estímulos relevantes (velocidade de processamento da informação), enquanto inibe estímulos irrelevantes (controle inibitório), sugere um descontrole no desempenho cognitivo. Isto ocorre no episódio depressivo devido à hipoativação do CPFDL e do córtex cingulado anterior dorsal (Korgaonkar et al., 2013; Siegle et al., 2007). Essa hipoativação persiste com a recorrência da depressão ao longo da vida, o que sugere que o descontrole no desempenho cognitivo pode ser considerado um traço de déficits cognitivos marcados em indivíduos deprimidos (Aizenstein et al., 2009). Também, a hipoativação do CPF, cingulado anterior e dorsolateral durante uma tarefa de inibição (controle inibitório) tem sido associada à diminuição do tempo para inibir as respostas em pessoas com maior ansiedade (Forster et al., 2015).

Os mecanismos neurofisiológicos e a genética do TB ainda necessitam ser sistematicamente estudados. Alterações comportamentais estão ligadas à predisposição geneticamente herdada pelo indivíduo e são moduladas por fatores relacionados ao ambiente, às condições de nascimento, alimentares, abuso de drogas e ao funcionamento celular (Caspi e Moffitt, 2006). No TB há um desequilíbrio nas funções sinápticas, que são reguladas pelo DNA, o que se reflete em alterações de comportamento que, consequentemente, são transmitidas geneticamente. Estimasse em 9% a possibilidade de um parente de 1º grau de um paciente com TB também desenvolver a doença (Barnett e Smoller, 2009).

Um estudo que avaliou a presença de déficits cognitivos nos parentes de 1º grau de pacientes com TB indicou que o comprometimento cognitivo pode representar um fator de vulnerabilidade para o desenvolvimento do TB, já que está presente antes do início da doença, mas piora com o progresso da mesma (Robinson e Ferrier, 2006). Familiares de 1º grau de indivíduos com TB apresentam alguns déficits cognitivos, sobretudo nos domínios de funções executivas e memória verbal, sugerindo marcadores de traço e endofenótipo do TB (Mur et al 2008; Arts et al 2008; Balanzá-Martinez et al 2008).

Em um estudo sobre o TB que reuniu uma amostra com 19.124 indivíduos e que averiguou a herdabilidade da doença entre gêmeos, foi demonstrado que em 43% dos casos de gêmeos idênticos, quando um apresenta o transtorno, o outro também o desenvolve, sendo que, no caso de gêmeos não idênticos, apenas em 6% dos casos, ambos desenvolvem o transtorno. Este estudo indicou a presença de uma taxa de herdabilidade da doença de 79 a 93%, e que indica níveis substancialmente elevados e superiores, por exemplo, as taxas observadas em relação ao câncer de mama, para o qual alguns genes específicos de suscetibilidade foram detectados (Kieseppä et al., 2004).

Estudos genéticos controlados, comparando um grupo com a doença com outro sem a doença, tem avaliado a presença de alguns alelos ou genótipos de genes relacionados à neurobiologia do TB, sendo os principais deles estudados e que indicam esta possível relação: SLCA3, SL-C6A4, COMT, GRIN2B, TPH2, NRG1, BNDF, PPARD, DAOA e DISC1 (Barnett e Smoller, 2009). Entretanto, como no câncer de mama e em outras doenças clínicas, genes especificamente relacionados à predisposição ao TB, ainda não foram efetivamente confirmados.

3.1.4 Aspectos Cognitivos

Queixas neurocognitivas presentes durante o estado depressivo são comuns, incluindo a redução das habilidades atentas e mnêmicas, além de lentidão do pensamento (sintoma clínico). Uma das áreas de pesquisa mais em evidência sobre o TB é o estudo dos déficits neuropsicológicos, suas causas e consequências, e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para gerenciar ou prevenir esses déficits cognitivos (Martinez-Aran e Vieta, 2015).

Estudos mais recentes constataram que existem no TB déficits cognitivos presentes no início da doença (Lee et al., 2014; Bora e Pantelis, 2015) como também, em estágios pré-mórbidos (Martino et al., 2015).

Estudos de neuroimagem em pacientes com TB indicam comprometimento de estruturas envolvidas na regulação afetiva, tais como córtex pré-frontal, giro do cíngulo anterior e amígdala. Estudos em neuropsicologia em pacientes bipolares indicam déficits executivos e atencionais, confirmando o comprometimento do córtex pré-frontal (Newberg et al., 2008).

No TB são observadas dificuldades em vários domínios cognitivos (Pereira et. al, 2010), sendo que os domínios mais afetados são a atenção, aprendizagem verbal e memória, e as funções executivas (Kurtz e Gerraty, 2009), alterações cognitivas estas que podem persistir também nas fases de

eutímia presentes no transtorno (Bourne et al., 2013), prejudicando a funcionalidade do indivíduo. Estudos sugerem que algumas alterações cognitivas no TB podem estar presentes independentemente do estado depressivo, sua gravidade, recorrência, duração, número de episódios ao longo da vida e necessidade de internações (Bortolato et. al, 2015).

Quanto aos aspectos funcionais e ao desempenho cognitivo no TB, são observadas alterações na funcionalidade, especialmente às exigências referentes à condição laboral, e alterações no desempenho cognitivo, principalmente nas capacidades de memorização verbal e de funcionamento executivo, que passam a ter maiores prejuízos dependendo do curso da doença e estão relacionadas ao maior número de internações psiquiátricas durante a vida, tendo impacto no favorecimento ao emprego e na qualidade de vida (Tse et al., 2013).

Se analisadas as consequências funcionais e cognitivas no TB tipo I e no TB tipo II, 30% dos indivíduos com TB tipo I apresentam um prejuízo importante no funcionamento profissional, enquanto que 15% dos indivíduos com TB tipo II também mantém alguma disfunção entre os episódios vividos e na mudança de um episódio para o outro, sendo que 20% não apresentam uma recuperação funcional entre eles (APA, 2014).

Os indivíduos com TB tipo I apresentam um desempenho cognitivo inferior, se comparados a indivíduos saudáveis, e estes prejuízos na cognição, levam a dificuldades profissionais e interpessoais ao longo da vida, mesmo em fases eutímicas. Os indivíduos com TB tipo II também apresentam um desempenho cognitivo inferior, se comparados a indivíduos saudáveis, e estes prejuízos na cognição, exceto em memória e fluência verbal, são similares aos encontrados no TB tipo I, levando a dificuldades no trabalho e muitas vezes ocasionando desemprego, principalmente relacionados aos episódios depressivos (APA, 2014).

Estes prejuízos cognitivos são sugestivos de disfunção em circuitos frontoestriais específicos que podem, em parte, explicar as dificuldades na funcionalidade e adaptação psicossocial destes pacientes (Rocca e Lafer, 2006). As alterações cognitivas observadas no TB refletem dificuldade em domínios cognitivos variados, principalmente em relação às funções executivas, responsáveis por regular e monitorar os processos cognitivos gerais que envolvem planejamento, memória operacional, atenção, resolução de problemas, controle inibitório, flexibilidade mental e tomada de decisão. Essas alterações cognitivas estão ainda mais presentes, quanto maior o número de episódios e da necessidade de internação ao longo da vida. Sendo que, mesmo após a remissão dos sintomas, ainda existem déficits cognitivos residuais, somado ao fato de que os medicamentos utilizados para a estabilização do humor, também podem desencadear efeitos deletérios para a cognição (Rocca e Lafer, 2006).

Estas alterações cognitivas, principalmente as disfunções executivas, estão relacionadas a dificuldades na capacidade para a adaptação psicossocial dos pacientes acometidos com o transtorno, sendo que, durante as alterações de humor, principalmente nos episódios depressivos, são observados prejuízos no desempenho cognitivo, envolvendo também, as outras principais funções cognitivas: atenção, memória, velocidade psicomotora e de processamento mental, aprendizagem e linguagem (Depp et al., 2012).

Quando comparados os déficits cognitivos encontrados entre os transtornos depressivos unipolares e bipolares, os pacientes bipolares, durante os episódios depressivos, apresentam um índice de quociente intelectual (QI) executivo - o que envolve habilidades de planejamento, análise e síntese - inferior aos unipolares (95 para os bipolares e 103 para os unipolares). No entanto, mesmo havendo esta diferença constada, estes índices executivos de inteligência encontram-se dentro dos padrões medianos normativos esperados (Borkowska e Rybakowski, 2001). Em outras provas que avaliam funções executivas (Teste de Stroop e de Fluência Verbal fonêmica) os pacientes com depressão bipolar, também apresentaram um desempenho pior que os apresentados pelos unipolares, quando a intensidade dos sintomas depressivos e o tempo de duração da doença são similares em ambos os grupos. Outro fator presente é o fato de que apesar dos resultados medianos do QI, estes provavelmente manifestam certa lentificação na realização dos subtestes previstos, dificuldades atencionais e de planejamento (Borkowska e Rybakowski, 2001).

Em outros estudos que avaliaram o desempenho de pacientes com TB tipo I em episódio depressivo, através de tarefas que envolviam controle inibitório, atenção dividida e capacidade para tomada de decisão, foram observadas dificuldades cognitivas em relação à atenção dividida e quanto à tomada de decisão, demonstrando lentificação de resposta e dificuldade em desenvolver estratégias eficazes para resolução de problemas (Murphy e Sahakian, 2001). Porém, quanto ao controle inibitório e a evitação de decisões irracionais ou precipitadas, apenas pacientes em episódios de mania apresentaram esta característica (Murphy et al., 2001).

Após estes estudos realizados por Murphy e colaboradores em 2001, até o ano de 2006, estudos importantes sobre a cognição na depressão bipolar e também comparados à fase eutímica da doença, foram realizados. Tais estudos abarcaram as principais funções cognitivas que se apresentam alteradas no transtorno, sendo que, em relação aos déficits atencionais foram constatados prejuízos na atenção visual sustentada, alternada e dividida (Wilder-Willis et al., 2001; Clark et al., 2002; Martínez-Arán et al., 2004a).

Quanto aos déficits nos processos mnésticos, foram observadas alterações principalmente relacionadas à capacidade de aprendizagem auditiva verbal através da memória imediata e tardia (Martínez-Arán et al., 2004a;

Altshuler et al., 2004), mesmo em fase eutímica (Martínez-Arán et al., 2004b) e na memória visual episódica (Deckersbach et al., 2004).

No que tange às funções executivas, foi demonstrada a presença de déficits principalmente relacionados à capacidade de flexibilidade mental e de formação de conceitos, com tendência a perseveração de respostas e dificuldade para lidar com “feedback” negativo, bem como quanto à capacidade para tomar decisões. No entanto, apesar destes pacientes conseguirem tomar decisões corretas, eles apresentam uma maior necessidade de tempo para a resolução das tarefas, além de dificuldades de planejamento e para a solução de problemas, também necessitando, neste caso, de um tempo maior para resolver as tarefas (Martinez-Aran et al 2004a; Rocca et al 2006). E sobre a fluência verbal, o que envolve a capacidade de linguagem ligada ao funcionamento executivo e a velocidade de processamento para a fluência, foram encontrados poucas respostas na prova fonêmica, indicando dificuldades na fluência fonêmica (Dixon et al 2004).

Um estudo recente que avaliou o funcionamento cognitivo na depressão bipolar, encontrou disfunções de ordem atencionais, principalmente em testes de atenção seletiva, se comparados a controles normais, e enfatizou que a atenção é uma função bastante prejudicada na depressão bipolar (Camelo et al 2017).

Também, a depressão grave foi associada com um pior desempenho cognitivo em medidas de função executiva. Os pacientes bipolares acometidos com depressão grave apresentaram um pior funcionamento global do que aqueles com depressão moderada e este funcionamento global inferior, foi associado com um menor desempenho na memória de trabalho (operacional) e no funcionamento executivo. Estes achados sugerem que o comprometimento cognitivo e o comprometimento do funcionamento global estão associados com a gravidade dos sintomas depressivos na depressão bipolar, sendo assim, o tratamento intensivo de sintomas depressivos em pacientes com depressão bipolar é crucial para melhorar o funcionamento cognitivo e, conseqüentemente, os resultados funcionais (Kapczinski et al 2016).

Em uma recente revisão da literatura, estudos encontraram mais comprometimento em pacientes com TB do que em seus parentes não bipolares, indicando a presença de déficits neurocognitivos relacionados à atenção, velocidade de processamento, funcionamento executivo, aprendizagem e memória verbal e fluência verbal, o que se mostra decorrente da própria doença, mas também pode ser agravado por sua farmacoterapia (Cardenas et al 2016).

Estudos futuros devem avaliar, por exemplo, a eficácia de intervenções com reabilitação cognitiva através de treinamentos cognitivos

específicos que visem minimizar o impacto dos déficits encontrados para a vida diária destes pacientes (Rocca e Lafer, 2006).

A remediação funcional desenvolve estratégias de treinamento neurocognitivo projetadas para a reabilitação dos déficits cognitivos observados no TB (Torrent et al., 2013). Porém, existe uma lacuna entre a remissão clínica e a recuperação funcional (Rosa et al 2008). Após uma recaída, apenas 40% dos pacientes recuperam o funcionamento pré-mórbido durante a eutímia (Delbello et al 2007). E devem ser considerados os preditores clínicos de incapacidade presentes durante a eutímia, sendo eles: número prévio de episódios mistos, presença de sintomas depressivos subclínicos, números prévios de hospitalização, idade avançada e hospitalização inicial longa (Rosa et al., 2009; Treuer e Tohen, 2010).

Estudos prospectivos encontraram ao menos uma medida cognitiva como preditiva de incapacidade funcional no TB. A atenção e a fluência verbal foram observadas como preditores da recuperação funcional após 12 meses (Jaeger et al., 2007). A aprendizagem auditiva e memória verbal foram indicadas como preditores de recuperação funcional após 6 meses e 12 meses, respectivamente (Martino et al., 2009). E a vigilância (atenção), memória de trabalho e o processamento visuomotor, foram demonstrados como preditores de recuperação funcional após 12 meses (Tabares-Seisdedos et al., 2008). Além disso, o curso clínico, incluindo a presença de sintomas depressivos subclínicos, juntamente com déficits cognitivos em memória verbal e funções executivas, são preditores da recuperação funcional ao longo do tempo (Bonnín et al., 2010). Estas informações sobre medidas cognitivas preditivas são essenciais no desenvolvimento de estratégias de treinamento neurocognitivo para a remediação funcional no TB (Vieta e Martínéz-Arán, 2014).

Enfim, além da remediação funcional, as técnicas de neuromodulação não invasiva, como a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), parecem ser novas opções para a reabilitação clínica, cognitiva e funcional presentes neste e em outros quadros neuropsiquiátricos (Mahayana et al., 2014).

3.1.5 Tratamento

O tratamento dos transtornos bipolares é sempre um desafio na clínica diária. Drogas como a carbamazepina (Ballenger e Post, 1980) e o ácido valpróico são parcialmente efetivas no tratamento da fase depressiva da doença, apesar de alguns relatos referentes às propriedades antidepressivas destas drogas (Winsberg et al., 2001).

Também o lítio e principalmente a lamotrigina apresentam uma maior atividade antidepressiva se comparados a outros estabilizadores de humor, sendo sugeridos para o tratamento da fase depressiva do transtorno, porém, apenas para casos leves a moderados, já que, os efeitos dos antidepressivos, comparado a estas substâncias, são mais eficazes (Kusumakar e Yatham, 1997; Calabrese et al., 1999).

Entretanto, os antidepressivos podem levar à indução de fases maníacas ou aceleração de fase entre pacientes cicladores bipolares, e não há evidências que sustentem a eficácia do uso destes medicamentos no TB (Wehr et al., 1988; Lafer e Soares, 2005). Monoterapias e uma condição farmacológica que envolva menos efeitos colaterais, melhora a aderência ao tratamento, mas, é comum a necessidade de se combinar o uso de dois ou mais estabilizadores de humor no tratamento de um episódio agudo ou mesmo no tratamento profilático da DB (Zhang et al., 2013).

Diversos algoritmos e diretrizes para o tratamento do TB vêm sendo publicados por associações e grupos de especialistas. Em 2013, o “Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments” (CANMAT) sintetizou as evidências disponíveis e definiu diretrizes de tratamento para o TB. O CANMAT tem orientado as suas recomendações de acordo com os seguintes níveis de evidência científica: 1ª linha (metanálise ou pelo menos dois estudos duplo-cegos, randomizados, controlados com placebo; ou pelo menos um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo e dados clínicos de eficácia e segurança), 2ª linha (estudo aberto não controlado com placebo ou comparador ativo com pelo menos 10 ou mais sujeitos e dados clínicos de eficácia e segurança) e 3ª linha (relato de caso ou opinião de especialistas e dados clínicos de eficácia e segurança) (Yatham et. al, 2013). Estas diretrizes podem ser conferidas nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3 – Recomendações para tratamento farmacológico da depressão bipolar (TB tipo I)

Opções	Tratamentos
1ª Linha	Lítio, Lamotrigina, Quetiapina, Quetiapina XR; Lítio ou Valproato + ISRS; Olanzapina + ISRS, Lítio + Valproato, Lítio ou Valproato + Bupropiona.
2ª Linha	Valproato, Lurasidona; Quetiapina + ISRS, Modafinil como adjuvante, Lítio ou Valproato + Lamotrigina, Lítio ou Valproato + Lurasidona
3ª Linha	Carbamazepina, Olanzapina, ECT; Lítio + Carbamazepina, Lítio + Pramipexol, Lítio ou Valproato + Venlafaxina, Lítio + IMAO, Lítio ou Divalproato ou APA + ADT, Lítio ou Valproato ou Carbamazepina + ISRS + Lamotrigina, Quetiapina + Lamotrigina
Não Recomendado	Gabapentina, Aripiprazol, Ziprazidona; Ziprazidona como adjuvante , Levetiracetam como adjuvante

Tabela 4 – Recomendações para tratamento farmacológico da depressão bipolar (TB tipo II)

Opções	Tratamentos
1ª Linha	Quetiapina ou Quetiapina XR
2ª Linha	Lítio, Lamotrigina, Valproato, Lítio ou Valproato + antidepressivos, Lítio + Valproato, agentes antipsicóticos atípicos + antidepressivos
3ª Linha	Monoterapia com antidepressivos (primeiramente para os com hipomania infrequentes), interromper para alternar antidepressivo, Quetiapina + Lamotrigina, ECT como adjuvante, N-Acetilcisteína como adjuvante, T3 como adjuvante
Não Recomendado	Vide o artigo da CANMAT e relação aos antidepressivos para recomendações sobre a monoterapia antidepressiva

Apesar das recomendações baseadas em evidências da CANMAT para o tratamento da DB no tipo I e II, muitos psiquiatras costumam não seguir estes "guidelines" ou são discordantes dos mesmos (Paterniti e Bisserbe, 2013).

Os principais tratamentos farmacológicos estabilizadores do humor para o TB podem levar a prejuízos cognitivos ou agravar prejuízos existentes. A utilização do lítio no tratamento da DB é muito empregada, no entanto, queixas subjetivas de lentificação são comuns (Ghadirian e Lehmann, 1980) e alterações cognitivas como prejuízos de memória podem ocorrer (Pachet e Wisniewski, 2003), sendo que, há relatos de que o carbonato de lítio pode gerar uma disfunção executiva persistente (Mur et al., 2008).

No entanto, efeitos neuroprotetores no tecido neuronal (protegendo o cérebro de danos neurológicos), com lítio, e também com valproato, foram relatados (Drevets, 2000; Manji et al, 2000), sendo observada melhoria na memória verbal e aumento de volume do hipocampo com o uso do lítio (Yucel et al., 2007).

Pacientes bipolares, inclusive eutímicos, demonstraram déficits robustos em memória visual e funções executivas. Sendo que, apenas os pacientes bipolares que não estavam utilizando lítio, demonstraram deficiências na memória visual, indicando um potencial efeito neuroprotetor do lítio no hipocampo de pacientes com TB (Bersani et al, 2016).

Em um estudo com 114 pacientes idosos com TB, foram analisados dois grupos, um com 66 idosos que consumiram doses concentradas de sais de lítio por mais de 6 anos e o outro com 48 idosos que foram tratados com outro estabilizador de humor. Averiguou-se que o lítio previne a Doença de Alzheimer em idosos com TB já que, no 1º grupo com lítio, 5% desenvolveram

Alzheimer e no 2º grupo, com outro estabilizador de humor, a incidência de Alzheimer foi de 33% (Nunes et al., 2007).

Além do lítio, os anticonvulsivantes exercem um efeito supressor da excitabilidade neuronal, podendo causar déficits cognitivos (Meador et al., 1990). O valproato e a carbamazepina estão associados a déficits de atenção, na aprendizagem, na memória e no processamento da informação visual (MacQueen & Young, 2003). Já a lamotrigina parece ter um perfil neurocognitivo mais seguro (Daban et al., 2006a). E a politerapia, com a associação de duas ou mais substâncias, pode piorar o desempenho cognitivo (Martinez-Arán et al., 2005), principalmente quando há a associação de benzodiazepínicos (Perlis et al., 2010; Bobo et al., 2015).

Existem também, outros métodos não farmacológicos para o tratamento do transtorno bipolar, tais como a privação do sono, a eletroconvulsoterapia (ECT) e a EMT. Porém, a privação do sono é muitas vezes impraticável como tratamento e é, também, menos efetiva que outras formas de tratamento. Frequentemente, pacientes tratados com privação de sono sofrem recaída 01 a 02 dias após o tratamento (Gerner et al., 1979). A ECT, apesar de efetiva, requer anestesia geral e produz efeitos cognitivos deletérios em especial à atenção e a memória (Fink, 1979). Frente à segurança cognitiva, a EMT se sobressai ao ECT, que apesar de mais eficaz, envolve anestesia e também é mais deletério à cognição do que a EMT (Rosa et al., 2006).

3.2 Estimulação magnética transcraniana

A mais de 15 anos, vários estudos com EMTr 'superficial' (tradicional) tem demonstrado que a estimulação magnética diária sobre o CPFDL esquerdo pode melhorar o humor dos pacientes (Kozel e George, 2002). Poucos estudos com EMTr foram feitos com populações de pacientes bipolares puros, sendo que, a maioria dos estudos que envolveram pacientes bipolares, também incluiu pacientes com depressão unipolar ou se tratam de estudos de caso (George et al., 1998).

3.2.1 Breve histórico

Em 1819, Oersted publicou em seu artigo "Experiments on the effect of a current of electricity on the magnetic needle" a descoberta de que as correntes elétricas podem criar campos magnéticos que são parte importante

do electromagnetismo. Tal descoberta resultou numa pesquisa intensa em electrodinâmica por parte da comunidade científica, influenciando o desenvolvimento de uma fórmula matemática única que representasse as forças magnéticas entre condutores portadores de corrente, e que foi desenvolvida pelo físico francês André-Marie Ampère (Oersted, 1981). Posteriormente, a indução eletromagnética, ou seja, o campo magnético gerado em virtude da passagem de uma corrente elétrica foi descrita por Michael Faraday em 1831 (Geddes, 1991).

No final do século XIX e início do século XX, algumas fontes de energia surgiam de forma bastante inovadora e presentes no cotidiano. Em 1880, Thomas Edson desenvolveu a primeira lâmpada incandescente utilizando corrente elétrica contínua, o que ao mesmo tempo foi revolucionário e também levou a preocupações em relação aos possíveis efeitos nocivos à saúde das pessoas que estavam expostas aos campos magnéticos gerados pelas redes de produção e transmissão de energia elétrica (há relatos de alterações visuais transitórias - “fosfenos” - em indivíduos que se aproximavam de fontes de corrente elétrica de alta tensão). O mesmo tipo de preocupação que espreita a nossa sociedade atual em relação aos campos magnéticos emitidos por aparelhos celulares e antenas de transmissão. Devido a este fato, foram realizados na época estudos onde voluntários eram colocados com a cabeça dentro de grandes bobinas que emitiam ondas eletromagnéticas, a fim de se avaliar possíveis efeitos deletérios do campo magnético, especialmente sobre a função visual - estudos sobre os “magnetofosfenos” (Boechat-Barros e Brasil-Neto, 2004).

O primeiro pesquisador dos efeitos do eletromagnetismo sobre o sistema nervoso central foi D'Arsonval, físico e médico, que em 1896, através de experimentos com uma aparelhagem desenvolvida por ele mesmo, baseada em pressupostos eletromagnéticos, acoplada a uma bobina colocada na cabeça, pretendeu esclarecer o fenômeno dos “magnetofosfenos” (D'Arsonval, 1896).

Em 1910, Thompson (figura 1), sem tomar conhecimento dos trabalhos de D'Arsonval na França, desenvolveu um aparelho de estimulação magnética com uma grande bobina de 32 espiras (com 9 polegadas de diâmetro e 8 polegadas de comprimento), sendo que, em sua utilização, os pacientes relatavam a percepção de “uma iluminação tênue e inconstante, sem cor ou de coloração avermelhada”, sendo mais intensa nos campos periféricos e alguns voluntários relataram uma estranha sensação no paladar (Thompson, 1910).

FONTE: Marcolin MA, Padberg, 2007

Figura 1 - Sylvanus P. Thompson apresentando o seu aparelho de estimulação magnética

Nos três anos após os experimentos de Thompson, destacam-se outros experimentos realizados por Dunlap em 1911 (o 1º controlado por um grupo placebo), em que apenas o grupo que recebeu estimulação ativa relatou sensação de luminosidade, sendo que, quanto mais alta a frequência do estímulo, mais a percepção do campo visual se iluminava (Dunlap, 1911). E os estudos de Magnussun e Stevens, um em 1911 e o outro em 1914, em que foram desenvolvidos outros tipos de bobinas nas quais foram utilizadas correntes diretas e alternadas, sendo que para as diretas havia alguma percepção apenas no momento em que eram ligadas ou desligadas (Magnussun e Stevens, 1911) e para as alternadas, em maior frequência, se percebia uma luminosidade mais intensa (Magnussun e Stevens, 1914). Após este período, durante anos, os poucos estudos realizados continuaram a investigar o funcionamento visual.

E apenas em 1946, Walsh e colaboradores, projetaram outra variedade de bobina utilizando correntes alternadas com frequências variáveis, sendo que, com um fluxo constante de corrente alternada a sensação visual desaparecia, o que se dava mais rapidamente, quando utilizadas frequências mais altas e intensidades baixas (Walsh et al., 1946). Um ano depois, em complemento ao experimento de Walsh, Barlow demonstrou que, à medida que a corrente aumentava a percepção de luminosidade ocupava maiores áreas do campo visual (Barlow et al., 1947).

Kolin e colaboradores, em 1959, construíram uma bobina e realizaram um experimento com uma rã para demonstrar que um campo magnético alternante seria capaz de estimular nervos. De fato, através de uma corrente alternada aplicada à bobina, foi possível gerar no animal contrações

tetânicas, o que se transformou em uma prova conclusiva de que um campo magnético é capaz de induzir um volume condutor de corrente suficiente para estimular o nervo motor (Kolin et al., 1959). Então, em 1965, Bickford e Fremming, provocaram contrações do músculo esquelético em rãs, coelhos e voluntários humanos, utilizando um campo magnético em pulsos, inaugurando a evolução tecnológica e a investigação sobre a ação da EMT no córtex humano (Bickford e Fremming, 1965).

No ano de 1985, em Sheffield, na Inglaterra, Anthony Barker e colaboradores desenvolveram um aparelho capaz de modificar a atividade cerebral por meio da indução eletromagnética. O aparelho induzia fortes pulsos eletromagnéticos para excitar o córtex motor, levando a movimentos involuntários na região do corpo, correspondente à região do córtex estimulada, mais precisamente, posicionaram uma bobina sobre o escalpo suprajacente ao córtex motor e registraram potenciais de ação sobre o abdutor do dedo mínimo contralateral (Barker et al., 1985). O que é semelhante aos experimentos de Penfield, mas é realizado de maneira não invasiva e se diferencia da eletroconvulsoterapia, pois a estimulação é focal e controlada (figura 2). E quando aplicada em áreas não motoras corticais, a EMTr costuma exercer efeitos modulatórios sobre a excitabilidade cortical, que são similares àqueles verificados nas áreas motoras (Chen et al., 1997).

FONTE: Marcolin MA, Padberg, 2007

Figura 2 - Demonstração da utilização do aparelho de EMT realizada por Anthony Barker

As técnicas de EMTr empregadas nos dias atuais, mantêm as mesmas características da técnica desenvolvida por Baker, sendo o seu princípio básico, a indução eletromagnética gerada pela passagem de uma

corrente elétrica através de uma bobina que é colocada sobre o crânio, gerando um campo magnético oscilante que induz uma corrente elétrica no córtex cerebral (George e Aston-Jones, 2010).

No começo de sua utilização a EMT era apenas um procedimento diagnóstico de exame da condução motora de pacientes com lesões neurológicas. Eram realizados pulsos únicos e media-se o tempo de condução motora do estímulo no córtex até a resposta periférica (Horvath et al., 2011). Mas a partir da década de 90, foi introduzida a técnica da EMT com pulsos repetidos e que passou a ser nomeada de estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr), gerando entusiasmo quanto à possibilidade de seu uso terapêutico e demonstrando ser um procedimento de importância para a investigação neuropsicológica, já que, através dela, foi possível a indução de lesões cerebrais “virtuais” (Pascual-Leone et al., 1991), ou seja, durante a sua aplicação se conseguiu interromper parcialmente a atividade cortical, o que seria útil para o estudo da função cognitiva relacionada à área cerebral estimulada (Pascual-Leone et al., 1994). Entretanto, o principal efeito da EMTr ocorre após a estimulação, podendo induzir ao aumento ou à diminuição da excitabilidade cortical e gerar consequentes efeitos modulatórios neurais (Silvanto e Muggleton, 2008).

3.2.2 Princípios de Funcionamento, Aparelhagem e Tipos de Bobina

O princípio da EMT se baseia na estimulação de um campo elétrico no córtex cerebral por meio de indução eletromagnética, despolarizando neurônios e ativando (ou inibindo) redes neurais, ou seja, é a excitação elétrica dos axônios neuronais pelo campo magnético, com a produção de potenciais de ação e liberação de neurotransmissores para os neurônios pós-sinápticos. Quando o pulso magnético é aplicado junto à superfície craniana há a indução de um campo elétrico no córtex cerebral. O surgimento desse campo elétrico induzido gera uma diferença de potencial nas membranas dos neurônios das diferentes lâminas do córtex cerebral, levando a sua despolarização que inicia um potencial de ação que se propaga ao longo do axônio (Pascual-Leone et al., 1994).

Quando um axônio se torna eletricamente ativo, um potencial de ação segue em seu eixo até atingir a terminação pré-sináptica, e ocorrer a liberação de neurotransmissor para a fenda sináptica e neurônio pós-sináptico. Uma fração dos neurônios corticais (25%) é de neurônios gabaérgicos, assim sendo, de ação inibitória (Ziemann et al., 1996). Outro grupo de neurônios envia longas projeções axonais de diferentes núcleos cerebrais para o córtex e libera neuromoduladores como acetilcolina, dopamina, norepinefrina e

serotonina. Desta forma, mesmo um pulso fraco de EMT, ativa um misto de neurônios inibitórios e excitatórios e tem o potencial de ativar vias neuromodulatórias (Ravazzani et al., 2002). Dada à densa conectividade dos circuitos corticais, um pulso pode potencialmente ativar uma cadeia de neurônios, gerando alças de auto-suprimento e retro-suprimento de excitação e inibição (Demirtas-Tatlidede et al., 2012).

Os campos magnéticos gerados são intensos, da ordem de 4 Tesla (unidade de medida da densidade do fluxo magnético que leva à indução magnética, conhecida como campo magnético), e vão do zero ao pico em 1 milissegundo. Dessa maneira, a energia gerada por um aparelho de EMT é da ordem de 5 megawatts (Nollet et al., 2003), sendo que a energia dispensada na bobina é de cerca de 500 Joules, correspondente à força necessária para arremessar um objeto de 1kg à uma altura de 50m (Ruohonen, 2003). O aparelho libera a energia elétrica armazenada gerando uma corrente elétrica que passa rapidamente pela bobina, configurando um pulso, usualmente monofásico ou bifásico, o qual deve ser de alta intensidade e de breve duração. O pulso monofásico é o ideal para aplicações do tipo pulso simples, sendo o bifásico melhor para pulsos repetitivos. A duração do pulso monofásico é de cerca de 600 milissegundos, e do bifásico de 200-300 milissegundos (Ruohonen et al., 2002).

A maior parte dos ensaios clínicos da EMTr na depressão utilizaram um procedimento padrão para o posicionamento da bobina magnética, chamado de “regra dos 5 centímetros”, no qual identifica-se com pulsos magnéticos individuais a região do escalpo que melhor estimula o músculo responsável pela abdução do polegar no córtex motor e, então, desloca-se a bobina 5cm na direção anterior a essa região, seguindo uma linha parassagital (Kennedy et al., 2009). Dois métodos alternativos e mais precisos para localizar o CPFDL empregam o sistema 10-20 para eletrodos de eletroencefalografia (Herwig et al., 2003) e a neuronavegação baseada em ressonância magnética (Fitzgerald et al., 2009a), sendo esta última a mais indicada, porém a que requer maiores investimentos financeiros, dificultando o seu emprego. E recentemente, estudos tem utilizado o programa Beam F3 de localização rápida da posição F3 do sistema 10-20 EEG para aplicações de EMT pré-frontais. Este sistema requer menos tempo e treinamento para encontrar a posição ideal para a colocação da bobina pré-frontal e economiza um tempo considerável em comparação com o sistema 10-20 EEG (Beam et al., 2009).

Após a localização e a marcação do ponto ‘alvo’ que é registrado em uma touca que veste a cabeça do paciente, a bobina deve ser posicionada paralelamente ao crânio do indivíduo (figura 3), sendo que o ângulo de posicionamento da bobina deve respeitar determinados parâmetros, como para a estimulação do córtex motor primário, onde a bobina deve ser posicionada

em um ângulo de 45° em relação ao plano parassagital para ser atingida a maior intensidade da corrente elétrica induzida no córtex cerebral (Fregni, 2004). Assim, no momento do disparo, surge um campo magnético perpendicularmente à bobina, que usualmente é da ordem de 1,5 a 2 Tesla, o que corresponde a intensidade do campo magnético estático produzido por um aparelho de ressonância magnética, sendo que o estímulo atravessa com facilidade o escalpe e o crânio atingindo o tecido cortical (Wassermann et al., 1998).

Fonte: Serviço de EMT do IPqHCFMUSP

Figura 3 - Demonstração da bobina de EMT posicionada paralelamente ao crânio do indivíduo com a touca para marcação

O campo magnético gerado pela bobina atinge uma penetração por volta de 2 a 3 cm de profundidade no córtex (Bohning, 2000). Esse campo eletromagnético gera uma indução de cargas elétricas no parênquima cerebral (indução eletromagnética – lei de Faraday) e se transforma em um campo elétrico no córtex, no sentido oposto ao produzido pela bobina e paralelo a ela. Sendo assim, os efeitos obtidos com o uso da EMT não são devidos ao campo magnético, mas sim ao campo elétrico que leva à despolarização do neurônio, movimentando a carga através da membrana neuronal excitável, o que acaba por criar um potencial transmembrana que, se de intensidade suficiente, causa despolarização e inicia o potencial de ação que se propaga pelo nervo (Walsh e Pascual-Leone, 2003). Por isso, a EMT atinge preferencialmente neurônios dispostos horizontalmente, usualmente os interneurônios da substância cinzenta (Ruohonen et al., 2002). Os efeitos da EMT não são apenas sobre a

área cortical atingida diretamente pelo campo magnético, mas uma série de circuitos e conexões cerebrais os distribui para outras áreas do cérebro (Keck, 2003).

A EMT pode ser de pulsos únicos ou repetitivos, sendo que na EMTr são emitidos vários pulsos seguidamente de acordo com a frequência determinada e, em relação ao número de pulsos repetitivos por unidade de tempo, existem dois tipos de EMTr, a de baixa frequência ($<1\text{Hz}$) e a de alta frequência ($>1\text{Hz}$) e que possuem efeitos opostos (Wassermann et al., 1998). O uso da EMTr de alta frequência tem um efeito excitatório e aumenta o fluxo sanguíneo cerebral na área estimulada, levando ao aumento da atividade cerebral. A EMTr de baixa frequência, ao contrário, é inibitória e diminui a atividade cerebral (Speer et al., 2000).

O aparelho de EMT é composto por uma unidade fixa e uma móvel. A unidade fixa contém um ou mais capacitores de armazenamento de energia, um alternador de carga e circuitos para modelar a forma do pulso e a recuperação de energia, além do painel de controle. A parte móvel é composta pela bobina e pelo cabo que a conecta a parte fixa. É necessário que o aparelho contenha capacitores com grande capacidade de armazenamento e sistema eficiente de transmissão para a bobina (figura 4).

Fonte: Serviço de EMT do IPqHCFMUSP

Figura 4 - Demonstração do aparelho de EMT convencional e suas bobinas

Existem dois tipos de bobinas mais usualmente utilizadas. Uma em forma de '8' e a bobina circular. A bobina em forma de '8' é destinada à estimulação de áreas mais focais e a circular quando se deseja estimular uma área maior (Ruohonen, 2003) (figura 4).

A maioria dos aparelhos de EMT vem com uma bobina circular, como anexo normal, mas elas raramente são usadas para tratamento em psiquiatria, mas sim como ferramenta neurofisiológica para mensuração e modulação da estabilidade cortical e para o mapeamento neurocirúrgico. Há pouca ou nenhuma atividade elétrica sob o centro da bobina, sendo que a atividade elétrica é mais forte sob a borda externa da bobina. O campo magnético, assim, assemelha-se a um círculo acima e abaixo da bobina (Lin et al., 2000) (figura 5 e 6).

Coil=bobina.

FONTE: Magventure®, Dinamarca, 2010

Figura 5 - Bobina em forma de '8' e bobina circular para EMT

FONTE: Magventure®, Dinamarca, 2010

Figura 6 - Geometria das bobinas em forma de '8' e circular e propagação do campo magnético

Outros formatos de bobinas, como as bobinas em forma de cone (figura 7) e em H (figura 8), vêm sendo testadas com o intuito de aumentar a profundidade de penetração do estímulo magnético no córtex.

FONTE: Google (imagens)

Figura 7 - Bobina em forma de cone

FONTE: Google (imagens)

Figura 8 - Bobina em forma de 'H'

3.2.3 Parâmetros, segurança e efeitos adversos

A EMTr é considerada uma técnica segura e bem tolerada, têm parâmetros de segurança bem estabelecidos e envolve poucos efeitos colaterais, principalmente se comparada aos efeitos adversos mais comuns e muitas vezes não tolerados em relação aos psicofármacos (Wassermann et al., 1998).

No início de seu uso, que era bastante inespecífico, com a utilização de padrões experimentais variados de estimulação, houve relatos de casos de indução de crise convulsiva. Porém, com o passar dos anos e o aumento constante de publicações, e em consenso internacional no ano de 2009, no qual uma série de regulamentações relacionadas ao uso da EMTr foram estabelecidas, foi oficializado que crises convulsivas passaram a ser eventos "raros" e quando ocorreram, não foram respeitadas as diretrizes (parâmetros) de segurança. Assim, o risco de crise epiléptica é muito leve, e menor do que quando comparado com muitos medicamentos (Rossi et al., 2009).

Os trabalhos sobre EMTr variam substancialmente quanto ao planejamento dos parâmetros utilizados e que envolvem a frequência dos

disparos, a intensidade do estímulo, a duração das séries de estímulos e do período de estimulação, a frequência das sessões e duração do tratamento. De acordo com o acúmulo de evidências para o uso de EMTr para o tratamento da depressão maior, o hemisfério a ser estimulado é o CPFDL esquerdo, com frequência alta (Schutter, 2009), e para baixa frequência o CPFDL direito (Kauffmann et al., 2004). Protocolos de disparos de baixa frequência usam 1Hz ou menos, enquanto os de alta frequência variam de 5 a 20Hz (Mosimann et al., 2004), sendo 10Hz a frequência que parece mais favorável de acordo com outros estudos (Loo et al., 2007; Mogg et al., 2008). A intensidade do estímulo nomeada como limiar motor (LM) pode variar de 80-120%, e a tendência dos estudos mais recentes é usar intensidades maiores que 100% (Schutter, 2009).

Usualmente as aplicações de EMT são diárias (durante os cinco dias úteis da semana, com intervalo de dois dias aos finais de semana), embora existam estudos que usam protocolos diferentes, com aplicações duas a três vezes na semana (Brunoni et al., 2011). Existem estudos que apontam melhores respostas e maior período entre as recaídas, para um maior número de sessões (Cohen et al., 2009). O número das sessões varia de 10 a 30, e o período, de 2 a 6 semanas, sendo que as sessões não são usualmente aplicadas aos finais de semana (Brunoni et al., 2010).

Em 2008, o uso clínico da EMTr foi aprovado pela FDA nos EUA para o tratamento da depressão após um número considerável de ensaios clínicos terem pesquisado sua eficácia e segurança para o tratamento desta condição (Loo et al., 2008). Entre 2008 e 2012 a EMTr foi aprovada para uso clínico (não experimental) em diversos países do mundo, inclusive o Brasil. Atualmente, seus estudos estão em fase IV (ou seja, pesquisa clínica com EMT para outras condições psiquiátricas e estudos a longo prazo) e, ao redor do mundo, vários médicos e outros profissionais de saúde têm utilizado a EMTr no tratamento da depressão e das alucinações auditivas na esquizofrenia, em hospitais, clínicas, consultórios e ambulatorios de natureza pública ou privada (Brunoni et al., 2010).

Em 2012 o Conselho Federal de Medicina (CFM) reconheceu a EMTr (superficial) para depressões uni e bipolar e preconizou parâmetros de tratamento considerados seguros, inclusive para a depressão bipolar. Os parâmetros de segurança preconizados pelo CFM são apresentados na tabela 5.

A tabela 5 encontra-se na página seguinte

Tabela 5 - Parâmetros de utilização e segurança da EMTr para a depressão

Parâmetros preconizados pelo CFM como seguros para a EMTr na Depressão			
Frequência	10Hz	5Hz	1Hz
Intensidade	110% do LM	120% do LM	80% a 100% do LM
Tempo de duração das séries	5 segundos	10 segundos	20 minutos
Número de séries	25	25	1
Intervalo entre as séries	25 segundos	20 segundos	_____
Total de pulsos	25.000	25.000	24.000
Local de aplicação	CPFDL esquerdo	CPFDL esquerdo	CPFDL direito
Número de dias de tratamento	20 ou de acordo com avaliação	20 ou de acordo com avaliação	20 ou de acordo com avaliação

Entretanto, experimentalmente outros parâmetros também são utilizados e devem continuar a ser investigados. Por exemplo, foi observada melhora cognitiva seletiva através da EMTr com frequências e intensidades mais altas (de 10Hz a 20Hz e de 80% a 110% do limiar motor) e com 10 a 15 sessões sucessivas (Guse, et al., 2010).

A EMTr em alta frequência é a modalidade de neuromodulação não invasiva que mais ‘incomoda’, sendo o seu efeito adverso mais comum a sensação de dor local (no escalpe) ou de desconforto no local da aplicação – cerca de 30 a 40% dos pacientes apresentam esta sensação. Em outros casos pode haver dor de cabeça após a sessão de estimulação, o que geralmente é bem amenizado com a utilização de analgésicos comuns. A sensação de dor e desconforto também varia de acordo com o potencial do LM aplicado - quanto mais alto, maior a probabilidade de causar dor. Há diferenças de acordo com o tipo de bobina, sendo que o incômodo costuma ser maior em bobinas em cone ou em H, quando comparado às bobinas em forma de ‘8’ ou circulares. E a localização e o posicionamento da bobina também podem causar incômodos quando a bobina é colocada mais próxima a grupos musculares. A sensação de dor e desconforto costuma ser maior nas primeiras sessões, já que o paciente vai progressivamente se habituando a esta sensação no decorrer do tratamento. Por fim, pacientes que ficam mais ansiosos e tensos durante a sessão apresentam certa contratura muscular do trapézio, o que leva à sensação de cefaleia (por tensão) após a sessão de estimulação. Este efeito colateral também tende a diminuir ao longo do tempo (Marcolin, 2009).

Também, a partir do final dos anos 90, os estudos que foram sendo publicados (Loo et al.,1999; Padberg et al.,1999; George et al.,1999) verificaram que a técnica não causa prejuízos à função cognitiva, sendo que em estudos imediatamente posteriores, efeitos cognitivos adversos não foram encontrados entre frequências de 1 a 20Hz de estimulação, demonstrando que a EMTr em altas frequências apresenta segurança cognitiva (Little et al.,2000; Speer et al., 2001).

De acordo com o consenso internacional de segurança para EMT (Rossi et al., 2009) e com o consenso francês (Lefaucheur et al., 2011), a única contraindicação absoluta para EMTr é a presença de material metálico e eletrônico em contato próximo com a bobina, como por exemplo, implantes cocleares. Placas de titânio são fracamente ferromagnéticas e por isto não é uma contraindicação para EMTr. Quanto ao uso de marca-passo cardíaco ser contra indicado, é uma contraindicação relativa à EMTr pois o marca-passo pode ser afetado pelo magnetismo, caso acidentalmente a bobina seja disparada diretamente sobre o este aparelho. Em caso de pacientes com marca-passo que se submetam a EMTr, deve-se apenas ter segurança absoluta que a bobina nunca ficará acidentalmente posicionada longe da cabeça e próxima do marca-passo.

O consenso sobre uso de EMTr recomenda que se aplique um questionário padrão para avaliar fatores que rastreiam pacientes com risco (Rossi et al., 2009), por meio das seguintes questões:

- 1) Você tem epilepsia ou teve convulsão?
- 2) Você teve desmaio ou síncope? Se sim, descrever a ocasião.
- 3) Teve traumatismo craniano grave (seguido de perda de consciência)?
- 4) Tem problema de audição ou zumbido nas orelhas?
- 5) Está grávida ou tem a chance de estar?
- 6) Tem algo metálico no cérebro/crânio (exceto titânio)? (exemplo, cliques, placas etc.).
- 7) Tem implante coclear?
- 8) Tem neuroestimulador implantável (exemplo, epidural, subdural)
- 9) Tem marca-passo cardíaco ou outro metal no corpo?
- 10) Tem algum dispositivo de infusão no corpo?
- 11) Está tomando algum remédio? (Por favor, liste)
- 12) Teve alguma cirurgia na medula?
- 13) Tem válvula de derivação ventriculoperitoneal?
- 14) Já realizou EMTr?
- 15) Nunca foi submetido(a) à EMTr?

Respostas afirmativas das questões de 1 a 13 não representam contraindicações absolutas à EMTr. Os riscos e benefícios devem ser avaliados pelo clínico responsável pela indicação do procedimento.

A exposição ao campo magnético durante as sessões não traz risco ao paciente já que o tempo de exposição é muito curto (Gandhi, 2002). Os valores de exposição ao campo magnético em unidades de ressonância magnética (Riches et al., 2007) foram 100 vezes inferiores aos limites de exposição estabelecidos oficialmente (Bradley et al., 2007).

3.2.4 Efeitos clínicos da EMT

Atualmente, muitas pesquisas clínicas procuram elucidar o potencial terapêutico da EMTr para várias condições neuropsiquiátricas. Em geral é necessário um número médio mínimo de sessões no período agudo da sintomatologia (no caso para depressão são em média 15 a 20 sessões em alta frequência de 5 a 20Hz) e posteriormente sessões de manutenção uma vez por semana ou a cada quinzena para reforço e prolongamento do efeito terapêutico. Estes padrões vêm sendo confirmados nas duas últimas décadas através de uma vasta literatura científica sobre o assunto e que comprovou a eficácia da EMTr para o tratamento do Transtorno Depressivo Maior (Depressão Unipolar ou Bipolar) e manutenção de sua remissão (Janicak e Dokucu, 2015), além de alucinações auditivas na esquizofrenia (Loo et al., 2010).

Frente à multiplicidade de seu potencial terapêutico, estudos nos mais variados contextos neuropsiquiátricos tem sido realizados e entre esses se destacam a estimulação para sintomas negativos na esquizofrenia (Dlabac-de Lange et al., 2015); sintomas maníacos no episódio (hipo)maníaco do Transtorno Bipolar (Praharaj, et al., 2009); em episódios mistos no Transtorno Bipolar (Pallanti et al., 2014); Transtorno Obsessivo Compulsivo (Zhou et al., 2017); Transtornos de Ansiedade, incluindo Transtorno de Pânico (Li et al., 2014), Transtorno de Ansiedade Generalizada (White e Tavakoli, 2015), Transtorno de Ansiedade Social (Paes et al., 2013), Transtorno de Estresse Pós-Traumático (Yan et al., 2017); Transtornos Alimentares (anorexia, bulimia e obesidade) (Coman et al., 2014; Val-Laillet et al., 2015); Dependência Química (álcool, cocaína e tabagismo) (Mishra et al., 2015; Gorelick et al., 2014; Pripfl et al., 2014) e outras dependências (Protasio et al., 2015); Transtorno do Espectro Autista (Casanova et al., 2015); Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (Zaman, 2014); Dor (Klein et al., 2015); Tinnitus (zumbido no ouvido) (Folmer et al., 2015); catatonia (Trojak et al., 2014); Doença de Parkinson (Chou et al., 2015; Xie et al., 2018); Afasia (Naeser et al.,

2011); Demência (Cotelli et al., 2008); entre outras enfermidades neuropsiquiátricas. Para muitas destas condições de atenção à saúde, foram apresentadas, recentemente, diretrizes baseadas em evidências sobre o uso terapêutico da EMTr (Lefaucheur et al., 2014).

Dois ensaios clínicos randomizados se destacam em relação às evidências para o uso da EMTr na depressão maior. Um estudo avaliou 301 pacientes deprimidos que não utilizavam medicação antidepressiva e demonstrou que a EMTr de alta frequência (10Hz, 120% do limiar motor, 3.000 pulsos por sessão, quatro a seis semanas de tratamento) foi significativamente superior à EMTr placebo em termos das taxas de resposta e de remissão após seis semanas, medidas pela escala de depressão de Hamilton (HDRS) (O'Reardon et al., 2007).

O outro estudo, multicêntrico (George et al., 2010), sobre o uso da EMTr de alta frequência (10Hz, 120% do limiar motor, 3.000 pulsos por sessão, três a seis semanas de tratamento) em 199 pacientes deprimidos que não utilizavam medicação antidepressiva, resultou em taxas de resposta e de remissão após seis semanas favorecendo o tratamento ativo. Embora o índice de remissão tenha sido inferior ao esperado para tratamento antidepressivo, os autores do estudo consideraram que a EMTr produziu efeitos não apenas estatisticamente mas também clinicamente significativos.

Além disso, uma metanálise (Slotema et al., 2010), demonstrou que os tamanhos de efeito da EMTr ativa vs. placebo aplicada sobre o CPFDL esquerdo, como também no direito, foram significativos ($p < 0,001$). E há evidências clínicas mais recentes, em um estudo naturalístico, aberto, que reuniu 185 pacientes em protocolos controlados por neuronavegação, de que outras regiões estimuladas, como a estimulação bilateral do córtex pré-frontal dorso medial esquerdo e direito, através da comparação de duas modalidades de EMT, EMTr com bobina convencional de alta frequência à 10Hz (por 30 minutos) e a estimulação intermitente mais profunda por "theta-burst" (TBS) com bobina em duplo cone, que promove três rajadas de pulsos a 50 Hz em cinco ciclos por segundo (por 6 minutos), obtiveram em ambas as modalidades respostas antidepressivas consideráveis em torno de 40-50%, inclusive com remissão de sintomas depressivos em torno de 30-40%, sendo que não foram encontradas diferenças significativas em relação às taxas de resposta e remissão na comparação entre os grupos que receberam cada modalidade de EMTr (Bakker et al., 2015).

Também, além de outras modalidades de EMTr que estão sendo utilizadas para os transtornos do humor e em outras condições psiquiátricas, como a EMTr profunda através de bobinas em H (o que será abordado mais especificamente a seguir) e outros métodos como a utilização de um maior número de sessões de estimulação por tratamento e aplicadas mais de uma vez em um mesmo dia, tem sido testados. Em um estudo que comparou os

resultados do tratamento de 36 pacientes com depressão maior e que receberam 30 sessões no total à 10Hz, sendo duas sessões de EMTr por dia comparado aqueles que receberam uma sessão por dia, mantendo o mesmo número total de pulsos administrados. A maioria dos pacientes em ambos os grupos respondeu ao tratamento e houve uma tendência para uma maior taxa de resposta no grupo que recebeu duas sessões ao dia (82,4%) em relação ao grupo que recebeu uma sessão ao dia (52,6%). As duas sessões de EMTr por dia foram bem toleradas e não produziram efeitos adversos, sendo que os pacientes deste grupo experimentaram uma melhora nos sintomas mais rápida do que o grupo que recebeu apenas uma sessão/dia, indicando que o efeito nesta condição não parece ser inferior em eficácia a um protocolo padrão de uma sessão de EMTr/dia, podendo inclusive ser superior, o que merece uma maior investigação (Modirrousta et al., 2018).

Ainda não existem evidências claras sobre que tipo de pacientes deprimidos apresenta uma melhora através da EMTr, porém sabe-se que uma maior resistência a tratamentos farmacológicos, caracterizada pela não resposta a dois ou mais antidepressivos, está associada a pior resposta à EMTr quando comparada àquela obtida em pacientes que não responderam há apenas um fármaco (Lisanby et al., 2009). Preditores de desfechos clínicos positivos com a EMTr de alta frequência aplicada sobre o CPFDL esquerdo incluem menor duração do episódio depressivo atual e ausência de comorbidade com transtornos de ansiedade (Lisanby et al., 2009). Uma maior eficácia da EMTr parece também estar associada à idade mais jovem, a não refratariedade a antidepressivos e a ausência de sintomas psicóticos (Holtzheimer et al., 2004; Avery et al., 2008).

Em outra metanálise que se preocupou com a durabilidade do efeito antidepressivo da EMTr de alta frequência após a fase aguda de tratamento com até 15 sessões, constatou que na ausência de tratamento de manutenção para a depressão maior o efeito antidepressivo diminui ao longo do tempo, confirmando a necessidade de sessões adicionais para a manutenção deste efeito (Kedzior et al., 2015).

Entretanto, entre todas as possíveis indicações para a utilização da EMTr como alternativa de tratamento neuropsiquiátrico, o seu emprego nos transtornos depressivos foi o mais amplamente estudado, sendo que as últimas metanálises e revisões mais recentes consolidam a comprovação de sua eficácia antidepressiva e indicam que quanto maior o número de sessões administradas maior a eficácia (Teng et al., 2017) e comparando as diferentes formas de intervenção utilizadas, poucas diferenças foram encontradas na eficácia clínica e aceitabilidade entre as diferentes modalidades de EMTr, favorecendo de certa maneira, a EMTr bilateral e a EMTr de baixa frequência de iniciação (Brunoni, et al., 2017). Considerando ainda que o efeito placebo no tratamento da depressão com EMTr é robusto, independentemente da modalidade de

intervenção (Razza et al., 2018), o que valoriza os resultados significativos observados nos estudos comparativos controlados.

3.2.5 EMT e depressão bipolar

Como já descrito, a EMTr é considerada uma técnica eficaz no tratamento da depressão unipolar. No entanto, ainda não está claro se a EMTr é eficaz no tratamento da depressão bipolar. Em uma revisão da literatura que reuniu quatro estudos randomizados (com resultado favorável à EMTr em apenas um estudo) e quatro estudos abertos (todos com resultado favorável à EMTr) em que foram utilizados parâmetros diagnósticos e farmacológicos diferentes, os autores questionam a falta de estudos de alta qualidade sobre a eficácia da EMTr para o tratamento da depressão bipolar e sugerem que a EMTr para tratar pacientes com depressão bipolar não parece aumentar o risco do desenvolvimento de (hipo)mania (de Bruijn et al., 2017).

Uma dos fatos entre os considerados mais importantes quando se trata da EMTr aplicada na depressão bipolar, é a possibilidade da indução de um episódio (hipo)maníaco. Uma recente revisão da literatura (Rachid, 2017) que averiguou séries de casos e os poucos estudos controlados que descrevem episódios (hipo)maníacos emergentes de tratamento em pacientes diagnosticados com transtorno bipolar I ou II ou transtorno depressivo maior, confirmou que a EMTr, tanto de alta como de baixa frequência, pode induzir episódios maníacos ou hipomaníacos em pacientes com depressão, principalmente naqueles que também estão tomando antidepressivos. Portanto, é altamente recomendável que, aos pacientes com transtorno bipolar que estão passando por um episódio depressivo seja prescrito um estabilizador de humor e que os pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior sejam reavaliados, para considerar a possibilidade de que eles possam ter transtorno bipolar antes do início do tratamento com EMTr. Considerou-se ainda que, em casos de indução (hipo)maníaca constatada, deve haver a interrupção da EMTr e uma readequação farmacológica baseada em estabilizadores de humor (Rachid, 2017).

Em outra revisão atual da literatura que abordou a possibilidade de eficácia da EMTr na depressão bipolar, mas alertou para a necessidade de manutenção do emprego da técnica, após a fase aguda do tratamento, para a prevenção de recaídas (Rachid, 2018). Os estudos avaliados foram compostos em sua maioria por pacientes diagnosticados com depressão unipolar ou bipolar resistente ao tratamento, recebendo ou não tratamento farmacológico concomitante, e que apresentaram um benefício moderado ou significativo com a manutenção de sessões de EMTr após a fase aguda do tratamento, sendo

que em alguns casos foram observadas remissões sintomatológicas que se mantiveram por um período de três meses e até oito anos sem recaídas. Porém, apesar dos resultados promissores demonstrados por alguns estudos, são necessários novos estudos metodologicamente melhor elaborados e controlados por placebo para confirmar a segurança e eficácia, em longo prazo, da manutenção da EMTr na prevenção da depressão. (Rachid, 2018).

Embora vários relatos de casos sugiram que a EMTr pode ser utilizada como adjuvante na fase aguda de tratamento ou como terapia de manutenção para a depressão bipolar, são necessárias mais evidências que comprovem a sua eficácia (Zendjidjian et al., 2014), mesmo porque, estudos negativos quanto a eficácia, também foram observados tanto em relação à EMTr padrão de estimulação unilateral como bilateral (Fitzgerald et al., 2016).

No primeiro ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, que investigou a eficácia da EMTr exclusivamente em 20 pacientes deprimidos bipolares, sendo que 10 receberam 20 sessões de EMT, e os demais, 10 sessões de EMT e 10 sessões de estimulação placebo, foram constatadas evidências de que a EMTr ativa é superior à estimulação placebo para pacientes com TB durante o episódio depressivo (Dolberg et al., 2002).

Porém, um estudo nos mesmos moldes do anterior, com 23 pacientes em depressão bipolar (12 pacientes com TB tipo I, 9 pacientes com TB tipo II e 2 pacientes em episódio misto), que foram aleatoriamente distribuídos em 2 grupos, um que recebeu 10 sessões de EMTr no CDFDL e o outro grupo foi o controle. Não demonstrou a mesma eficácia observada no estudo de Dolberg (2002), mas também não produziu efeitos colaterais significativos ou indução de (hipo)mania. Embora este estudo não tenha demonstrado um efeito estatisticamente significativo, os pacientes que receberam EMTr ativa, apresentaram uma tendência à melhora nas medidas do humor, quando comparados ao grupo controle (Nahas et al., 2003).

Em um pequeno estudo randomizado, mas de baixo rigor metodológico, composto por apenas 5 casos diagnosticados com TB tipo I que estavam em episódio de depressão, porém com o humor estável sem uso de antidepressivos, mas com a manutenção de outros medicamentos, tais como lítio, risperidona, valproato, entre outros, foram demonstrados resultados positivos após seis semanas de seguimento, sem registro de indução de mania (Tamas et al., 2007).

Posteriormente, em um estudo aberto, foram estudados 11 pacientes com TB tipo I ou II, resistentes ao tratamento medicamentoso e que estavam em episódio depressivo. Nesse estudo foi utilizada EMTr de baixa frequência no CPFDL direito durante três semanas. Os resultados demonstraram que a técnica foi efetiva e bem tolerada pelos pacientes (Dell'Osso et al., 2009). Ainda neste estudo os pacientes foram acompanhados em fase de manutenção de EMTr e avaliados mensalmente com escalas para

sintomas depressivos e maníacos. Após um ano de seguimento, conclui-se que a remissão dos sintomas após EMTr aguda é preditora de resposta à terapia de manutenção, assim como a ausência de resposta inicial é preditora de maus resultados em longo prazo (Dell'Osso et al., 2009). Também, em relação à manutenção da EMTr na DB, há relato de um caso depressivo de TB refratário que obteve sucesso na substituição do ECT pela EMTr (Brunelin et al., 2010).

Em uma das revisões da literatura (Richieri et al., 2010) realizada para estudar a eficácia da EMTr no tratamento da depressão unipolar e bipolar, mania aguda e terapia de manutenção em longo prazo, foi elucidado que durante a última década, vários estudos, incluindo várias metanálises, têm indicado a eficácia da EMTr no tratamento agudo do transtorno depressivo maior. No geral, a EMTr parece ser eficaz no tratamento da depressão bipolar, mas mais ensaios com amostras maiores devem determinar os parâmetros ideais de estimulação. Há também poucos estudos sobre EMTr no tratamento da mania aguda. Os resultados são promissores, mas confundidos pela presença de medicações concomitantes. Também, a literatura sobre a utilização da EMTr na manutenção e/ou prevenção da recaída depressiva ou como um estabilizador do humor, ainda se mostra limitada. Mesmo assim, a importância do desenvolvimento de protocolos de manutenção para manter a melhoria clínica conseguida no final do tratamento agudo é algo essencial (Richieri et al., 2010).

Um interessante estudo teve como objetivo avaliar e comparar a eficácia e a tolerabilidade de diferentes protocolos 'aumentativos' de EMTr em uma amostra de 33 pacientes com episódio depressivo principal atual e com baixa resposta aos fármacos ou resistentes ao tratamento, com diagnóstico de depressão maior unipolar ou transtorno bipolar. Os pacientes foram randomizados para 3 grupos com diferentes parâmetros crescentes de estimulação. Houve uma redução significativa nos escores das escalas clínicas que avaliaram a depressão nos 3 grupos. Não foram encontradas diferenças significativas em termos de eficácia e tolerabilidade entre alta vs. baixa frequências e entre pacientes unipolares vs. bipolares. Os efeitos colaterais comuns foram relatados em 21% da amostra. Foi observado um caso de mudança hipomaníaca que desistiu do tratamento. Entretanto, a EMTr comparada em parâmetros crescentes pareceu ser eficaz e bem tolerada para o tratamento agudo da depressão unipolar e bipolar de difícil manejo, demonstrando um perfil de eficácia comparável entre os diferentes protocolos de estimulação de alta e baixa frequência. (Dell'Osso et al., 2015).

Outro estudo clínico comparativo que avaliou as respostas clínicas da EMTr bilateral (CPFDL esquerdo - 10Hz e direito 1 Hz) e unilateral (CPFDL direito - 1Hz), em 30 pacientes com diagnóstico de TB que foram divididos em dois grupos para receber uma modalidade de estimulação durante 20 sessões de tratamento. A proporção de respondedores no grupo de estimulação

bilateral foi significativamente maior do que no grupo unilateral (80% vs. 47%) e a taxa de remissão (40%) dos sintomas depressivos foi idêntica em ambos os grupos. Portanto, a estimulação bilateral foi mais eficaz do que a estimulação unilateral no tratamento da depressão bipolar (Kazemi et al., 2015).

Um estudo naturalístico recente que reuniu 22 pacientes ambulatoriais com depressão unipolar ou bipolar que estavam passando por um episódio depressivo maior moderado a grave e resistentes ao tratamento farmacológico, baseou-se em um esquema de dose flexível de 5 Hz ou 10 Hz de EMTr sobre o CPFDL esquerdo. Houve uma mudança significativa nos escores da escala clínica que avaliou a depressão a partir da linha de base ($29,14 \pm 5,85$) até o final da semana 4 ($16,27 \pm 11,20$), sendo que 50% dos pacientes foram respondedores e 40,9% obtiveram remissão dos sintomas. Não foram observados efeitos colaterais importantes, apenas relatos de dor de cabeça leve em alguns pacientes. Entretanto, apesar da EMTr aplicada ao CPFDL esquerdo ter demonstrado segurança e efetividade antidepressiva neste grupo de pacientes com TB, estudos com maiores amostras são necessários para confirmar a segurança e eficácia da EMTr em condições naturais (Rachid et al., 2017).

Estudos anteriores investigaram preditores de resposta da EMTr em transtornos depressivos, mas ainda há conhecimento limitado sobre preditores clínicos. Além disso, os preditores de resposta da EMTr na DB foram menos estudados do que na depressão unipolar (Rostami et al., 2017). Os resultados de um estudo, baseado na maior amostra relatada até agora de pacientes com transtornos depressivos que receberam EMTr no CPFDL. Através de um modelo de regressão logística binária, aplicado a 248 pacientes, sendo, 102 unipolares e 146 bipolares, que receberam 20 sessões de EMTr de alta ou baixa frequência e EMTr bilateral, foram investigados preditores clínicos e demográficos de resposta do tratamento antidepressivo através da EMTr. O tipo de depressão (unipolar vs. bipolar) não levou a diferenças significativas na resposta (45% de todos os pacientes, 51,5% dos pacientes unipolares e 41% dos pacientes bipolares, responderam ao tratamento com EMTr). A idade foi o único preditor demográfico significativo de resposta ao tratamento em todos os pacientes. Foi identificado um preditor clínico comum e único para os dois tipos de depressão. Sendo que, pacientes mais jovens se beneficiam mais com o tratamento de EMTr no CPFDL e os resultados confirmam que a EMTr é eficaz na depressão unipolar e bipolar (Rostami et al., 2017).

Frente às limitações existentes nos tratamentos disponíveis para o TB, a EMT desponta como uma técnica promissora e possivelmente mais indicada do que o uso de antidepressivos, promovendo, também, eficácia antidepressiva, reparação cognitiva e evitando o desencadeamento de efeitos colaterais que são comuns às substâncias psicofarmacológicas (Brunoni et al., 2010).

3.2.6 Cognição e EMTr

A mesma carência de estudos clínicos sobre a EMTr na DB também se faz presente em relação ao funcionamento cognitivo, sendo um tema menos explorado ainda, em relação ao efeito da técnica na cognição dos pacientes. Não foram encontrados estudos particularmente relacionados aos efeitos cognitivos ou sobre a segurança cognitiva da EMTr no tratamento do TB, como também, mais especificamente, na DB. Apenas poucos estudos sobre a EMTr profunda com bobinas H demonstraram alguma atenção ao tema (Harel et al., 2011).

Apesar desta ausência de estudos específicos sobre os efeitos neurocognitivos da EMTr na DB, no âmbito geral da aplicabilidade da EMTr na cognição, muitos estudos têm indicado que esta técnica de estimulação cerebral não invasiva pode ser capaz de beneficiar o desempenho cognitivo. O sistema nervoso central responde dinamicamente a déficits cognitivos, degenerativos ou decorrentes de lesão. Em alguns casos, funções perdidas ou prejudicadas podem ser parcialmente ou até totalmente reabilitadas (Miniussi et al., 2008). Estas evidências podem ser comparadas também, a estudos com neuroimagem funcional, que demonstram a existência de reorganização cortical em lesões cerebrais após intervenções de reabilitação cognitiva (Strangman et al., 2005).

Através da EMTr há a possibilidade de geração, em pessoas saudáveis, de lesões temporárias virtuais, ou seja, interromper transitoriamente uma função cerebral superior e demonstrar que determinada área cortical é a responsável pelo desempenho de determinada tarefa, além de promover o aumento ou diminuição da atividade cerebral nas áreas estimuladas (Pascual-Leone et al., 1999).

A EMTr foi aplicada no estudo dos processos de aprendizagem e memória, tanto nos paradigmas “on” como “off” line (Robertson et al., 2003; Eisenegger et al., 2008), sendo:

a) EMTr “on-line”: quando se aplica a EMTr de alta frequência durante o desempenho de uma tarefa, isto é, estímulo e tarefa ocorrem concomitantemente. Quanto mais alta a frequência, maior os efeitos comportamentais, naquele instante, mas também maiores os efeitos atencionais inespecíficos, dificultando a interpretação.

b) EMTr “off-line”: quando se aplica a EMTr de alta frequência antes do desempenho de uma tarefa e se avalia os efeitos tardios da modulação cortical.

Então, através da EMTr é possível confirmar o princípio de que a região cerebral estimulada é parte de um circuito neural responsável pelo desempenho cognitivo envolvido na tarefa investigada e seu potencial para o tratamento de distúrbios cognitivos foi demonstrado e continua a ser estudado (Miniussi et al., 2008). Sendo assim, a EMTr pode induzir alterações em redes neurais subservindo operações cognitivas e, portanto, pode proporcionar um meio para a restauração cognitiva (Demirtas-Tatlidede et al., 2013).

No entanto, os efeitos da EMTr são transitórios, porém, o seu uso somado às estratégias de aprendizagem reforça a efetivação de resultados, inclusive posteriormente à fase de estimulação (Rossi e Rossini, 2004). A EMTr promove a modificação da excitabilidade cortical que é capaz de promover plasticidade neural através da reorganização do sistema cerebral envolvido com o déficit cognitivo, levando à recuperação comportamental (Miniussi et al., 2008). As condições cognitivas e comportamentais refletem alterações na atividade cortical que são dependentes das diferentes variáveis relacionadas à estimulação, como frequência, duração, intensidade e a localização do estímulo, sendo que o cérebro responde à estimulação cortical também dependendo de seu estado de ativação (Miniussi et al., 2008).

Estudos têm demonstrado que dependendo da localização da área estimulada, tanto a estimulação excitatória de alta frequência ($>5\text{Hz}$) quanto à inibitória de baixa frequência ($\leq 1\text{Hz}$), podem ter efeitos positivos em determinadas condições patológicas (Fitzgerald et al., 2003). Teoricamente, a aplicação da EMTr de alta frequência, sobre a área cerebral não preservada, pode contribuir para o restabelecimento de seu funcionamento e a estimulação de baixa frequência, sobre a área cerebral preservada, pode ser eficaz reduzindo a sua hiperativação (Murase et al., 2004). Um dos estudos pioneiros que investigou os possíveis efeitos na cognição de 9 voluntários antes e após a aplicação da EMTr, em diversas intensidades e frequências, e que para isso, utilizou uma bateria ampla de testes cognitivos, não observou nenhum prejuízo cognitivo ou alteração no exame clínico-neurológico (Pascual-Leone et al. 1992).

Em um ensaio randomizado e controlado, sobre os possíveis efeitos cognitivos deletérios da EMTr, que avaliou 41 pacientes com diagnóstico de depressão, hospitalizados e medicados, e que receberam estimulação unilateral e bilateral, também não foram revelados efeitos prejudiciais sobre a cognição em nenhuma destas modalidades de EMTr. Entretanto, os pesquisadores concluíram que a EMTr pode levar a efeitos benéficos leves à cognição, parcialmente independentes da sua eficácia antidepressiva (Hausmann et al., 2004).

Também, existem evidências de que a EMTr gera resultados cognitivos favoráveis em comparação ao ECT, não apresentando amnésia

anterógrada ou retrógrada, em contraste com os resultados cognitivos agudos negativos após ECT (Schulze-Rauschenbach et al., 2005).

Uma metanálise sobre a segurança da aplicação da EMTr em áreas corticais não motoras que reuniu 3000 participantes saudáveis e pacientes, e que também averiguou os efeitos da EMTr na cognição, concluiu que seus efeitos cognitivos sobre as dificuldades de concentração e de memória foram transitórios (Machii et al., 2006).

Em uma revisão da literatura sobre a segurança da EMTr na depressão maior, foram incluídos apenas ensaios clínicos controlados (reunindo um n=1200) que avaliaram as funções neuropsicológicas após o tratamento com EMTr, onde foi constatado que a técnica é segura e não induz efeitos colaterais significativos. Sendo que, após o emprego deste tratamento, também não foram observados efeitos significativos deletérios à cognição. Em alguns estudos, inclusive, foi constatada melhora no desempenho neuropsicológico, principalmente em relação à memória, fluência verbal, função executiva e velocidade psicomotora (Loo et al., 2008).

Entretanto, os primeiros ensaios clínicos de EMTr em doenças psiquiátricas que incluíram avaliações cognitivas já demonstravam que esta técnica de neuromodulação não invasiva não afeta negativamente a função cognitiva (Padberg e George et al., 1999). E alguns destes ensaios clínicos também evidenciaram melhorias na cognição, mais comumente em atenção, concentração, memória de trabalho e velocidade de processamento, além de prováveis efeitos sequenciais ao tratamento, levando a melhorias na aprendizagem, memória e aspectos do funcionamento executivo (Triggs et al., 1999). Estes efeitos cognitivos benéficos foram observados principalmente entre os pacientes que experimentaram melhorias clínicas, demonstrando que tais ganhos neuropsicológicos estão mais relacionados aos observados em pacientes com melhora no quadro depressivo (Fitzgerald, 2006).

Um ensaio clínico multicêntrico avaliou o efeito cognitivo da EMTr em 325 pacientes deprimidos e utilizou os seguintes parâmetros de estimulação: 120% do LM, 10Hz, 3.000 pulsos. Neste protocolo não foram observadas alterações cognitivas, mas embora as evidências sinalizem que os efeitos cognitivos sejam mínimos, este ensaio recomendou proceder com avaliações cognitivas nos protocolos com EMTr (Janicak et al., 2008).

Apesar de alguns estudos observarem melhoras cognitivas sutis, utilizada em altas frequências (de 10Hz a 20Hz, de 80% a 110% do limiar motor e com 10 a 20 sessões sucessivas), a EMTr passou a ser considerada uma técnica neuromoduladora das funções mentais, sendo capaz não só de recuperá-las, como também de melhorá-las (Guse et al., 2010). Entretanto, os trabalhos sobre EMTr variam substancialmente quanto aos parâmetros utilizados (frequência, intensidade, duração das séries e do período de

estimulação), à bateria neuropsicológica e à população estudada e, portanto, a extensão das alterações cognitivas, não se tornou clara, ainda.

No entanto, na maioria dos ensaios sobre a EMTr, são utilizadas baterias de testes neuropsicológicos amplas, com o intuito de averiguar o espectro geral da cognição e que incluem muitas variáveis (domínios cognitivos que incluem funções cognitivas diferentes). Porém, em um estudo que reuniu 4 ensaios clínicos com 137 pacientes diagnosticados com depressão resistente ao tratamento, além de ser constatado que a EMTr não causou efeitos deletérios à cognição, há evidências crescentes de que a cognição pode ter um papel muito importante a desempenhar, podendo ser um indicador precoce da resposta antidepressiva (preditor de resposta) em relação à algumas variáveis cognitivas (Hoy et al., 2011).

Embora as redes neuronais afetadas pela função cortical prejudicada diferem entre os transtornos neuropsiquiátricos, pode haver um substrato fisiopatológico e aspectos comuns sobre a plasticidade que venham a ser essenciais no restabelecimento do funcionamento neural e consequentes melhorias quanto aos déficits neurocognitivos (Demirtas-Tatlidede et al., 2012). Déficits específicos na neurotransmissão inibitória cortical têm sido detectados e apresentam uma fisiopatologia comum partilhada por uma variedade de doenças neuropsiquiátricas, entre as quais está a depressão. Esta condição gabaérgica vem sendo relacionada, por exemplo, à deficiência intelectual. O desempenho mental e o funcionamento cognitivo, têm sido associados a processos inibitórios corticais e à sincronicidade neural, que em grande parte dependem de interneurônios gabaérgicos (Möhler, 2012). A EMTr de alta frequência, aumenta a inibição cortical mediada pelo GABA, sendo este efeito neurofisiológico a proposta para fundamentar a facilitação dos processos cognitivos (Demirtas-Tatlidede et al., 2012).

Neste contexto, a EMTr passa a ter um papel promissor na recuperação cognitiva da disfunção interneurônios gabaérgicos por meio de seu potencial para modular a inibição cortical mediada pelo GABA e promover o equilíbrio inibitório/excitatório em apoio à plasticidade neural. Através de futuros estudos sistemáticos replicáveis, combinando estimulação cerebral e estratégias de formação neural com metodologia adequada, às perspectivas de se estabelecer o potencial da estimulação cerebral não invasiva como um recurso para reparação e recuperação cognitiva nos distúrbios neuropsiquiátricos, torna-se cada vez mais uma realidade (Demirtas-Tatlidede et al., 2012).

Um ensaio randomizado e controlado por placebo que utilizou a EMTr à 5Hz no CPFDL esquerdo e direito, em 48 pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior refratário à medicação, observou uma melhora clínica mais evidente no grupo que recebeu a estimulação no CPFDL direito do que no esquerdo, apesar de em ambas as regiões estimulados terem

ocorrido resultados positivos. Também, foi investigado se ocorreram mudanças na cognição induzidas pelo tratamento em 5 domínios cognitivos (atenção, memória episódica verbal, função executiva, visuoespacial e linguagem). As alterações cognitivas induzidas foram relacionadas tanto com a melhoria da depressão quanto com as outras variáveis do tratamento (estimulação no CPFDL direto vs. esquerdo e estimulação real vs. placebo). Os resultados indicaram um maior ganho cognitivo relacionado à EMTr no CPFDL direito do que no esquerdo, respectivamente em relação aos domínios da memória episódica verbal, da linguagem e na função visuoespacial, sendo que, estes resultados positivos, não pareceram estar diretamente relacionados à melhora da depressão. Estes resultados sugerem que distúrbios da cognição e do humor na depressão podem ter mecanismos diferentes, mas a EMTr aplicada ao CPFDL direito tem potencial para tratar tanto o humor depressivo como a cognição de maneira independente (Nadeau et al., 2014).

Apesar de alguns resultados positivos, ainda não foi comprovado se um curso de tratamento com EMTr resulta em efeitos sobre o funcionamento cognitivo. A EMTr é cada vez mais utilizada como uma intervenção terapêutica para doenças neuropsiquiátricas, e como anteriormente já relatadas, demonstra eficácia para o tratamento da depressão maior. Em uma recente revisão sistemática e metanálise (Martin et al., 2016), buscou-se determinar quantitativamente se um curso de EMTr tem efeitos de melhora na cognição. Foram examinados os resultados cognitivos de 30 estudos randomizados e controlados por placebo, conduzidos em pacientes com condições neuropsiquiátricas onde a EMTr foi administrada no CPFDL. Os resultados cognitivos foram agrupados e examinados nos seguintes domínios: função cognitiva global, função executiva, atenção, memória funcional, velocidade de processamento, memória visual, memória verbal e capacidade visuoespacial. O tratamento com a EMTr ativa não foi associado com ganhos generalizados na maioria dos domínios de funcionamento cognitivo examinados. As análises secundárias revelaram um efeito positivo de tamanho moderado para melhorar a memória de trabalho em um pequeno número de estudos em pacientes com esquizofrenia. Portanto, a EMTr, quando administrada no CPFDL em pacientes com condições neuropsiquiátricas, não produz efeitos cognitivos robustos (Martin et al., 2016).

Em outra metanálise, parte da composição anterior (Martin et al., 2017), abordando apenas os estudos que administraram EMTr no CPFDL, foi verificado se um curso de EMTr para depressão, também pode produzir melhorias cognitivas que levem a um aumento do desempenho na tarefa. Porém, o tratamento com EMTr ativa não mostrou efeitos de aumento específicos na maioria das tarefas cognitivas. Apenas melhorias de tamanho de efeito modesto com o tratamento de EMTr ativa, foram observadas para o desempenho no Teste de Trilhas Parte A, o que indica que um curso de EMTr

administrado ao CPFDL para depressão, pode produzir efeitos de aumento cognitivo modestos específicos de velocidade psicomotora, varredura visual e da capacidade de alternância (habilidade de mudança de posição) (Martin et al., 2017), o que requer atenção e alguma flexibilidade cognitiva. Neste sentido, mesmo havendo resultados pouco expressivos quanto a uma possível melhora cognitiva, ainda há muito a ser explorado; o que se sabe, é que a EMTr é uma técnica segura e que não acarreta em efeitos deletérios à cognição.

Também, foram, revistas à utilidade da EMTr na modulação de redes corticais de forma que possam produzir melhorias de desempenho em seres humanos saudáveis. Mais de 60 estudos relataram melhorias significativas na velocidade e precisão em uma variedade de tarefas que envolvem uma condição perceptual, motora e processamento executivo. As aplicações potenciais de melhora cognitiva com EMTr incluem, além da investigação em função cortical, também, terapia de reabilitação na doença neurológica e psiquiátrica, e aquisição de aceleração de habilidades em indivíduos saudáveis. Enquanto refinamentos na aplicação de EMTr para melhora cognitiva ainda podem ser feitos, as perguntas permanecem sobre os mecanismos subjacentes aos efeitos observados, esta parece ser uma área frutífera de investigação que possa lançar luz sobre os mecanismos básicos da função cognitiva e sua modulação terapêutica (Luber e Lisanby, 2014).

Os benefícios e os riscos em termos de ética e segurança devem ser claramente pesados antes de qualquer utilização da EMTr como um estimulador cognitivo na população saudável. Protocolos de EMTr devem ser revistos por um independente e competente conselho de revisão institucional e de ética. As sessões de estimulação devem ser prestadas por pessoal devidamente treinado, em um ambiente seguro (por exemplo, ambiente hospitalar) e com rígidos critérios de inclusão e exclusão, para garantir a segurança dos participantes e de acordo com 'guidelines' internacionais (Brunelin et al., 2013).

3.2.6.1 Atenção, velocidade de processamento e EMT

Lezak (1989) afirmou que pacientes com depressão apresentam um processamento cognitivo lentificado (baixa velocidade de processamento), uma fraca capacidade na manutenção da atenção e problemas na geração de estratégias para a memorização de algum conteúdo. Além disso, dificuldades de concentração e uma alta distrabilidade, foram observados nestes pacientes (Lezak et al., 1995).

O córtex pré-frontal, ligado a outras estruturas cerebrais, também comanda a funcionalidade dos processos que envolvem a atenção. Por isso,

pacientes com lesões frontais apresentam prejuízos no desempenho em testes que envolvem atenção seletiva e velocidade de processamento, como o Teste de Trilhas Parte A e o teste de Stroop Parte 1 (Lezak et al., 1995), sendo a atenção seletiva definida como a capacidade do indivíduo privilegiar determinados estímulos em detrimento de outros (Dalgalarondo, 2000), habilidade de manter uma série comportamental ou cognitiva diante da distratibilidade ou de estímulos competidores (Sohlberg, 2001). Nestes pacientes é possível constatar prejuízos em aspectos atencionais visuais como a vigilância para com estímulos, a capacidade em manter-se focado e a manutenção de uma determinada resposta (Stuss, 1993).

Também, quando uma tarefa de memória de trabalho é combinada com estímulos distratores emocionais em indivíduos deprimidos em fase eutímica, há uma hiperativação do CPFDL em resposta a distrações emocionais negativas e hipoativação do CPFDL em resposta a distratores emocionais positivos, sugerindo uma tendência à distração em relação a informações emocionais negativas características da cognição (pensamentos automáticos negativos) de natureza depressiva. Entretanto, os pacientes deprimidos em fase de remissão podem continuar a exibir distorções atenuantes em relação à informação emocional negativa, refletida pelo maior recrutamento de regiões pré-frontais implicadas no controle atencional em contexto de informações emocionais negativas (Kerestes et al., 2012), o que pode prejudicar a memória de trabalho e outras funções cognitivas que dependem, primeiramente, da atenção como função primária, sendo a EMTr um procedimento possível a ser pesquisado para a intervenção terapêutica no padrão emocional negativo e sua relação com o funcionamento cognitivo (Kerestes et al., 2012).

Um dos estudos preliminares que verificou o efeito cognitivo da EMTr no CPFDL esquerdo de 10 pacientes com diagnóstico de depressão maior, não respondentes a medicação, através de uma bateria neuropsicológica aplicada antes do tratamento, após 10 dias de estimulação e 3 meses depois, foi observado um aumento significativo no resultado do teste de Dígitos ordem direta – WAIS (Triggs et al., 1999), que envolve a capacidade de atenção auditiva verbal e de amplitude atencional - recrutar a atenção e focá-la em um estímulo.

Em um estudo randomizado, controlado e duplo-cego, que utilizou uma frequência ultra-alta (30Hz) sobre o CPFDL esquerdo, com o intuito de maximizar a eficácia da EMTr em 43 pacientes gravemente deprimidos como terapia complementar para medicação antidepressiva estável, apesar de não ter sido observada melhora clínica significativa no grupo que recebeu a EMTr ativa, possivelmente devido à utilização do lítio em dose terapêutica, foi constatada uma melhoria do desempenho da velocidade de processamento, o

que representou uma amenização do retardo psicomotor apresentado por estes pacientes (Ullrich et al., 2012).

Outro estudo que investigou a segurança cognitiva da EMTr aplicada ao córtex pré-frontal dorsomedial de pacientes deprimidos refratários, não observou efeitos cognitivos adversos e foi constatada uma melhoria clínica correlacionada com a melhora de desempenho no domínio geral da atenção e velocidade de processamento, embora este efeito não tenha sido evidente após o ajuste covariável (Schulze et al., 2016).

Um estudo recente que avaliou os efeitos da EMT sobre o córtex motor esquerdo durante a contração muscular máxima voluntária e na função cognitiva e motora, em 8 indivíduos normais e que foram submetidos ao subteste de Códigos – WAIS, antes e depois das sessões. Houve uma melhora significativa na comparação entre a avaliação basal e o resultado posteriormente à estimulação, em relação à força muscular de aperto e no subteste de Códigos. Estas descobertas implicam que a EMT em relação à contração muscular máxima voluntária pode se tornar uma técnica de neuroreabilitação e de facilitação da função cognitiva relacionada à velocidade de processamento visuomotora (Tougea et al., 2017). Portanto, novas modalidades de EMT vêm ganhando espaço e conseqüentemente, novas pesquisas sobre os seus efeitos na cognição em relação às funções atencionais e a velocidade de processamento das informações, tornam-se necessárias.

3.2.6.2 Memória de Trabalho e EMT

A memória de trabalho ou operacional, considerada uma função executiva, é responsável por manter e organizar as informações recentes ou de longo prazo para que sejam utilizadas durante um raciocínio, ou seja, refere-se ao arquivamento temporário da informação para que várias tarefas cognitivas sejam executadas (Baddeley, 1995). Apresenta fraca capacidade de estocagem, na qual a informação permanece por muito pouco tempo, utilizando todos os elementos necessários para efetuar a tarefa do momento presente e habitualmente estocados em outros registros de memória. Envolve a estocagem temporária da informação relacionada a uma performance por ocasião de uma tarefa cognitiva tal como a resolução de um problema. Pode ser considerada como uma memória de curto prazo de episódios sucessivos gerados e organizados em uma memória ativa necessária à realização de uma tarefa (Bachevalier, 1996).

Enquanto o hipocampo desempenha um papel fundamental na formação da memória e da recuperação de informações, as redes

frontoparietais estão envolvidas na memória de trabalho, na codificação e na recuperação de itens novos (Sparing e Mottaghy, 2008). Estudos de neuroimagem em lesões frontais identificam o lobo frontal como uma estrutura fundamental para os processos de memória e em particular, para a memória de trabalho, memória episódica e suas interações, sendo o papel do CPFDL essencial nos processos mnésticos (Balconi, 2013).

Os primeiros estudos relevantes com EMTr que verificaram a hipótese de que o CPFDL desempenha um papel fundamental na memória de trabalho, confirmaram que esta região do cérebro está envolvida diretamente no desempenho de tarefas que exigem a memória de trabalho, em particular as tarefas em que a manipulação de informações se faz necessária, sendo que a função do CPFDL, além do processamento das informações, está nas operações que são necessárias para manipulação destas informações (Pascual-Leone e Hallett, 1994; Postle et al., 2006).

A EMTr foi utilizada para determinar se a lesão virtual do CPFDL poderia prejudicar o desempenho de voluntários saudáveis em uma tarefa de memória de trabalho. Houve um aumento significativo do número de erros no desempenho dos voluntários nesta tarefa (“n-back task”) quando realizada simultaneamente à EMTr do CPFDL esquerdo, indicando que a referida área tem um papel fundamental na memória de trabalho envolvida nesta tarefa (Mull e Seyal, 2001).

A fim de elucidar as funções das regiões corticais específicas nos diferentes aspectos da memória de trabalho, um estudo aplicou a EMTr unilateral e bilateral na região parietal posterior. Durante a realização da “n-back task” a EMTr foi aplicada na região frontal com o objetivo de induzir déficits seletivos de memória de trabalho, o que levou a se concluir que os efeitos específicos da EMTr no córtex temporal são dependentes do tipo de tarefa de memória de trabalho. A EMT bilateral aplicada sobre o córtex parietal compromete especificamente o desempenho de tarefas de memória de trabalho de reconhecimento visuoespacial, enquanto a EMT bilateral da região temporal piora o desempenho de tarefas de reconhecimento de objetos abstratos. Entretanto, a estimulação aplicada no CPFDL interferiu em ambos os tipos de tarefas de memória de trabalho (Oliveri et al., 2001).

O aumento da atividade do CPF após aplicação de EMT de alta frequência resulta em uma maior liberação de dopamina, o que parece representar um mecanismo de ativação da memória de trabalho (Strafella et al., 2001). Um estudo que avaliou o desempenho de indivíduos deprimidos com doença de Parkinson, sugeriu que a EMTr induz melhorias na capacidade de memória operacional (de trabalho), o que, possivelmente, está relacionado à modulação da atividade dopaminérgica (Boggio et al., 2005). Outro estudo demonstrou que as funções de memória e especificamente a memória de trabalho, são afetadas na depressão (Weiland-Fiedler et al., 2004).

A importância do CPFDL é crucial para monitorar e manipular informações na memória de trabalho. Estudos de neuroimagem mostraram atividade bilateral no CPFDL associada à memória de trabalho independente do domínio do estímulo, mas a causalidade desse relacionamento não pôde ser inferida. Entretanto, vem sendo constatado que a EMTr tem potencial para testar se o CPFDL esquerdo e direito contribuem igualmente para domínios verbais e espaciais (Fried et al., 2014).

O primeiro estudo que investigou a interação do domínio da tarefa com o hemisfério, utilizando a EMTr off-line para modular temporariamente a atividade do CPFDL, reuniu 20 adultos saudáveis que, em sessões separadas, receberam 1 Hz de EMTr no CPFDL esquerdo e direito, além do vértice como um local de controle. O desempenho da memória de trabalho foi avaliado antes e depois da EMTr. Foi observado que os tempos de resposta foram mais rápidos após a EMTr, independentemente do domínio da tarefa ou condição de estimulação. Para a precisão, a EMTr no CPFDL direito, levou a uma dissociação transitória, reduzindo a precisão espacial, mas aumentando a precisão verbal. Uma análise de correlação indicou que os substratos subjacentes aos domínios verbal e espacial se mostraram funcionalmente independentes. Ao longo do tempo, houve uma tendência para uma dupla dissociação, sugerindo uma lateralidade potencial na organização funcional da memória de trabalho verbal e espacial. Tais descobertas forneceram evidências de contribuições específicas do domínio do CPFDL para a memória de trabalho e reforçam o potencial da EMTr como um meio para melhorar a cognição (Fried et al., 2014).

Estudos têm utilizado a EMTr para aumentar a atividade do CPFDL e, conseqüentemente, o desempenho na memória de trabalho. Uma revisão sistemática e metanálise sobre os estudos controlados por placebo com EMTr que utilizaram a tarefa de memória de trabalho “n-back task”, demonstraram resultados favorecendo a estimulação ativa em comparação a placebo, associados a tempos de resposta mais rápidos (velocidade de processamento), maior percentual de respostas corretas e menor porcentagem de respostas de erro, havendo uma melhora significativa através da EMTr no CPFDL, em todas as medidas de desempenho, sendo uma alternativa para reabilitação dos déficits de memória de trabalho comuns à depressão e a outros distúrbios neuropsiquiátricos (Brunoni e Vanderhasselt, 2014).

Estudos funcionais de neuroimagem (Shields et al., 2018) demonstraram que a lateralização da atividade no CPFDL diminui com o envelhecimento. A partir desta evidência, um estudo controlado por placebo utilizou a EMTr no CPFDL para testar a relação da lateralidade e da idade no desempenho de uma tarefa de memória de trabalho verbal, comparando um grupo de indivíduos mais jovens (n=36) com um grupo de indivíduos idosos (n=35) que receberam 1Hz de EMTr no CPFDL esquerdo ou direito e foram

avaliados pré e pós-estimulação através da tarefa “n-back task”. Melhoras significativas quanto à precisão da memória de trabalho foram observadas no grupo de jovens após a estimulação do CPFDL direito, mas não foram observadas após a estimulação do esquerdo. Os indivíduos idosos não apresentaram melhora da memória de trabalho em nenhuma das condições de estimulação. Os resultados demonstraram que as mudanças na lateralidade pré-frontal são evidentes com o aumento da idade, sendo que a estimulação esquerda afeta positivamente a precisão da memória de trabalho dos adultos mais jovens, enquanto os adultos mais velhos não são afetados pela estimulação (Shields et al., 2018).

Estudos tem sugerido que a EMTr de baixa frequência aplicada ao córtex parietal pode influenciar a memória de trabalho espacial. Em um estudo recente, com o intuito de obter uma melhor compreensão do efeito da EMTr de baixa frequência na memória de trabalho espacial, recrutou 20 indivíduos saudáveis que foram distribuídos em dois grupos, um controle e o outro recebeu 1Hz de EMTr. Os sujeitos realizaram uma tarefa de memória de trabalho espacial com duas coordenadas aleatórias, sendo que os resultados indicaram que a EMTr de baixa frequência aplicada sobre o córtex parietal superior pode influenciar a memória de trabalho espacial alterando positivamente o seu desempenho (Ribeiro et al., 2018). Em vista destes dados, pode-se afirmar que de fato a EMTr tem efeitos positivos na memória operacional, apesar de ainda serem necessários estudos sistemáticos mais específicos em relação às particularidades de tarefas de memória de trabalho e de modalidades diferentes de EMTr.

3.2.6.3 Funções executivas e EMT

Em 1984, Stuss e Benson, postularam que o CPF recebe, integra, formula, executa, monitora, modifica e julga todas as atividades do sistema nervoso (Stuus e Benson, 1984). Assim, pacientes com distúrbios que atingem as regiões frontais (como a depressão, por exemplo) falham na realização de uma determinada tarefa muito mais por um problema de abordagem do que por falta de conhecimento, de incapacidades perceptivas ou de linguagem (Lezak et al., 1995).

Mais especificamente, o CPFDL é considerado uma área de convergência multimodal, estando interconectada com outras áreas de associação cortical e sendo responsável por processos cognitivos que integram o funcionamento executivo e envolvem o estabelecimento de metas, planejamento, solução de problemas, fluência, categorização, memória operacional (de trabalho), monitoração da aprendizagem e atenção,

flexibilidade cognitiva, capacidade de abstração, auto-regulação, julgamento, foco e sustentação da atenção e tomada de decisões (Lezak et al., 2012).

Portanto há um modelo de interação dinâmica entre cada componente das funções executivas e Barkley (2001) sugere que o controle inibitório sobre respostas prepotentes (inibição de respostas prepotentes, interrupção de respostas em curso e/ou controle de interferências) contribui para a atuação eficaz das habilidades executivas relacionadas à memória operacional, fala internalizada, auto-regulação e reconstituição, sendo que estes processos permitem a execução motora fluente e eficaz, que é caracterizada por comportamentos dirigidos a metas, de maneira persistente, acompanhado da inibição de comportamentos irrelevantes (Barkley, 2001).

Lezak e colaboradores (2005) sugeriram que as funções executivas englobam um processo composto por etapas sucessivas e interdependentes incluindo a volição (comportamento intencional), o planejamento (elementos necessários para se atingir um objetivo), ação proposital (intenção e plano para o comportamento) e o desempenho efetivo (eficácia do desempenho) (Lezak et al., 2005).

Outra abordagem de classificação das funções executivas as diferencia entre funções 'quentes' e 'frias', sendo que às quentes estariam relacionadas ao CPF orbitofrontal envolvendo os processos motivacionais e emocionais, tomada de decisão, cognição social e teoria da mente, enquanto as frias estariam relacionadas ao CPFDL e a um conjunto de processos predominantemente cognitivos como a categorização, a flexibilidade cognitiva e a fluência verbal (Fonseca et al., 2012).

Em um modelo integrado proposto por Diamond (2013) que revisa os conceitos envolvidos na compreensão das funções executivas, foram destacados três conceitos fundamentais, sendo eles: controle inibitório, memória operacional e a flexibilidade cognitiva. Estes conceitos se correlacionam e habilitam as funções executivas superiores integrando as habilidades de planejamento, resolução de problemas, tomada de decisão e raciocínio lógico (Diamond, 2013).

O controle inibitório está relacionado à capacidade de inibir uma resposta predominante, controlar um comportamento inadequado ao contexto e inibir pensamentos ou emoções, englobando a atenção seletiva, a inibição cognitiva e o autocontrole, regulando a impulsividade e possibilitando a mudança de escolhas a fim de adaptá-las as demandas do ambiente, ou seja, envolve a capacidade de filtrar ações e pensamentos, controlar impulsos e resistir às tentações, distrações e hábitos, bem como a capacidade de pensar e medir consequências antes de agir (Diamond, 2013).

A flexibilidade cognitiva é a função que permite a alternância entre uma resposta e outra, isto é, permite a adaptação frente à mudança entre duas ou mais exigências ou demandas do ambiente, mesmo que envolvam

atividades diferentes. Portanto, promove a flexibilização através da inibição de algumas respostas (controle inibitório) e a ativação de outras (memória operacional) frente às demandas vigentes (Diamond, 2013). É uma habilidade que envolve a capacidade analítica e de inibição de respostas automáticas para a aquisição de novas regras, permitindo a adaptação às novas exigências presentes no contexto (Rubiales et al., 2003).

No teste Trilhas parte B, utilizado para a avaliação e estudo das funções executivas, especificamente quanto à flexibilidade cognitiva frente à alternância e manutenção mental de duas sequências, pacientes que apresentavam lesões frontais (principalmente as de natureza dorsolaterais) comparados a um grupo sem nenhuma lesão, demoraram mais tempo na execução da tarefa e apresentaram maior número de erros (Stuss et al., 2001).

A aplicação de cinco sessões de EMTr de alta frequência (20Hz) sobre a porção anterior do giro frontal médio esquerdo de pacientes com depressão refratária, foi associada a um melhor desempenho no teste de Trilhas parte B, quando comparados à estimulação placebo. Apenas cinco sessões não foram suficientes para uma resposta antidepressiva, no entanto, este estudo sugeriu efeitos benéficos da EMTr no processamento executivo (flexibilidade cognitiva) e memória de trabalho, independente de sua possível influência no funcionamento cognitivo geral e na depressão (Moser et al. 2002).

A capacidade de tomar decisões é uma função executiva superior que envolve o controle inibitório, a memória operacional e a flexibilidade cognitiva. É um processo que depende de análise e planejamento, medida de consequências, e que compreende uma escolha perante possibilidades entre alternativas variadas e em condições que levam a dúvidas ou que abarcam algum risco. Um padrão de escolhas desvantajosas que levam a ganhos imediatos e perdas expressivas em longo prazo tem sido associado à impulsividade e a falta de planejamento, o que evidencia déficits ao planejar ações mediante consequências de curto, médio ou longo prazo (Bechara et al., 1994). As regiões pré-frontais contribuem tanto para a memória de trabalho visual como também nos processos afetivos e de tomada de decisão (Eisenegger et al., 2008).

Em um estudo que investigou o efeito de apenas uma sessão de EMTr de alta frequência (10Hz) sobre o CPFDL esquerdo de pacientes com lesão cerebrovascular e disfunção executiva leve, diferentemente do observado em estudos prévios que estimularam o córtex motor esquerdo, foi observada melhora no desempenho no teste de Stroop, principalmente em relação à 3ª tarefa, a qual envolve interferência proativa e habilidades para inibir respostas habituais, ou seja, o controle inibitório (Rektorova et al., 2005).

Dez anos depois, um estudo randomizado e controlado por placebo que avaliou a eficácia clínica e cognitiva da EMTr de alta frequência sobre o CPFDL esquerdo, em 15 pacientes com transtorno depressivo maior

resistentes a medicamentos, após 4 semanas de estimulação, bem como 3 meses e 6 meses após o final do protocolo de estimulação, observou uma diminuição significativa favorecendo o grupo que recebeu EMTr ativa nos escores das escalas de avaliação da depressão e que duraram 6 meses, como também, uma melhoria transitória também foi observada em relação à 3ª tarefa do teste de Stroop, embora este resultado cognitivo não tenha persistido no tempo como o efeito antidepressivo (Concerto et al., 2015).

No teste de Wisconsin de Classificação de Cartas, um dos mais utilizados para avaliação e estudo das funções frontais e respectivo funcionamento executivo, pacientes que apresentam lesões ou prejuízos nas regiões frontais, particularmente no CPFDL esquerdo ou direito, cometem mais erros perseverativos ou obtêm menor número de categorias completadas quando comparados a indivíduos saudáveis ou sem lesões frontais. A falta de inibição da resposta, que se torna perseverativa, demonstra que há uma dificuldade em adaptar as escolhas (tomada de decisão) às contingências, havendo prejuízo na flexibilidade mental e no controle inibitório, o que impede que tais pacientes utilizem pistas fornecidas pelo ambiente, reduzindo o aprendizado incidental (Stuss et al., 2000).

Trinta e dois jovens deprimidos com depressão unipolar resistente ao tratamento participaram de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que investigou o efeito da EMTr de alta frequência (15 Hz) no funcionamento executivo através do teste de Wisconsin de Classificação de Cartas. Os resultados também foram comparados a um grupo controle com 28 sujeitos saudáveis demograficamente compatíveis. Foram observados um maior número de erros perseverativos e um menor número de respostas corretas em relação aos indivíduos com depressão unipolar resistente ao tratamento na linha de base. Após o emprego da EMTr ativa, melhorias foram constatadas tanto em relação à quantidade de erros perseverativos como em relação às respostas incorretas (Zheng et al., 2015).

Em outro estudo que avaliou os efeitos clínicos e cognitivos de um curso de EMTr de alta frequência, duas vezes ao dia, direcionados ao CPFDL esquerdo, durante duas semanas, em 24 pacientes em episódio depressivo maior resistente ao tratamento, sendo os domínios neurocognitivos de tomada de decisão e controle de impulsos investigados através do “Iowa Gambling Task”, da 3ª tarefa do teste de Stroop e de outros instrumentos neuropsicológicos relacionados. Foi observada melhora clínica em relação aos índices de depressão e ansiedade, mas nenhuma das variáveis de decisão ou de controle de impulso mudou significativamente. Além disso, não houve correlação entre alterações nos sintomas psicopatológicos e na neurocognição, havendo uma dissociação entre o benefício sintomático e o desempenho em testes de tomada de decisão e controle de impulsos (Tovar-Perdomo et al., 2017).

Os resultados de estudos com EMTr sobre as funções executivas, em especial ao controle inibitório e a tomada de decisão, ainda são controversos e pouco consistentes, sendo indicada a realização de estudos metodologicamente melhor desenhados e que deem ênfase ao funcionamento executivo, dada a devida importância a esta função tão nobre e essencial ao comportamento humano.

3.2.6.4 Linguagem - fluência verbal e EMT

Os processos cognitivos que integram o funcionamento executivo incluem a capacidade de fluência, ou seja, de emitir comportamentos verbais ou não verbais em sequência, obedecendo a regras pré-estabelecidas explícitas ou implícitas. A fluência verbal possui um componente de natureza fonológica ou semântica que pode ser influenciado por outros processos cognitivos, como a inteligência geral, vocabulário, atenção, memória operacional e controle inibitório (Malloy-Dinis et al., 2008a).

A redução da fluência verbal espontânea, como um falar mais ou menos lacônico, pode ser observada em lesões frontais dorsolaterais e mediais e a redução da fluência verbal induzida por tarefas associativas, pode ser observada nas lesões frontais, mesmo na ausência de uma redução do volume verbal expressivo espontâneo. Frequentemente utilizadas na avaliação da linguagem expressiva, a fluência verbal literal (fonêmica) é mensurada quando o sujeito é impelido a dizer o maior número de palavras possíveis que iniciem com uma determinada letra em um curto e limitado período de tempo e a fluência verbal categorial (semântica) é aferida quando o sujeito é impelido a dizer o maior número de palavras possíveis que façam parte de uma determinada categoria, como nome de animais ou frutas, em um curto e limitado período de tempo. A fluência verbal categorial que envolve a memória semântica apresenta alterações nas lesões focais, sendo que as lesões frontais esquerdas provocam déficits mais acentuados do que as lesões à direita (Gil, 2002).

A depressão vascular é um subtipo de depressão tardia, associada à doença cerebrovascular e que apresenta resistência aos tratamentos antidepressivos. Um estudo que aplicou a EMTr sobre o CPFDL esquerdo em 11 pacientes com depressão vascular resistente e de início tardio, por duas semanas, examinou a eficácia antidepressiva e os efeitos cognitivos da EMTr nesta pequena e específica amostra. As aplicações de EMTr para obter um índice de atrofia pré-frontal foram realizadas tanto no córtex motor quanto no córtex pré-frontal. Cinco dos 11 pacientes resistentes com depressão vascular foram respondedores e demonstraram uma melhora clinicamente significativa

nos escores de depressão, e tal resposta antidepressiva se correlacionou com o grau relativo de atrofia pré-frontal. Após as duas semanas, a fluência verbal e a memória visuoespacial melhoraram (Faber et al., 2004).

Em uma investigação comparativa entre a EMTr de alta frequência aplicada no CPFDL esquerdo e a EMTr de baixa frequência aplicada no CPFDL direito no tratamento da depressão maior, reuniu 27 pacientes que foram randomizados em dois grupos com modalidades diferentes de EMTr, por 3 semanas com uma possível extensão de 1 semana (15 a 20 sessões). Houveram melhorias significativas progressivas observadas desde a linha de base até o ponto final, independentemente do grupo e em todas as medidas de resultados clínicos. Além disso, não houve deterioração em nenhuma das medidas utilizadas para avaliar a mudança cognitiva, e melhorias significativas foram observadas em medidas de memória verbal imediata e fluência verbal (Fitzgerald et al., 2009b).

Um recente estudo controlado (Smirni et al., 2017), realizado com 44 sujeitos destros saudáveis, investigou os efeitos da EMTr inibitória sobre o CPFDL esquerdo e direito e utilizou duas tarefas de fluência verbal fonêmica (FAS ou FPL). Foram administradas aplicações de EMTr ou placebo sobre o CPFDL esquerdo ou direito em duas sessões de testagem separadas, com um intervalo de 24 horas, seguido das duas tarefas de fluência verbal fonêmica. Para avaliar os possíveis efeitos de aprendizagem pela prática, outros 22 sujeitos destros saudáveis foram testados apenas na tarefa de fluência verbal fonêmica em duas sessões sem estimulação. A EMTr inibitória sobre o CPFDL esquerdo piorou significativamente o desempenho de fluência verbal fonêmica quando comparado ao placebo. Em contrapartida, a EMTr inibitória sobre o CPFDL direito melhorou significativamente o desempenho de fluência fonêmica quando comparado ao placebo. Estes resultados não foram considerados efeitos de aprendizagem pela prática. Os autores especularam que a EMTr sobre o CPFDL direito pode induzir alterações neurais plásticas no CPFDL esquerdo, suprimindo interações inibitórias inter-hemisféricas. Isso resultou em uma excitabilidade aumentada (desinibição) do contralateral não estimulado CPFDL esquerdo, conseqüentemente, aumentando o desempenho da fluência fonêmica. Por outro lado, a aplicação da EMTr sobre o CPFDL esquerdo pode induzir uma lesão virtual temporária, com efeitos semelhantes aos relatados em pacientes com lesões frontais à esquerda (Smirni et al., 2017).

Este estudo da credibilidade para a EMTr inibitória sobre o CPFDL direito induzir efeitos positivos e de melhora na capacidade de fluência verbal fonêmica. No entanto, o mesmo deveria ser replicado e testado em uma condição psiquiátrica, como na depressão, a fim de verificar se apresenta o mesmo efeito cognitivo.

3.2.6.5 Memória e EMT

A memória pode ser descrita como um dom da natureza, a habilidade do organismo vivo para reter e para utilizar a informação adquirida. O termo está intimamente relacionado à 'conhecimento', o que envolve a aquisição e a retenção da informação verbal ou visual (Corrêa, 2008).

Em uma análise post hoc que averiguou os resultados cognitivos de 4 ensaios clínicos de EMTr aplicados à depressivos resistentes ao tratamento farmacológico e que correlacionou a relação entre mudanças cognitivas iniciais e eventual melhora da depressão. Foram constatadas melhorias iniciais no desempenho em memória visuoespacial imediata (função executiva) que foram significativamente relacionadas à eventual redução da gravidade da depressão, sendo a melhora visuoespacial considerada um preditor significativo de grau de eventual melhora em um modelo de regressão quase significativo (Hoy et al., 2011).

O Intitut de Produits et de Synthese et d'Extration Naturelle - IPSEN (1988) categorizou o funcionamento da memória baseado nas várias teorias e estudos sobre a memória vigentes na época. Nesta sistematização alguns pontos relevantes podem ser destacados.

A memória de curto prazo, também envolvida na memorização imediata, é limitada em tamanho e duração. Pode ser definida como a faculdade de guardar uma informação na memória, durante um espaço de tempo muito curto e de poder recuperá-la durante este intervalo. A informação passa por repetições sucessivas antes de sofrer uma codificação, acústica ou visual, quando pode ser transferida para a memória de longo prazo. Toda distração ou interferência que interrompa a repetição pode levar ao 'esquecimento'. A memória imediata está submetida ao efeito de primazia e recência, isto é, durante a memorização imediata de uma lista de palavras ou números, há uma lembrança dos dois ou três primeiros itens da lista (primazia) e, sobretudo dos últimos (recência) (Signoret, 1988).

A memória de longo prazo ou tardia refere-se a todas as lembranças que dependem da memória imediata e se constitui após a passagem de alguns minutos, indo até o período de muitos anos. Pode-se dividi-la em memória recente e memória antiga. Sua organização estrutural se faz linearmente, segundo um desdobramento temporal em três grandes processos: memorização (colocar na memória), conservação ou estocagem (guardar na memória) e rememoração, resgate, restituição ou repescagem (recuperar da memória) (Signoret, 1988).

Nos processos de consolidação da memorização, os traços mnésticos, inicialmente frágeis e transitórios, são transformados em traços menos vulneráveis, duráveis ou permanentes, já que as informações podem

ser lembradas mesmo após um longo prazo. Entretanto, as lembranças recentes são mais vulneráveis, pois não passam por um processo de reconstrução como as lembranças mais antigas. A rememoração ou recordação corresponde ao estágio de resgate da lembrança, e é uma fase muito elaborada. No processo de rememoração, os traços mnésticos são procurados ativamente, seja consciente ou inconscientemente, baseados em critérios de seleção e apoiados em necessidades, circunstâncias e informações externas. Só após isso é que as lembranças são ativadas. O resgate de lembranças pode ser feito por intermédio de dois mecanismos principais: o reconhecimento e a evocação. No reconhecimento, percebe-se uma informação presente entre outras diferentes e que foi anteriormente memorizada. Na evocação, que envolve questões de resposta abertas e curtas, a pessoa busca uma lembrança para em seguida evocá-la (Signoret, 1988).

Tulving (1995) para melhor diferenciar a estrutura e os processos da memória utilizou dois termos: memória declarativa e memória não-declarativa. A memória declarativa é o tipo de memória caracterizada pela habilidade do indivíduo em recontar os detalhes de eventos passados, incluindo tempo, lugar e circunstâncias. A memória não-declarativa é a habilidade para relatar algum ato ou comportamento aprendido por intermédio de certo tempo de esforço, como, por exemplo, dirigir (Tulving, 1995).

Também em 1995, Squire e Knowlton, subdividiram a o termo memória declarativa em memória semântica e episódica. A memória semântica é representativa da nossa cultura geral e se refere ao conhecimento adquirido relacionado à memorização de fatos e ou conceitos abstratos. A memória episódica refere-se à memória autobiográfica para eventos, sendo uma catalisadora para a aquisição de conhecimento geral (memória semântica) pela sua capacidade de codificação e estocagem de informações (Squire e Knowlton, 1995).

A memória declarativa, tanto para fatos como para eventos, se mostra associada às estruturas mediais do lobo temporal e do diencefalo. As estruturas mediais do lobo temporal incluem o hipocampo, o córtex torrinal e perirrinal e o córtex para-hipocámpal. Parece haver uma diferença anatômica no processamento das subdivisões da memória declarativa: a memória episódica (para eventos) e a memória semântica (para fatos). Ambas dependem de estruturas mediais do lobo temporal, como também mantém conexões com os lobos frontais (Squire e Knowlton, 1995).

Muito do que já se pesquisou sobre plasticidade sináptica envolve o hipocampo, estrutura responsável pela formação de certos tipos de memória. O mecanismo mais comum de plasticidade sináptica foi descrito inicialmente no hipocampo e é chamado LTP ("long term potentiation"). É cada vez mais evidente que a LTP de transmissões excitatórias pode ocorrer amplamente por todo o sistema nervoso central, sugerindo que mecanismos similares ao LTP

devem estar envolvidos na formação de representações e armazenamento de informação para outras funções cognitivas além da memória (Lappin e Ebmeier, 2002). Um estudo em ratos forneceu evidências de que a EMTr induz alterações sinápticas que duram por semanas após o término da estimulação (Levkovitz et al., 2001). A EMTr tem sido demonstrada como indutora de efeitos de longa duração em vários processos cognitivos, incluindo desempenho motor e memória (Lappin e Ebmeier, 2002).

Em um estudo realizado com 16 homens saudáveis e destros que verificou se a EMTr pode interromper ou facilitar a atividade cortical e que investigou as consequências da EMTr aplicada em diferentes áreas corticais, durante várias tarefas de memória, medindo memória verbal imediata, de trabalho e episódica. As condições de EMTr avaliadas foram: sem estimulação, alta frequência sobre o CPFDL direito e esquerdo, sobre o cerebelo direito e parâmetros de baixa frequência sobre o CPFDL esquerdo. Os testes utilizados foram os subtestes da WAIS-III, Dígitos em ordem direta e inversa e o Sequencia de Números e Letras, que foram usados para avaliar a memória verbal imediata e operacional. A memória lógica foi mensurada pelo teste comportamental de memória de Rivermead, que também foi usado para avaliar a codificação da memória episódica. Foram observadas pontuações significativamente menores no desempenho, na tarefa de memória episódica sobre os parâmetros de alta frequência de EMTr aplicados sobre CPFDL esquerdo. Não foram encontradas diferenças significativas nas outras tarefas de subtipo de memória analisadas durante as diferentes condições de EMTr (Rami et al., 2003).

Para testar a hipótese de que a lateralização do CPF é importante na decodificação dos processos mnêmicos verbais e não verbais, a EMTr foi utilizada para provocar lesão virtual no CPF direito ou esquerdo, durante a memorização de itens verbais e não verbais. A tarefa, realizada em voluntários saudáveis, consistia na memorização de palavras ou figuras abstratas. Os autores constataram supressão da codificação de informações verbais quando houve aplicação de EMTr sobre o CPF esquerdo, enquanto a EMT na área contralateral provocou interrupção da codificação da informação não verbal. Este estudo foi uma contribuição importante na compreensão da lateralização funcional do CPF para a codificação de informações verbais e não verbais (Flöel et al., 2004).

A interferência transitória produzida pela EMTr, avalia diretamente as relações causais entre o desempenho e as regiões estimuladas. Outro estudo que contou com uma amostra formada por 66 sujeitos, sendo um grupo de jovens < 45 anos (29,3 anos) e um grupo de sujeitos mais velhos > 50 anos (61,5 anos) e comparou o efeito da EMTr sobre o CPFDL esquerdo ou direito, durante uma tarefa de memória de reconhecimento visuoespacial, nos dois grupos da amostra. Demonstrou que o aumento da idade está relacionado há

uma alteração na assimetria funcional tipicamente observada em tarefas de memória em voluntários jovens. Assim, o estudo confirmou que a EMTr é uma ferramenta importante na investigação de modificações associadas à idade, envolvendo regiões cerebrais relacionadas à memória de longo prazo (Rossi et al., 2004).

Essas descobertas evidenciam o importante papel do CPFDL esquerdo nos processos da memória, em especial a verbal, o que se confirmou em outro estudo sucessivo, randomizado, controlado e que também avaliou a memória verbal e verificou melhora significativa favorecendo o grupo que recebeu EMTr ativa quando comparado com o grupo que recebeu EMTr placebo, melhora esta, parcialmente independente da eficácia antidepressiva da EMTr (Hausmann et al., 2004).

Em relação ao aspecto semântico da memória, a EMTr se mostrou eficiente na redução de falsas memórias. Utilizando EMTr de baixa frequência, na região do lobo temporal anterior esquerdo, um estudo demonstrou que a inibição de tal região pode proporcionar redução de 36% na emissão de respostas do tipo falsa memória (Gallate et al., 2009). Também utilizando EMTr de baixa frequência para inibir temporariamente o processamento neural do lobo temporal anterior esquerdo ou direito, outro estudo avaliou a capacidade de memória semântica durante uma tarefa de julgamento de associação semântica para estímulos verbais e pictóricos. A eficiência do processamento semântico foi reduzida igualmente conforme a aplicação da EMTr no polo temporal esquerdo e direito, em comparação com a aplicação feita no polo occipital, utilizado como uma região controle. Os resultados do estudo confirmam que ambos os polos temporais formam um substrato neuroanatômico essencial dentro da rede neural e que suporta o conhecimento conceitual verbal e não verbal (Pobric et al., 2010).

Estudos de neuroimagem em lesões corticais documentaram o envolvimento dos lobos frontais na memória de reconhecimento e as contribuições pré-frontais também são presentes na memória verbal e não verbal, mas para os processos de lembrança e familiaridade, apenas um estudo com EMTr em sujeitos saudáveis investigou o papel do CPFDL na codificação e recuperação através de lembretes não verbais (estímulos visuais breves) e verbais (uma nota verbal curta que designa algo a ser lembrado, especialmente algo a ser feito no futuro). Foi constatado que a EMTr aplicada no CPFDL esquerdo e direito, resultou em efeitos de lateralidade específicos com uma interrupção do reconhecimento de lembretes verbais e não verbais. Os resultados sugerem que o CPFDL possui um grau de especialização funcional e desempenha um papel importante na codificação de lembretes verbais e não verbais (Turriziani et al., 2010).

A EMTr vem sendo utilizada na compreensão dos diferentes circuitos subjacentes à memória, na avaliação da capacidade do córtex em

formar memórias em resposta a protocolos de treinamento e também no uso como ferramenta de reabilitação de pacientes que apresentem prejuízo nas funções mnêmicas (Boggio et al., 2005; Flöel et al., 2007).

Entretanto, a limitada profundidade de penetração cortical (2-3 cm) do estímulo, inerente à principal técnica utilizada, ainda não atinge áreas cerebrais importantes, mais profundas, ligadas aos processos mnêmicos, como o hipocampo, a amígdala e os corpos mamilares. Todavia, os processos da memória também podem ser atribuídos a outras estruturas corticais e subcorticais, neste caso, ao alcance do campo induzido pela EMTr (Sparing e Mottaghy, 2008), o que abre outros horizontes de pesquisa.

Funções de aprendizagem e memória são cruciais para a interação de um indivíduo com o meio ambiente, envolvem a distribuição e a interrelação de redes cerebrais de grande porte. Os recentes avanços em tecnologias para explorar correlatos neurobiológicos de paradigmas neuropsicológicos, têm aumentado o conhecimento sobre a aprendizagem humana e a memória (Brem et al., 2013). Analisar e definir os processos de memória e aprendizagem a partir de uma perspectiva neuropsicológica e proporcionar condições para se averiguar como a estimulação não invasiva do cérebro pode desempenhar um papel importante na investigação das funções da memória, uma vez que pode ser utilizada para identificar as relações de causa e efeito e as propriedades dos processos neuronais e seus passos cognitivos subjacentes, parece ser uma diretriz em pesquisa (Brem et al., 2013). Na medicina clínica, a EMTr pode ser usada como uma ferramenta de diagnóstico para entender os déficits de memória e aprendizagem em populações variadas de pacientes. Além disso, a estimulação cerebral não invasiva também está sendo aplicada para melhorar as funções cognitivas, oferecendo possibilidades terapêuticas em Neurologia e Psiquiatria (Brem et al., 2013).

Novas modalidades e tecnologias de EMTr estão em pesquisa ou em desenvolvimento. A EMTr ‘profunda’, que é realizada por meio da utilização de uma bobina em forma de ‘H’ e que foi projetada em um capacete (figura 8), esta sendo estudada como uma técnica possivelmente capaz de atingir estruturas corticais e outras regiões mais profundas do córtex, sendo mais uma opção em neuromodulação não invasiva a ser investigada sistematicamente, principalmente em relação a sua segurança cognitiva e possível eficácia terapêutica em condições neuropsiquiátricas, como os transtornos depressivos do humor, onde se sabe que a EMTr tradicional, ‘superficial’, é eficaz.

3.2.7 EMT ‘profunda’ na depressão uni e bipolar

Os métodos convencionais de EMTr são ditos ‘superficiais’ e não são capazes de ativar regiões cerebrais profundas de forma efetiva, pois o campo elétrico induzido diminui rapidamente de acordo com a profundidade da estrutura alvo a ser atingida (Huang et al., 2009; George e Aston-Jones, 2010). A estimulação direta de regiões mais profundas do cérebro só é atingível através da indução de uma grande intensidade de estímulo, propagada em regiões mais superficiais do córtex, o que pode causar convulsões e/ou outros efeitos adversos (Stokic et al., 1997; Terao et al., 2000; Nadeem et al., 2000). A EMTr convencional atinge o CPFDL em regiões cerebrais primariamente relacionadas com funções cognitivas e/ou executivas e não necessariamente com a regulação afetiva (Fitzgerald, 2009). A EMTr superficial tem pouco, senão nenhum efeito em áreas mais profundas do cérebro. Dessa forma, a estimulação direta de regiões cerebrais mais profundas, como, por exemplo, a via mesolímbica dopaminérgica (composta pelo núcleo accumbens e pela área tegumentar ventral), poderia ser uma estratégia mais eficaz para o tratamento da depressão, porém, com a EMTr padrão não é viável atingir diretamente essas regiões mais profundas (Levkovitz et al., 2009).

Para tanto, uma série de novas bobinas chamadas bobinas ‘H’ foram desenhadas a fim de promover a estimulação de áreas mais profundas do cérebro, evitando induzir campos magnéticos insuportáveis corticalmente e expandindo a viabilidade e o potencial desta nova técnica para a investigação e para o tratamento de vários distúrbios neuropsiquiátricos (Roth et al., 2007). Estas bobinas foram desenvolvidas em colaboração com o “National Institute of Health” (NIH) nos USA e foram testadas em um primeiro estudo interno de segurança no NIH, em 2003, pelo Dr. Abraham Zangen e sua equipe. A parte ativa da bobina, que entra em contato com a cabeça do paciente, tem o formato da metade de um ‘bagel’ (um ‘capacete’), com 14 tiras de 7-12 centímetros de comprimento (Levkovitz et al., 2007).

As bobinas em ‘H’, tecnologia israelense, não são nomeadas com esta letra pelo seu formato de H, como no caso da bobina em formato de “8” usada na EMTr superficial. ‘H’ é a primeira letra da palavra hebraica relacionada à “esperança” - misericórdia divina. Por isto que foi batizada desta maneira, ‘H’ de “Hesed”, uma das 10 palavras sagradas - “Sephirot” (figura 9) que compõem o “Kabbalah” Hebraico, que corresponderiam aos 10 mandamentos (Laitman, 2009).

Fonte: Wikimedia Commons

Figura 9 - Origem da 'escolha do nome de batismo' da bobina 'H'

Nesta fundamentação religiosa foi inspirado o desenvolvimento de uma série de bobinas em 'H', como um possível meio de 'esperança' para o tratamento de depressões resistentes e de outras enfermidades neuropsiquiátricas.

Por exemplo, uma destas bobinas, a 'H1', em particular, foi desenvolvida para a ativação efetiva da estrutura neuronal cortical e subcortical das regiões pré-frontal e cingular, com preferência ao hemisfério esquerdo. Desta forma, foi projetada para estimular os percursos neuronais ligados ao controle da motivação e ao mecanismo de recompensa e prazer, na área do córtex pré-frontal e das fibras que ligam o córtex do cíngulo com o núcleo accumbens e a área tegmental ventral (Deng et al., 2013 e 2014).

O formato da bobina também interfere na maneira como a corrente é liberada. Bobinas de EMTr com formato em '8' liberam correntes mais delimitadas que as circulares. Bobinas em duplo cone e as em formato de 'H' (Deep TMS System - Brainsway™) podem, por sua vez, estimular regiões cerebrais mais profundas (Roth et al., 2002; Lefaucheur, 2009). As bobinas de EMTr com maior diâmetro apresentam menor decaimento do campo elétrico em profundidade, mas são menos focais. Bobinas em forma de H, por sua vez, foram desenvolvidas para produzir uma estimulação efetiva de regiões neuronais mais profundas, através da indução de um somatório espacial de campos elétricos e da redução da atenuação dos campos elétricos em função da distância, porém, com redução da focalidade (Huang et al., 2009; Roth et al., 2007).

Estudos iniciais demonstraram a segurança destas bobinas em forma de 'H', em indivíduos saudáveis, sendo que foram consideradas bem toleradas e não produziram efeitos adversos significativos (Levkovitz et al., 2007). Em relação à cognição, alguns estudos com utilização da EMTr através da bobina 'H1' (EMTr-H1) para o tratamento da depressão, demonstraram alguma evidencia de melhora em domínios cognitivos. Entre eles, um estudo conduzido no "Shalvata Mental Health Center" investigou a aplicação da EMTr-H1 sobre o CPF de pacientes com depressão e os possíveis efeitos antidepressivos e cognitivos da técnica, evidenciando tanto a melhora depressiva quanto cognitiva no quadro. Sessenta e cinco pacientes, sem medicação, refratários e resistentes a medicamentos (não haviam respondido a pelo menos dois antidepressivos) receberam 20 sessões de EMTr-H1 a 20Hz, sobre o CPF esquerdo. Os resultados revelaram uma diminuição significativa dos sintomas depressivos e uma melhora no desempenho cognitivo mensurado através da CAMTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) após o término da 4ª e última semana de tratamento (Levkovitz et al., 2009).

Outro estudo, avaliou o efeito da EMTr-H1 como uma forma terapêutica complementar ao tratamento com antidepressivos, em pacientes com depressão maior e utilizou um procedimento para avaliar a cognição emocional durante a estimulação. Lembrando que a cognição emocional de um indivíduo depressivo já está normalmente negativa, o que pode influenciar os processos atencionais. Foram incluídos no estudo 57 pacientes que receberam sessões diárias de 20Hz de EMTr-H1 durante 4 semanas e mais um período curto de manutenção, sendo que os pacientes foram divididos em dois grupos, um recebendo uma reativação cognitiva-emocional positiva e o outro uma reativação cognitiva-emocional negativa, concomitante à estimulação. Os resultados indicaram que a EMTr-H1 é segura e é capaz de promover o aumento do efeito do tratamento com antidepressivos, no entanto, a reativação cognitiva-emocional negativa pode interromper o efeito terapêutico da EMTr-H1. Sendo assim, a EMTr-H1 demonstra ser segura e apresenta potencial

terapêutico no tratamento da depressão maior, porém, ainda precisa ser avaliada em ensaios clínicos adicionais controlados (Isserles et al., 2011).

Em um estudo piloto que avaliou a segurança e viabilidade da EMTr-H1 como tratamento adjuvante para DB, foram investigados 19 pacientes diagnosticados com DB e em tratamento psicofarmacológico. Eles receberam a EMTr-H1 no CPF a 20 Hz, todos os dias da semana por quatro semanas consecutivas. A medida de resultado primária foi à mudança da linha de base na escala de avaliação da depressão de Hamilton - 24 itens (HDRS-24), uma semana após a última sessão de tratamento. Foi observada uma diminuição média significativa de 12,9 pontos na escala que aferiu a depressão. A taxa de resposta foi de 63,2% e a taxa de remissão foi de 52,6%. O tratamento foi bem tolerado em relação a efeitos adversos como dor de cabeça e desconforto geral, e não houve mudanças significativas no funcionamento cognitivo ou ciclagens de humor, sendo que um paciente apresentou uma pequena crise generalizada induzida, mas sem complicações. Sendo assim, foi constatado que a EMTr-H1 utilizada como tratamento adicional para indivíduos com DB, indicou melhora nos sintomas depressivos e não gerou efeitos deletérios à cognição, demonstrando ser um método aparentemente seguro. Entretanto, estudos controlados por placebo para determinar com mais certeza a eficácia e a segurança clínica e cognitiva da EMTr-H1 para a DB são necessários (Harel et al., 2011).

Além dos dois estudos citados anteriormente (Isserles et al., 2011; Harel et al., 2011), entre os anos de 2010 e 2012, outros estudos, em geral também abertos e com amostras pequenas em sua grande maioria, também continuaram a avaliar a segurança da técnica e a possível eficácia do método na depressão unipolar e sua viabilidade em longo prazo como tratamento de continuação e manutenção; sendo que, duas revisões sistemáticas foram publicadas posteriormente, considerando os estudos existentes.

A 1ª revisão realizou uma análise comparativa sobre a eficácia e tolerabilidade entre ECT, EMTr 'superficial' e EMTr-H1 'profunda', em pacientes com depressão maior. Os resultados indicaram que após 20 sessões de EMTr ou EMTr-H1 e 12 sessões de ECT, o ECT foi mais eficaz do que a EMTr-H1 e a EMTr. Porém, depois de 02 semanas do tratamento, a EMTr-H1 pareceu ser mais eficaz do que a ECT (Minichino et al., 2012).

A 2ª revisão analisou a utilização da EMTr com bobinas 'H' como opção de tratamento para transtornos psiquiátricos, sendo evidenciado que as bobinas são capazes de modular a excitabilidade cortical até uma profundidade máxima de 6 cm, modulando a atividade do córtex cerebral e também a atividade de circuitos neurais mais profundos, apresentando evidências de eficácia no tratamento da desordem depressiva maior resistente à drogas. Além disso, estas bobinas estão sendo testadas para o tratamento de uma ampla gama de condições psiquiátricas (depressão, autismo, depressão

bipolar, alucinações auditivas e nos sintomas negativos da esquizofrenia), investigando os resultados apresentados até o momento sobre o uso desta técnica de EMTr 'profunda', seus efeitos colaterais e seus efeitos sobre as funções cognitivas (Bersani et al., 2013).

Entretanto, em seguida à publicação desta revisão, um outro estudo avaliou a capacidade de estimulação destas bobinas 'H' para a EMT 'profunda' em modelo de cabeça humana esférica, utilizando o método dos elementos finitos a fim de quantificar a condição de focalização (precisão da localização estimulada) do campo elétrico gerado e a profundidade de penetração do estímulo. Os resultados demonstraram que às bobinas H, não chegam a penetrar até $\pm 6,0$ cm como exposto, e sim, até $\pm 4,5$ cm. Sendo assim, pode-se considerar que as bobinas H, apresentam a mesma capacidade de penetração ($\pm 4,5$ cm) que outro formato de bobina, a de duplo-cone (Deng et al., 2013).

A EMTr 'profunda' através de bobinas 'H' está atualmente sendo avaliada como uma possibilidade de tratamento para vários distúrbios neuropsiquiátricos e foi demonstrada como um procedimento seguro e eficaz, especialmente para a depressão maior. Entretanto, um estudo de caso com um paciente com DB, que foi tratado inicialmente com 20 sessões consecutivas de EMTr-H1 e posteriormente em manutenção com uma sessão a cada 02 semanas nos 03 meses seguintes, revelou que os sintomas depressivos e o desempenho cognitivo melhoraram rapidamente, sendo que a resposta clínica foi mantida durante 06 meses após o tratamento. Este resultado sugere que a EMTr-H1 pode ajudar a superar a resistência aos medicamentos na depressão bipolar e a proteger de episódios bipolares subsequentes de qualquer polaridade (Bersani et al., 2013).

Finalmente, um estudo multicêntrico (20 centros de pesquisa nos EUA, Israel, Alemanha e Canadá), controlado por placebo e que foi responsável pela aprovação da técnica de EMTr através de bobina H1 pela FDA, sendo indicada para o tratamento do episódio depressivo maior em pacientes adultos não respondentes, resistentes ou sensíveis aos tratamentos psicofarmacológicos, foi publicado. Este estudo, que avaliou a eficácia e segurança da EMTr-H1 na depressão maior, passou por um comitê de monitoramento de dados e segurança independente e envolveu um protocolo com 20 sessões na fase aguda de tratamento e uma fase de manutenção, 2 x por semana, durante 12 semanas, com 181 pacientes que apresentaram escores basais > 20 na escala de avaliação de depressão de Hamilton - 21 itens (HDRS-21), e que foram distribuídos em dois grupos: $n=89$ pacientes que receberam EMTr-H1 ativa e $n=92$ pacientes que receberam EMTr-H1 placebo. Os resultados apontaram para uma diminuição de 6,39 pontos na HDRS-21 em comparação a apenas 3,28 pontos no grupo placebo. A eficácia foi mantida também, nas 16 semanas seguintes. Houve melhora nos índices de qualidade de vida e também nos testes cognitivos do mini-exame do estado mental,

tempo de reação simples e questionário de memória autobiográfica, sendo demonstrado que o tratamento com EMTr-H1, não leva a efeitos deletérios na cognição, principalmente em relação à memória (Levkovitz et al., 2015).

Outro estudo avaliou o papel de sessões de manutenção com EMTr-H1 a fim de prevenir que pacientes com TB ou transtorno depressivo maior recorrente desenvolvam depressão ou recaídas maníacas, em um período de acompanhamento de 12 meses. Vinte e quatro pacientes resistentes aos medicamentos, em episódio depressivo atual e com diagnósticos de depressão unipolar e bipolar, foram submetidos a uma sessão por dia durante 04 semanas, totalizando 20 sessões. Um grupo de manutenção recebeu sessões adicionais de manutenção semanal, duas vezes por semana. Após o primeiro ciclo de EMTr-H1 observou-se uma redução significativa dos escores na escala de depressão de Hamilton, em todos os participantes. Subsequentemente, as pontuações médias nas escalas de depressão, não se alteraram significativamente ao longo do tempo no grupo de manutenção, enquanto que aumentou significativamente no grupo que não realizou a manutenção, após 06 e 12 meses das 20 sessões do tratamento agudo. Este estudo confirmou evidências anteriores de um efeito terapêutico positivo da EMTr-H1 nos sintomas depressivos e sugere que, após a recuperação de episódios agudos, sessões EMTr-H1 de manutenção podem ser úteis no período de eutimia e por um período de acompanhamento de 12 meses (Rapinesi et al., 2015).

Uma revisão sistemática da literatura sobre os efeitos cognitivos da EMTr através das bobinas 'H' aplicada em grandes transtornos psiquiátricos, evidenciou melhorias cognitivas e clínicas mais consistentes após 20 sessões diárias de EMTr de alta frequência com bobina H1, em estudos com pacientes com depressão maior. Esta revisão conclui que a EMTr-H1 de alta frequência pode melhorar o funcionamento cognitivo e aliviar os sintomas clínicos em curto prazo, particularmente na depressão maior. No entanto, esta conclusão é baseada em dados de uma maioria de estudos não controlados e abertos, com pacientes que receberam antidepressivos ou antipsicóticos simultâneos. Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo são necessários para investigar a magnitude dos resultados cognitivos da EMTr-H1 em curto prazo e para além da fase de estimulação diária (Kedzior et al., 2016).

A EMTr 'profunda' tem utilizado diferentes modelos de bobinas em 'H' para estudar e tratar uma variedade de condições psiquiátricas e neurológicas com alvos, regiões cerebrais, identificáveis. A disponibilidade desta tecnologia está mudando drasticamente a prática da psiquiatria e da neurologia, pois proporciona uma maneira segura e eficaz de tratar até mesmo os pacientes resistentes aos fármacos. No entanto, não existem maiores investigações sobre os diferentes tipos de bobinas 'H' que estão disponíveis e as condições para as quais foram testadas (Tendler et al., 2016).

Em mais uma revisão sobre o assunto, mais especificamente sobre as publicações referentes aos estudos que utilizaram um dos tipos de bobinas 'H', em que foram apresentadas ilustrações comparativas sobre a propagação do campo efetivo que elas geram no cérebro (figura 10). Foi exposto que, a tecnologia tem autorização da FDA para o tratamento da depressão maior unipolar e liberação da comunidade europeia para distúrbios adicionais, incluindo os ensaios multicêntricos que estão explorando sua segurança e eficácia para a depressão bipolar, o transtorno obsessivo compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático, dependência de nicotina, entre outros (Tendler et al., 2016).

FONTE: Tendler et al., 2017

Figura 10 - Diagrama de campo elétrico da bobina H1 sobre o CPF esquerdo. Os mapas de campos coloridos indicam a magnitude absoluta do campo elétrico em cada pixel, em 120% do LM da mão, para 10 cortes coronais a 1 cm de distância. Os pixels vermelhos indicam regiões com uma intensidade de campo acima do limite para ativação neuronal, que é de 100 V/m.

Fora o estudo sobre a eficácia clínica da EMTr-H1 na DB, publicado recentemente por nossa equipe de pesquisa (Tavares et al., 2017), ainda não foi publicado, nenhum estudo prospectivo, controlado e randomizado sobre a segurança cognitiva e os possíveis efeitos imediatos e tardios na cognição através da EMTr-H1 para o tratamento de episódios de depressão bipolar.

Portanto, aproveitando esta amostra de pacientes com DB (Tavares et al., 2017), desenvolvemos um estudo exploratório sobre cognição onde foi avaliada a segurança cognitiva e possível eficácia clínica-cognitiva através do uso da bobina H1 para o tratamento de episódios de DB. Esta bobina foi construída para estimular o eixo antero-posterior do cérebro, incluindo o cíngulo anterior subgenual, braço anterior da cápsula interna, striatum ventral dorsal, núcleo accumbens, córtex órbito-frontal, córtex frontal medial e pólo frontal (Zangen et al., 2005), e se realmente ela tem potencial para atingir e estimular estas regiões, se faz necessário um estudo de segurança com ênfase no perfil cognitivo para a aferição de possíveis efeitos deletérios que podem vir a estar relacionados com uma maior profundidade e propagação mais difusa do estímulo no córtex.

4.1 Desenho do estudo

O presente estudo exploratório envolve os efeitos da EMTr-H1 em avaliações cognitivas realizadas em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, recentemente publicado, que investigou a eficácia da EMTr através da bobina H1 na DP (Tavares et al., 2017). O ensaio (identificador clinicaltrials.gov: NCT01962350) foi aprovado pelo comitê de ética local e nacional e realizado no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre julho de 2013 e julho de 2016. Todos os participantes concordaram e deram anuência para a participação na pesquisa, através de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A) de acordo com as recomendações da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde e em conformidade com as diretrizes do CONSORT (Stevely et al., 2015).

Este ensaio clínico que explorou a segurança cognitiva da EMTr-H1 na DP durou 8 semanas, abrangendo 4 semanas em que foram realizadas 20 sessões de EMTr-H1 diárias (excluindo os finais de semana e feriados) e um seguimento de 4 semanas com as avaliações previstas, mas sem sessões de EMTr-H1. Os participantes foram randomizados usando uma lista gerada por computador em uma proporção de 1:1. A ocultação da alocação foi feita usando cartões programados previamente, sequencialmente numerados e inseridos na máquina de EMT que os decodificava para realizar estimulação real ou simulada. Os cartões e a lista randômica que continha a distribuição aleatória dos mesmos foram controlados por uma secretária que não estava diretamente envolvida na pesquisa e que manteve estas informações em sigilo absoluto até o término do estudo. Os participantes e a equipe técnica envolvida foram totalmente ‘cegos’ e isentos de informações sobre a condição da alocação. O contato entre os pacientes na sala de espera foi limitado com espaçamento temporal entre os agendamentos para evitar a comunicação entre os sujeitos do estudo.

4.2 Sujeitos da amostra

Foram recrutados para este estudo, cinquenta pacientes adultos (18-65 anos) diagnosticados com TB de tipo I ou II em episódio depressivo agudo. Todos os pacientes apresentaram depressão resistente ao tratamento (TRD). Embora não haja uma definição universalmente aceita para TRD, foi proposto que a falta de remissão ≥ 2 ensaios antidepressivos (AD) adequados, define TRD no transtorno unipolar. Neste estudo a TRD foi conceituada como a falta

de remissão ≥ 2 intervenções (Parker e Graham, 2016) de primeira (lítio, lítio + divalproato, quetiapina ou lamotrigina), segunda (divalproato, lítio + lamotrigina ou divalproato + lamotrigina) ou terceira linha (carbamazepina, olanzapina, lítio + carbamazepina, quetiapina + lamotrigina) para DB de acordo com as diretrizes da CANMAT (Yatham et al., 2013).

O tamanho da amostra ($n=50$) foi calculado com base no único estudo (Levkovitz et al., 2011) metodologicamente mais adequado e compatível que foi encontrado na ocasião para a realização do cálculo amostral. Este estudo envolveu quatro formas de estimulação profunda, então, comparamos a eficácia da bobina H1 (usada no presente estudo) versus a bobina H1L (o estudo não utilizou bobina placebo, portanto usamos os valores deste grupo que apresentou menor efeito). Com base neste estudo, o desfecho do grupo H1 foi HDRS 14.8 ± 11 e H1L de 27.5 ± 13 . Para um poder de 90% e um alfa de 5%, o tamanho da amostra obtido foi de 40 pacientes. Considerando que este é um estudo longo (08 semanas consecutivas), estimamos uma taxa de desistência de 25%. Sendo assim, chegamos a um número amostral final de $n=50$ participantes.

Apenas pacientes sem medicação antidepressiva concomitante, (i.e., inibidores seletivos da recaptação da serotonina, antidepressivos tricíclicos, inibidores duplos e outros) foram incluídos. Os pacientes que estavam sendo tratados com ADs tiveram essa classe de medicação retirada e foram reavaliados após 4 semanas antes de serem incluídos no estudo. Todos os pacientes tiveram que estar em um regime farmacológico estável e apresentarem depressão resistente, definida como a falta de remissão após duas ou mais terapias de primeira, segunda ou terceira linha de acordo com as recomendações da CANMAT expostas anteriormente (Yatham et al., 2013). Os fármacos benzodiazepínicos foram autorizados a um máximo de 3 mg por dia de lorazepam ou equivalente.

As estratégias de recrutamento incluíram referências de médicos, pacientes de clínicas acadêmicas de distúrbios do humor e propaganda através de mídias sociais e jornais locais.

Os diagnósticos foram realizados por médicos psiquiatras especialistas certificados e de acordo com o DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição) (APA, 2000) e confirmados através da Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) (Amorim, 2000).

O principal critério de elegibilidade foi à presença de um episódio depressivo de pelo menos gravidade moderada, correspondente a um escore $\geq$ a 17 pontos, em conformidade com a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, 17 itens (HDRS-17) (Hamilton, 1960). Os critérios de exclusão incluíram outros distúrbios psiquiátricos, segundo o DSM-IV (como depressão unipolar, esquizofrenia, dependência de substâncias, demências e outros - os

transtornos de ansiedade como comorbidades foram incluídos, desde que o diagnóstico primário fosse transtorno bipolar); distúrbios neurológicos (como acidente vascular cerebral, lesão cerebral traumática, epilepsia e outros); transtornos de personalidade; presença de sintomas (hipo)maníacos na avaliação basal (e durante as semanas de tratamento e seguimento, como critério de segurança): ≥ 2 sintomas (hipo)maníacos (por exemplo, irritabilidade ou euforia, pensamentos acelerados, grandiosidade ou diminuição da necessidade de dormir) e correspondentes a um escore ≥ 12 pontos na Escala de Mania de Young (YMRS) (Young et al., 1978; Vilela et al., 2005); presença de sintomas psicóticos; sintomas suicidas agudos; transtorno bipolar de ciclagem rápida; gravidez; contra indicações específicas para EMTr - questionário de segurança (Rossi et al., 2009) e limiar motor (LM) $>70\%$, que é a menor intensidade de estímulo necessária para produzir contrações musculares geralmente no polegar contralateral (George et al., 2010), avaliados na visita de triagem. Os pacientes que apresentaram depressão psicótica no momento da avaliação (mas não aqueles com história prévia de episódios de humor com características psicóticas) também foram excluídos, já que o ECT foi consistentemente melhor do que a EMTr neste subgrupo de pacientes (Milev et al., 2016).

Além disso, devido à gravidade desta condição, os pacientes psicóticos não foram considerados elegíveis para participar de um estudo controlado por placebo de 8 semanas, por razões éticas.

Os exames de diagnóstico complementares consistiram, a critério dos médicos, na ressonância magnética do cérebro, em testes laboratoriais gerais (incluindo testes de gravidez, níveis de hormônio estimulante da tireóide, níveis de lítio e outros) e um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações. Eles foram utilizados como um parâmetro de segurança clínica, para excluir possíveis condições clínicas descompensadas que poderiam causar ou piorar os sintomas depressivos secundários e realizar diagnósticos diferenciais.

4.3 Parâmetros de EMTr

As sessões EMT foram administradas através da utilização de um dispositivo em pesquisa nomeado de bobina H1 da Brainsway (Brainsway Ltd, Jerusalém, Israel). As bobinas para a estimulação ativa e placebo são construídas dentro de um mesmo capacete para a obtenção de seu resfriamento efetivo e para a garantia da ocultação da alocação durante a estimulação. Antes da entrevista de triagem, os potenciais participantes realizaram a medida do LM (a menor intensidade de estimulação necessária

para evocar um potencial motor com pelo menos 50 μ V de amplitude em 50% das tentativas) para determinar a elegibilidade ao estudo. Os LMs foram reavaliados no primeiro dia e em todas as semanas de tratamento.

A bobina em forma de capacete foi colocada sobre o CPFDL a esquerda, ajustada a 6 cm antes do ponto de acesso, ou seja, a localização ideal no couro cabeludo para alcançar os potenciais motores evocados. Uma touca de tecido confortou a cabeça do paciente e anexada a ela há uma régua para a medição. Os indivíduos foram estimulados todos os dias durante 4 semanas (exceto os fins de semana). Aqueles que apresentaram até duas visitas perdidas consecutivas foram considerados como resultados. As visitas perdidas foram repostas no final da fase de estimulação aguda; portanto, todos os pacientes receberam 20 sessões de EMTr-H1.

A sessão de estimulação ativa foi constituída de 55 séries a 18Hz, 2 segundos com 120% de intensidade do limiar motor em repouso, com um intervalo entre as séries de 20 segundos (total de 1980 pulsos por dia ou 39.600 pulsos por tratamento). Para a estimulação simulada, a bobina placebo imitou as sensações comumente relatadas no couro cabeludo e os artefatos acústicos igualmente presentes na estimulação ativa, mas sem induzir a estimulação neural.

4.4 Seleção de participantes

Dentre uma gama de voluntários que se inscreveram no estudo 280 foram entrevistados, sendo que 268 foram selecionados e 216 foram excluídos por vários motivos (Figura 11).

Dos 50 pacientes incluídos, 43 finalizaram todas as etapas previstas no estudo. Entre os 50 pacientes recrutados e que iniciaram o estudo 7 (2 do grupo EMTr-H1 placebo e 5 do grupo EMTr-H1 ativo) não completaram as avaliações ("dropouts"), sendo excluídos da análise realizada por protocolo.

Houve 2 desistentes no grupo EMTr-H1 placebo, ambos devido a visitas perdidas consecutivas e 5 desistentes no grupo EMTr-H1 ativa: 2 devido a visitas perdidas consecutivas, 2 por causa da gravidade dos sintomas depressivos e 1 devido a efeitos colaterais como dor de cabeça e sensação de queimação no couro cabeludo (Figura 11).

A figura 11 encontra-se na página seguinte

Figura 11 - Diagrama de fluxo para seleção de participantes

A figura 11 mostra o diagrama de fluxo do estudo em relação aos pacientes selecionados. Antes do início do tratamento, pacientes randomizados (n=2) desistiram e foram retirados antecipadamente da amostra. As razões para outras desistências (“dropouts”) foram: (1) para o grupo EMTr-H1 ativa: (a) entre as semanas 0 e 2: efeitos colaterais, como dor de cabeça e sensação de queimação no couro cabeludo (n=1); (b) entre as semanas 2 e 4: número de sessões sequencialmente perdidas (n=2) e piora dos sintomas (n=2); (2) para o grupo EMTr-H1 placebo: (a) entre as semanas 0 e 2: número excessivo de sessões sequencialmente perdidas (n=2).

A porcentagem média de visitas perdidas foi de 4.5%, sendo 7.1% no grupo EMTr-H1 placebo e 1.7% no grupo EMTr-H1 ativa (p=0.044). Todos os pacientes receberam 20 sessões de EMTr-H1, uma vez que as visitas perdidas foram repostas no final da fase de tratamento agudo.

4.5 Avaliações

Os dados demográficos e clínicos foram coletados incluindo faixa etária, idade no início do primeiro episódio, estado civil, estado ocupacional, subtipo de diagnóstico, duração da doença, uso de medicamentos e outros.

As avaliações demográficas e clínicas foram realizadas por um psiquiatra e um neuropsicólogo certificados, membros da equipe de pesquisa, treinados na aplicação de instrumentos para avaliar a gravidade da depressão, a intensidade da ansiedade manifesta e os possíveis sintomas maníacos ou efeitos adversos da EMTr-H1, conforme descrito em nosso primeiro artigo sobre este estudo clínico (Tavares et al., 2017).

Uma bateria de testes neuropsicológicos, que durou aproximadamente 120 minutos, foi administrada pelo neuropsicólogo responsável e equipe, a cada paciente, imediatamente antes do início das sessões de EMTr-H1 (semana 0: avaliação basal) e após 4 (semana 4: 20ª e última sessão) e 8 semanas (semana 8: seguimento de mais 4 semanas sem novas intervenções) do início deste estudo. Todos os testes foram aplicados por neuropsicólogos treinados. Utilizamos apenas testes que foram previamente adaptados ou validados para a língua portuguesa e que avaliaram seis domínios cognitivos diferentes: atenção e velocidade de processamento, memória de trabalho e função executiva, controle inibitório, linguagem (fluência verbal), memória imediata e de longo prazo (Tabela 6).

Tabela 6 - Bateria de testes de avaliação neuropsicológica e domínios cognitivos¹

Domínios	Testes	Varição (Escores)	Variável Medida	Direção
A) Atenção e Velocidade de Processamento	Teste de Trilhas – Parte A (Tombaugh, 2004; Campanholo et al., 2014)	0-300 seg.	rapidez para completar o teste	Negativa
	Teste de Stroop – Parte 1 e 2 (Regard, 1981; Campanholo et al., 2014)	0-∞ seg.	rapidez para completar o teste	Negativa
	Subteste de Códigos (WAIS-III) (Wechsler e Nascimento, 2004)	0-133 pontos	correspondências corretas entre código e símbolo	Positiva
	Subteste de Dígitos Ordem Direta (WAIS-III) (Wechsler e Nascimento, 2004)	0-16	máximo de dígitos diretos	Positiva
B) Memória de Trabalho (Função	Teste da Figura Complexa de Rey (Rey, 1998)	0-36	pontuação da cópia do desenho	Positiva

Continua na página seguinte

Executiva: flexibilidade cognitiva)	Subteste de Cubos (WAIS-III) (Wechsler e Nascimento, 2004)	0-14	número de reproduções corretas	Positiva
	Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (Heaton et al., 2005)	0-64 pontos	número de acertos	Positiva
	Teste de Trilhas – Parte B (Tombaugh, 2004; Campanholo et al., 2014)	0-300 seg.	rapidez para completar o teste	Negativa
	Subteste de Dígitos Ordem Inversa (WAIS-III) (Wechsler e Nascimento, 2004)	0-16	máximo de dígitos inversos	Positiva
	Subteste de Sequência de Números e Letras (WAIS-III) (Wechsler e Nascimento, 2004)	0-21	máximo de sequências corretas	Positiva
C) Controle Inibitório (Funções Executivas: flexibilidade cognitiva e tomada de decisão)	Teste de Stroop – Parte 3 (Regard, 1981; Campanholo et al., 2014)	0-∞ seg.	rapidez para completar o teste	Negativa
	Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (Heaton et al., 2005)	0-64 pontos	número de erros perseverativos	Negativa
	Iowa Gambling Task (Bechara et al., 1997; Malloy-Diniz et al., 2008b)	0-100	número de cartas escolhidas em cada bloco	Negativa para escolhas desvantajosas / Positiva para escolhas vantajosas
D) Linguagem (Fluência Verbal)	Fluência Verbal fonêmica – FAS (Tombaugh et al., 1999)	0-∞	número de palavras evocadas	Positiva
	Fluência Verbal semântica – Animais (Tombaugh et al., 1999)	0-∞	número de palavras evocadas	Positiva
E) Memória Verbal Imediata	Subteste de Memória Lógica (WMS-III) (Wechsler, 1987; Mittenberg et al., 1992)	0-25	número de itens de cada história memorizados	Positiva
	Teste de Aprendizagem Auditiva Verbal de Rey (Rey, 1964; Malloy-Diniz et al., 2000)	0 a 15	número de palavras memorizadas	Positiva
F) Memória Verbal Tardia	Subteste de Memória Lógica (WMS-III) (Wechsler, 1987; Mittenberg et al., 1992)	0-25	número de itens de cada história memorizados e mantidos	Positiva
	Teste de Aprendizagem Auditiva Verbal de Rey (Rey, 1964; Malloy-Diniz et al., 2000)	0 a 15	número de palavras memorizadas e mantidas	Positiva

[†]Bateria de testes usados neste estudo: uma direção "positiva" significa que valores mais altos indicam um melhor desempenho; uma direção "negativa" significa que valores mais baixos indicam um melhor desempenho. WAIS-III: Escala Wechsler de Inteligência para Adultos 3ª edição. WMS-III: Escala Wechsler de Memória para Adultos 3ª edição.

4.5.1 Domínios Cognitivos

Os 6 domínios cognitivos (A-F) foram compostos dos seguintes testes e de acordo com as seguintes funções cognitivas em comum:

(A) **Atenção e Velocidade de Processamento:** Teste de Trilhas – Parte A [atenção visual/varredura (ou rastreo visual) e velocidade de processamento visuomotor]; Teste de Stroop Parte 1: Cores [atenção visual seletiva e velocidade de processamento]; Teste de Stroop – Parte 2: Palavras [atenção e função executiva - flexibilidade cognitiva frente à interferência e velocidade de processamento da informação visual]; Subteste de Códigos (WAIS-III) [atenção-percepção visual/amplitude visual e velocidade de processamento visuomotor]; Subteste de Dígitos Ordem Direta (WAIS-III) [atenção auditiva verbal/amplitude atencional (recrutar a atenção e focá-la em um estímulo)].

(B) **Memória de trabalho** (Função Executiva: flexibilidade cognitiva): Teste da Figura Complexa de Rey [percepção visual - orientação visuoespacial e função executiva ligada à função psicomotora (grafomotora): percepção da informação visual, armazenamento breve (memória de curto prazo), operação de estruturação e de organização da informação e reprodução gráfica]; Subteste de Cubos (WAIS-III) [organização perceptual - conceitualização visuoespacial e função executiva ligada à função visuoconstrutiva: percepção da informação visual, codificação da informação, armazenamento breve (memória de curto prazo), operação de estruturação e reorganização da informação e reprodução construtiva]; Teste Wisconsin de Classificação de Cartas [função executiva integrando atenção/percepção visual e raciocínio abstrato: as respostas podem ser corretas ou incorretas após o examinador dar um feedback sobre tal condição que depende do princípio de classificação vigente no momento em que a resposta é dada pelo examinando. Respostas que se associam com o princípio de classificação vigente têm escore como corretas, enquanto respostas incorretas tem escore como erros]; Teste de Trilhas – Parte B [função executiva - flexibilidade cognitiva relacionada à alternância (atenção visual alternada)]; Subteste de Dígitos Ordem Inversa (WAIS-III) [memória verbal de trabalho e de curto prazo]; Subteste de Sequência de Números e Letras (WAIS-III) [memória verbal de trabalho e de curto prazo].

Alguns testes, considerados mais medidas do funcionamento executivo, foram incluídos na categoria (domínio) memória de trabalho, pois também a envolvem e em estudos verificando a memória de trabalho, estes testes também são empregados, já que o funcionamento executivo integra a memória de trabalho, ou memória operacional, relacionada à manutenção de informações temporárias, que é considerada uma função executiva, baseada

no modelo de memória operacional de Baddley e Hitch (1974) que sustentam a afirmação de que as funções executivas correspondem a um construto único.

(C) **Controle Inibitório** (Funções Executivas: flexibilidade cognitiva e tomada de decisão): Teste de Stroop – Parte 3: Interferência - palavras coloridas [controle inibitório frente interferência]; Teste Wisconsin de Classificação de Cartas – erros perseverativos [controle inibitório e tomada de decisão]; Iowa Gambling Task – escolhas [tomada de decisão e controle inibitório/impulsividade].

(D) **Linguagem** (Fluência Verbal): Fluência Verbal – FAS [fluência verbal fonêmica]; Fluência Verbal semântica – Animais [fluência verbal semântica].

(E) **Memória Verbal Imediata**: Subteste de Memória Lógica (WMS-III) [memória lógica verbal - de uma história, evocação imediata - memória imediata]; Teste de Aprendizagem Auditiva Verbal de Rey [aprendizagem e memória verbal imediata - de palavras, evocação imediata]

(F) **Memória Verbal Tardia**: Subteste de Memória Lógica (WMS-III) [memória lógica verbal - de uma história, evocação tardia - memória tardia]; Teste de Aprendizagem Auditiva Verbal de Rey [aprendizagem e memória verbal tardia - de palavras, evocação tardia]

4.5.2 Instrumentos

4.5.2.1 Instrumentos de Avaliação Clínica

A HDRS-17 (Hamilton, 1960) foi a escala utilizada para o resultado de eficácia primária e também para definir a resposta ($\geq 50\%$ de melhoria a partir da linha de base) e o estado de remissão ($\text{HDRS-17} \leq 7$).

A YMRS (Young et al., 1978; Vilela et al., 2005) foi a escala utilizada como medida de segurança para episódios maníacos ($\text{YMRS} > 12$).

A Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton, 14 itens (HARS-14) (Hamilton, 1959) e outras escalas clínicas, também foram administradas (Tavares et al., 2017).

Essas avaliações clínicas foram realizadas todas as semanas até a semana 4 e, posteriormente, em todas as semanas até a semana 8.

A confiabilidade do caráter duplo-cego do estudo foi aferida objetivamente através de um questionário simples (Anexo B) em que o

paciente e o avaliador informaram separadamente, após o encerramento da participação no estudo (semana 8), seus respectivos palpites quanto ao tratamento empregado (ativo ou placebo) e o grau de certeza deste palpite, em escala de 0 (incerteza total) a 100 (confiança absoluta).

Os eventos adversos foram avaliados utilizando um questionário de efeitos colaterais da EMTr, no qual os participantes foram ativamente questionados sobre a presença de um evento adverso e sua relação com a estimulação (Bersani et al., 2013a). Foram avaliados todos os dias, durante à primeira semana, e depois, em todas as semanas, durante a fase de tratamento agudo.

4.5.2.2 Instrumentos de Avaliação Cognitiva

A bateria de avaliação neuropsicológica foi composta pelos seguintes testes que integraram os respectivos domínios cognitivos:

- WAIS-III - Escala de Inteligência Wechsler para Adultos, Terceira Edição – adaptação brasileira (Wechsler, 2004).

Subtestes:

- Dígitos (DG) – WAIS-III (Anexo C): Este subteste faz parte da escala verbal de inteligência e se subdivide em duas etapas, sendo que na primeira (Dígitos Ordem Direta) o sujeito é impelido a memorizar uma série de dígitos na ordem em que são apresentados e imediatamente após a audição e memorização da série de números, estes devem ser evocados mantendo a sequência em que foram memorizados. Na segunda etapa (Dígitos Ordem Inversa) o procedimento é idêntico, mas o sujeito deve memorizar e organizar os números para evocá-los em ordem inversa, ou seja, de trás para frente. A cada série de dígitos evocada corretamente se efetiva a pontuação, sendo que a cada acerto uma nova série subsequente e com um maior número de dígitos a serem memorizados deve ser evocada. Erros em duas séries consecutivas ou o acerto em todas as séries é o desfecho do teste. Avalia atenção verbal (amplitude atencional), concentração, capacidade do sistema de processamento e de armazenamento em curto prazo. Dígitos Ordem Direta (DOD): memória de curto prazo, imediata. Dígitos Ordem Inversa (DOI): memória de trabalho (operacional) e flexibilidade mental [Domínio Cognitivo - verbal:

atenção e velocidade de processamento - Dígitos Diretos e memória de trabalho - Dígitos Indiretos].

- Sequência de Números e Letras (SNL) – WAIS-III (Anexo D): Neste subteste, o examinador lê para o examinando uma combinação de números e letras alternados aleatoriamente e a ele é solicitado repetir primeiramente os números em ordem crescente e, em seguida, as letras em ordem alfabética. Cada item contém três tentativas, e cada tentativa consiste em uma combinação crescente (com maior quantidade) e diferente de números e letras. Avalia atenção verbal, concentração, resistência à distração (por trabalhar com estímulos diferentes simultaneamente), capacidade do sistema de processamento e de armazenamento em curto prazo - memória de curto prazo, memória operacional (de trabalho) e flexibilidade mental. Medida razoável da capacidade intelectual geral [Domínio Cognitivo - verbal: memória de trabalho].
- Códigos (CD) – WAIS-III (Anexo E): Neste Subteste, o examinando deve copiar símbolos simples que estão associados com números usando uma 'chave' (matriz), o examinando então desenha os símbolos sob o número correspondente sucessivamente. A pontuação é determinada pelo número de símbolos escritos corretamente, dentro do tempo limite de 120 segundos. Avalia atenção visual sustentada e seletiva, habilidade em decodificar símbolos, organização perceptiva e memória episódica, performance psicomotora (persistência motora), velocidade de processamento da informação visual e de resposta psicomotora (coordenação visomotora) [Domínio Cognitivo - visual: atenção e velocidade de processamento].
- Cubos (CB) – WAIS-III (Anexos F e F1): Neste subteste, o examinando observa uma figura colorida completa e necessita reproduzir o mais breve possível a mesma figura construindo-a através de cubos coloridos que possuem as mesmas cores correspondentes a figura modelo e são partes que compõem a construção de seu todo. Avalia organização perceptual ("gestalt"), conceitualização visuoespacial (componente espacial da percepção), nível conceitual executivo (visuoconstrução) - habilidade visomotora para transpor imagens geométricas do plano bi (figuras) para o tridimensional e concreto (construção das figuras com cubos coloridos) [Domínio Cognitivo - visual: função executiva - precisão na construção e reprodução da figura].

- Teste de Trilhas - Partes A e B (Trail Making Test - TMT) (Reitan, 1958; Tombaugh, 2004) (Anexos G e G1): Na parte A (Anexo G) o examinando deverá ligar os números em ordem crescente por linhas, as quais ele vai traçar (sem tirar o lápis do papel e o mais rápido que conseguir). Esta parte do teste conta com uma folha com 25 círculos numerados de 1 a 25 e distribuídos ao acaso, que devem ser unidos por uma linha contínua, progressivamente na sequência numérica. Na parte B (Anexo G1), o examinando necessita ligar, além dos números em ordem crescente por linhas, as quais ele deverá traçar (sem tirar o lápis do papel e o mais rápido que conseguir), ligá-los a letras em ordem alfabética, alternando primeiro o número e depois a letra subsequente. Ex.: ligar o número 1 à letra A, o 2 à B e assim sucessivamente. Nesta parte do teste há uma folha com 25 círculos contendo 13 números e 12 letras impressas distribuídos ao acaso e que devem ser unidos por uma linha contínua, progressivamente na sequência numérica alternada com a alfabética. Avalia função executiva, o que envolve habilidades consideradas subsidiárias ao funcionamento do lobo frontal como atenção e acuidade visual (rastreamento perceptual) - *atenção sustentada* (capacidade de prestar atenção a um determinado campo de estimulação por período prolongado, competindo com outros estímulos e de manter o foco no estímulo-alvo) e *atenção dividida* (capacidade de manter a atenção em estímulos diferentes para executar duas ou mais tarefas, simultaneamente). Também envolve coordenação motora (grafomotora), velocidade de processamento da informação visual, alternância - capacidade de alternar continuamente conceitos distintos (interferência cognitiva decorrente da alternância e sequenciação simultâneas), flexibilidade cognitiva, resistência à interferência, rapidez e tomada de decisão [Domínio Cognitivo - visual: atenção e velocidade de processamento - TMT Parte A; função executiva e flexibilidade mental - TMT Parte B].
- Teste de Stroop - versão Victoria (Regard, 1981; Campanholo et al., 2014) (Anexos H e H1): O teste consiste na apresentação de 03 cartelas em que o examinando deverá dizer o nome das cores (cores: verde, rosa, azul, marrom) o mais rápido que puder, sem segurar o cartão e nem apontar com o dedo (colocar o cartão sobre a mesa a frente do examinando). A primeira cartela tem cores (retângulos coloridos) e o examinando terá que dizer as cores na sequência que os estímulos são apresentados (como se faz uma leitura, da esquerda para direita). A segunda cartela tem escritas palavras coloridas ('nunca', 'cada', 'tudo' e

'nada') e o examinando terá que dizer as cores das palavras na sequência que os estímulos são apresentados (como se faz uma leitura, da esquerda para direita) e não o que está escrito. A terceira e última cartela (de interferência) tem escritos os nomes das cores pintadas (ex.: marrom pintado de verde) e o examinando terá que dizer novamente as cores das palavras (nome das cores) na sequência que os estímulos são apresentados (como se faz uma leitura, da esquerda para direita) e não o que está escrito. O tempo é cronometrado em segundos e conta-se o número de erros (citações não correspondentes às cores presentes). Avalia função executiva; atenção seletiva, flexibilidade cognitiva, resistência à interferência e controle inibitório (impulsividade) [Domínio Cognitivo - visual: atenção seletiva e velocidade de processamento - Stroop parte 1; atenção e flexibilidade cognitiva (função executiva frente à interferência e velocidade de processamento da informação visual) - Stroop parte 2; controle inibitório (interferência) - Stroop parte 3 (interferência)].

- Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) (adaptação e padronização brasileira: Cunha et al., 2005) - versão reduzida com 64 cartas (Anexo I): É um teste de seleção de cartas composto por 04 cartas-estímulo (uma apresentando um triângulo vermelho, outra duas estrelas verdes, a outra três cruzeiras amarelas e a última com quatro círculos azuis) mais dois baralhos idênticos de 64 cartas-resposta (pode-se usar versão reduzida, composta por um único baralho). Espera-se que o paciente mantenha um padrão de repostas 10 vezes associadas à cor (C), 10 vezes associadas à forma (F) e 10 vezes associadas ao número (N). Muda-se o estímulo a cada 10 repostas corretas (CFN). A marcação (O) normalmente acontece quando o examinando não entendeu a associação. Avalia função executiva, capacidade de raciocínio abstrato e para modificar as estratégias cognitivas em resposta a contingências ambientais mutáveis, planejamento estratégico e exploração organizada, utilizando o "feedback" ambiental para mudar contextos cognitivos, direcionando o comportamento para alcançar um objetivo e modulando a responsividade impulsiva [Domínio Cognitivo - visual: função executiva - número de acertos; controle inibitório - número de erros perseverativos].
- Iowa Gambling Task (IGT) (Bechara et al., 1997; Malloy-Diniz et al., 2008b) (Anexo J): Trata-se de um teste computadorizado onde são subdivididos cinco blocos de 20 cartas cada para 100 seleções (escolhas) destas cartas a serem realizadas. Para cada bloco, contamos

o número de seleções das cartas que compõem as plataformas A e B (desvantajosas) e o número de seleções das cartas que compõem as plataformas C e D (vantajosas), e depois derivamos a pontuação líquida desse bloco $(C + D) - (A + B)$, que representa o número total de cartões selecionados de plataformas desvantajosas e vantajosas, como uma função de grupo e bloqueio. À medida que a tarefa progride é esperado que indivíduos ‘normais’ gradualmente desloquem a sua preferência para as plataformas boas (C e D), e se desinteressem pelas plataformas ruins (A e B), conforme refletido pela mudança das pontuações líquidas no sentido positivo. Avalia capacidade de tomada de decisão e controle inibitório (impulsividade), o que envolve a habilidade do indivíduo avaliar recompensas imediatas, contra consequências negativas em longo prazo. [Domínio Cognitivo - visual e auditivo: controle inibitório - número de escolhas favoráveis ou desfavoráveis].

- Teste de Fluência Verbal - ‘FAS’ e Categoria ‘Animais’ (Tombaugh et al., 1999) (Anexo K): Neste teste o avaliando deverá dizer o maior número de palavras que conseguir lembrar e que comecem com as letras “F”, “A” e “S” em um minuto para cada letra e em seguida, deverá dizer o maior número de palavras que conseguir lembrar na categoria “nome de animais” também em um minuto. Os escores correspondem à soma do número de palavras expressas em cada uma das categorias. Avalia linguagem - fluência fonêmica (FAS) e semântica (Animais), atenção sustentada, planejamento, organização e análise verbal, ligada ao funcionamento executivo. [Domínio Cognitivo - verbal: linguagem (fluência verbal fonêmica e semântica)]
- Teste de Aprendizagem Auditiva Verbal (‘de palavras’) de Rey (RAVLT) (Rey, 1964; Malloy-Diniz et al., 2000) (Anexo L): Este teste é considerado um teste auditivo verbal que avalia a capacidade de aprendizagem através da memorização por repetição da informação e manutenção dos conteúdos memorizados ao longo do tempo. Sendo que, o avaliador, lê uma lista de palavras em voz alta para o avaliando, que deverá, em seguida, evocar todas as palavras que lembrar e que fazem parte da lista. Isto é feito por 05 vezes consecutivas com o intuito de, através do treino e da repetição das palavras da lista, se consiga memorizar e apreender a maior quantidade possível de informações. Em seguida uma nova lista com palavras diferentes é lida para o avaliando (como uma medida de interferência) que deverá repetir o maior número possível de palavras lembradas desta nova lista. Então, após este procedimento o avaliando deverá tentar relembrar e evocar, todas as

palavras que deveriam ter sido aprendidas e fazem parte da primeira lista, treinada em cinco repetições. Desenvolvem-se então, outros tipos de atividades diferentes durante 20 minutos. Atingido este tempo, o avaliando é questionado e deverá evocar as palavras que aprendeu e conseguiu lembrar e integram a 1ª lista de palavras. Ainda com o objetivo de avaliar a capacidade de reconhecimento, o avaliador lê uma lista com várias palavras misturadas às palavras da 1ª e 2ª lista somadas a outras novas palavras. O avaliando deverá dizer (confirmar) quais palavras estavam presentes na 1ª lista. Avalia a atenção e a capacidade de aprendizagem através da memória auditiva verbal, *memória imediata e de longo prazo*, perseveração, intrusão, susceptibilidade à interferência (retenção da informação verbal após outras atividades), memória de reconhecimento, primazia e recência [Domínio Cognitivo - verbal: memória imediata - soma de A1-A5 (aprendizagem) e A6 (após interferência) / memória de longo prazo (tardia) - A7 e reconhecimento - REC].

- Subteste de Memória Lógica ‘das Duas Histórias’ (Wechsler, 1987; Mittenberg et al., 1992) (Anexo M): Após o examinador realizar a leitura de uma 1ª história ao examinando, este é solicitado a evocar, imediatamente, todos os detalhes que conseguir lembrar sobre a mesma. Em seguida, após o examinador realizar a leitura de uma 2ª história, também solicita ao examinando que evoque, imediatamente, todos os detalhes que conseguir lembrar sobre a mesma. Esta 2ª história, é lida novamente pelo examinador, após a 1ª evocação imediata da mesma, e, em seguida, é repetido o procedimento, sendo pedido ao examinando que realize uma 2ª evocação imediata da 2ª história (Memória Lógica - I). Neste estudo, em caráter de pesquisa, só foram realizadas as leituras das duas histórias apenas uma vez. Após 30 minutos (de interferências por outros estímulos - tarefas), o examinando deverá evocar, novamente, todos os detalhes que conseguir lembrar sobre a 1ª e, em seguida, sobre a 2ª história que foram evocadas anteriormente (Memória Lógica - II). Avalia memória lógica de armazenamento e recuperação para material episódico (narrativa de duas histórias), memória verbal imediata e tardia (de longo prazo) [Domínio Cognitivo - verbal: memória imediata e memória de longo prazo (tardia)].
- Teste das Figuras Complexas de Rey (Rey, 1998) (Anexos N e N1): as figuras complexas de Rey têm por objetivo verificar, em duas fases, de cópia e reprodução de memória, o modo como o sujeito apreende os

dados perceptivos que lhe são apresentados e o que foi conservado espontaneamente pela memória. O teste consiste na cópia (1ª fase da prova) de uma figura geométrica complexa (Figura A) impressa em um cartão em uma folha de papel, onde se utiliza e se alternam cinco (ou seis) lápis de cores diferentes com o objetivo de observar a sucessão das cores para poder acompanhar, no desenho, a sequência da cópia (planejamento). Posteriormente, após uma pausa de 03 minutos (2ª fase da prova), o sujeito deverá reproduzir 'de memória', em outra folha de papel, utilizando e alternando os mesmos lápis de cores diferentes, a figura que foi copiada anteriormente. Tanto para a fase de cópia, quanto para a fase da reprodução de memória, não há limite de tempo e o próprio sujeito indica quando considera ter terminado. Avalia percepção visual e memória episódica - aprender dados perceptivos que lhe são apresentados e conservá-los espontaneamente pela memória. Envolve capacidade de organização perceptual, planejamento, orientação visuoespacial e função psicomotora (grafomotora) [Domínio Cognitivo - visual: função executiva - precisão na reprodução (cópia) do desenho].

Esta bateria de testes foi baseada em formatos de avaliações neuropsicológicas em estudos prévios, sobre os efeitos cognitivos da EMTr e alterações cognitivas possíveis e comuns nos distúrbios do humor, abrangendo os principais domínios cognitivos estudados na depressão bipolar (Rocca et al., 2006; Guse et al., 2010, Yatham et al., 2010).

4.6. Medida primária de eficácia

A medida clínica e primária de eficácia foi à redução percentual do escore basal da Escala de Hamilton para avaliação da depressão com 17 itens (HDRS-17) após 20 sessões de estimulação. A medida de desfecho deste estudo exploratório foi a segurança cognitiva avaliada através da bateria de testes de avaliação neuropsicológica que se repetiu em três momentos durante o estudo (semanas 0, 4 e 8).

4.7. Fluxograma

Todos os procedimentos e as etapas (semanas) de avaliações encontram-se sumarizados na tabela 7.

Tabela 7 - Fluxograma de avaliações e tratamento

Etapas / Procedimentos	S-1	<u>S0</u>	S1	S2	S3	<u>S4</u>	S5	S6	S7	<u>S8</u>
Triagem*	X									
TCLE e Randomização	X									
HDRS-17 itens		X	X	X		X		X		X
HARS-14 itens		X	X	X		X		X		X
YMRS		X	X	X		X		X		X
Avaliação Cognitiva		X				X				X
Sessões EMTr-H1			X	X	X	X				
Efeitos Colaterais			X	X	X	X				

S: semana. *Triagem: entrevista médica (critérios de segurança e elegibilidade: LM >70%, HDRS-17 ≥18, exames laboratoriais e eletrocardiograma - ECG, MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional + dados demográficos e histórico clínico). TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. HDRS-17: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, 17 itens. HARS-14: Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton, 14 itens. YMRS: Escala de Mania de Young.

4.8 Análise Estatística

As análises das variáveis foram realizadas em Stata 14 (StataCorp, College Station, TX, EUA) usando os dados por protocolo, ou seja, os resultados dos pacientes que completaram as três fases de testagem cognitiva (semanas 0, 4 e 8). O nível de significância foi de 5% e não ajustado para comparações múltiplas, uma vez que este foi um estudo exploratório.

As variáveis clínicas e demográficas foram comparadas entre os grupos com testes t, teste de Mann-Whitney, teste χ^2 (Qui-quadrado) ou o teste exato de Fisher e descrito usando média e o desvio padrão (DP), mediana (intervalo interquartis) ou número de eventos (frequência) de acordo com o tipo de variável e sua normalidade (avaliada usando o teste de Shapiro-Wilk). Outros detalhes da estatística completa em relação às variáveis clínicas podem ser consultados no 1º artigo publicado sobre este estudo (Tavares et al., 2017).

As frequências de ciclagem maníaca e de eventos adversos foram comparadas entre os grupos usando o teste exato de Fisher ou o teste χ^2 . Consideramos que um evento adverso estava presente quando estimado pelo menos em intensidade leve e subjetivamente, remotamente associado à intervenção, relatado pelo menos 3 vezes. Para verificar a integridade cega do estudo, requisitamos, na semana 8, que pacientes e avaliadores adivinhassem

se o grupo de alocação estava ativo em uma escala de 0-100 (Anexo B); as pontuações de adivinhação foram comparadas usando um teste t (Tavares et al., 2017).

Quanto aos resultados antidepressivos (HDRS-17), realizamos uma análise de intenção de tratamento (além de uma análise por protocolo) usando a última observação trazida a termo. Os dados faltantes foram considerados aleatoriamente (maiores detalhes sobre a análise estatística dos dados clínicos em Tavares et al., 2017). A principal hipótese clínica foi que a interação do tempo com o grupo seria significativa, com o grupo EMTr-H1 ativo sendo superior ao EMTr-H1 placebo na semana 4 quanto a resposta antidepressiva.

A análise dos resultados dos testes cognitivos foi realizada por protocolo e o primeiro passo foi converter os resultados dos exames individuais de cada instrumento cognitivo, distribuídos assimetricamente, em escores 'z' normalizados, compostos por grupos de testes de acordo com as suas principais funções cognitivas em comum, distribuídos em 6 domínios cognitivos. Em seguida derivamos os resultados compostos nos 6 domínios cognitivos avaliados pela bateria neuropsicológica, sendo eles: atenção e velocidade de processamento, memória de trabalho e função executiva, controle inibitório, linguagem e memória auditiva verbal imediata e de longo prazo. Os escores compostos foram construídos para valores mais elevados, indicando melhor desempenho.

A abordagem do uso de variáveis compostas, como utilizado em um estudo anterior (Schulze et al., 2016), foi realizada para reduzir o número de achados falso positivos devido a comparações múltiplas e proporcionar uma interpretação mais significativa dos efeitos cognitivos da EMTr-H1. No entanto, considerando os resultados positivos de uma recente metanálise sobre a EMTr aplicada na depressão para o Teste de Trilhas (Trail Making) Parte A e B (Martin et al., 2017), realizamos análises adicionais "pós-hoc" para essas variáveis.

Foram construídos modelos mistos (comandos 'mistos' em Stata), com o domínio cognitivo como variável dependente. Grupo (ativo ou placebo), tempo (semana 0, semana 4 e semana 8) e sua interação, como as variáveis independentes. Seguindo a significância em grupo "vs." as interações entre grupo e tempo foram encontradas, e testes de contrastes (modos de comparação) foram realizados. O sujeito foi a variável de efeitos aleatórios. A idade, o gênero, os escores de depressão e os anos de escolaridade, também foram introduzidos como covariáveis independentes, pois o desempenho cognitivo pode variar de acordo com elas. Não nos ajustamos para outras potenciais variáveis confusionais, como o uso de medicamentos devido ao baixo número de observações na amostra e ao baixo número de pacientes que usam uma determinada medicação. Além disso, a distribuição das variáveis foi equilibrada entre os grupos.

Também, analisamos se os domínios cognitivos mensurados na avaliação basal previam a melhora da depressão. As análises de variância (ANOVAs) foram realizadas com a mudança do nível de gravidade de depressão (valores basais menos pontuação final) como variável dependente; e grupo, o domínio cognitivo e sua interação como variáveis independentes. Os modelos foram ajustados para idade, gênero e educação.

Finalmente, realizamos as correlações de Pearson entre a melhora da depressão e a melhora cognitiva (pontuação basal menos pontuação final) para explorar correlações entre essas variáveis.

5.1 Aspectos gerais e clínicos

Os grupos foram semelhantes em todas as características clínicas e demográficas principais na semana 0. A frequência de tipos de TB, tipo I e II, foi de 50% para cada grupo. Apenas 10 (20%) dos pacientes, 4 no grupo EMTr-H1 placebo e 6 no grupo EMTr-H1 ativa, chegaram com associações de ADs e precisaram fazer a retirada do fármaco com autorização e junto ao seu médico responsável, para posteriormente, após um mínimo de 04 semanas, fazer uma reavaliação geral e passar pela avaliação basal e em seguida dar início ao tratamento.

A amostra foi composta principalmente por mulheres (70%), com idade média de 42.34 e desvio padrão de 10.54 anos e que haviam apresentado pelo menos 2 episódios depressivos anteriores com uma duração do episódio depressivo atual de pelo menos 6 meses. Mais da metade da amostra (58%) estava em terapia farmacológica de lítio, 33% em quetiapina, 21% em valproato e 30% em lamotrigina. Houve também alguns pacientes (<10%) em aripiprazol, topiramato, olanzapina, risperidona, asenapina, carbamazepina ou ziprasidona e, 35% dos pacientes faziam uso de benzodiazepínicos. Trinta e sete pacientes (86%) estavam usando pelo menos um tratamento considerado como uma terapia de primeira linha por diretrizes da CANMAT (Tabelas 3 e 4) (Yatham et al., 2013).

Todos os pacientes que completaram o estudo (n=43) realizaram as 03 etapas de avaliações neuropsicológicas. Os principais resultados clínicos deste ensaio encontram-se descritos detalhadamente na 1ª publicação (clínica) sobre este estudo (Tavares et al., 2017). As variáveis clínicas, demográficas e cognitivas obtidas na semana 0 se encontram descritas na tabela 8.

Tabela 8 - Características iniciais da amostra

	EMTr-H1 placebo (n=23)	EMTr-H1 ativa (n=20)	p
Variáveis clínicas e demográficas			
Gênero (% Feminino)	18 (78)	15 (75)	0.81
Idade, média (DP)	40.6 (9)	41.2 (11.7)	0.86
Anos de estudo, média (DP)	15.2 (4.4)	14.1 (3.7)	0.36
Etnia (% Caucasianos)	3 (14)	3 (15)	0.94
Renda (R\$), média (DP)	4272 (3417)	5105 (3840)	0.47
Características da depressão			
TB tipo I, n (%)	13 (56)	9 (45)	0.45
TB tipo II, n (%)	10 (44)	11 (55)	
Duração da depressão, média (DP)	10.5 (10.4)	11.8 (14.7)	0.75

Continua na página seguinte

Episódios depressivos, média (DP)	2.5 (1.2)	2.2 (1.2)	0.42
HDRS-17 itens, média (DP)	25.2 (3.7)	26 (5.1)	0.53
HARS-14 itens, média (DP)	27.76 (7.67)	26.92(6.16)	0.67
YMRS, média (DP)	5.32 (2.19)	5.36 (2.39)	0.95
Histórico de tratamento, n (%)			
Terapia de 1ª linha ¹	20 (87)	17 (85)	0.85
Lítio	13 (56)	12 (60)	0.82
Quetiapina	7 (30)	7 (35)	0.75
Valproato	4 (17)	5 (25)	0.4
Lamotrigina	8 (35)	5 (25)	0.48
Benzodiazepínicos	6 (26)	9 (45)	0.19
Domínios cognitivos, composição de z-escores, média (DP)			
Atenção e velocidade de processamento	-0.26 (0.95)	-0.18 (0.79)	0.78
Controle Inibitório	-0.16 (0.72)	-0.36 (0.57)	0.32
Memória de trabalho	0.07 (0.38)	-0.26 (0.7)	0.07
Linguagem	-0.22 (0.9)	-0.14 (0.94)	0.76
Memória imediata	-0.35 (0.83)	-0.47 (0.71)	0.6
Memória de longo prazo	-0.36 (0.79)	-0.39 (0.76)	0.92

¹A terapia de primeira linha representa pacientes que usam tratamentos recomendados pelas diretrizes da CANMAT como primeira linha para depressão bipolar (Yatham et al., 2013). DP: desvio padrão.

Entre as variáveis clínicas observadas na semana 0, destaca-se que tanto o grupo EMTr-H1 placebo como o EMTr-H1 ativa, apresentaram sintomas depressivos graves (HDRS-17>25), sintomas de ansiedade moderados (HARS-14<28) e nenhum dos pacientes apresentaram sintomas hipo(maniacos) (YMRS<6), sendo confirmado um episódio depressivo puro, sem características mistas e com características clínicas homogêneas quando comparados os dois grupos.

A principal hipótese clínica do presente estudo foi confirmada, indicando que o grupo que recebeu a estimulação ativa obteve uma melhora superior à simulada no final da fase de tratamento agudo (semana 4), apresentando uma diferença média de 4.88 na HDRS-17. Porém, na semana 6 ainda a resposta foi mantida, mas na semana 8, não se manteve (Gráfico 1) (Tavares et al., 2017). Para fins comparativos, o Instituto Nacional de Excelência Clínica (INEC) afirma que um diferencial de 3 pontos entre os grupos nos escores HDRS se traduz em uma diferença clinicamente significativa (Middleton et al., 2005).

Gráfico 1 - Mudanças nos escores referentes aos sintomas depressivos na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

Na análise dos dados clínicos por intenção de tratamento, os resultados do modelo misto empregado revelaram um efeito principal significativo de tempo ($p < 0.001$) e uma interação significativa do tempo vs. grupo ($p = 0.046$). Outras comparações de contraste revelaram que o grupo EMTr-H1 ativo foi superior ao EMTr-H1 placebo nas semanas 4 (diferença favorecendo EMTr-H1 ativo, $p = 0.03$) e 6 ($p = 0.02$), mas não em outros momentos. Os resultados foram semelhantes nas análises destes dados clínicos por protocolo (Tavares et al., 2017); sendo que todos os resultados comparativos e significativos do estudo foram considerados para $p \leq 0.05$.

Houve uma tendência para maiores taxas de resposta antidepressiva no grupo EMTr-H1 ativa (48%) vs. placebo (24%) ($p = 0.08$) na semana 4. Comparações sobre a resposta e remissão na semana 8 não foram estatisticamente significantes. A remissão foi definida como $\text{HDRS} \leq 7$ e a resposta antidepressiva como uma mudança de pontuação maior que 50% a partir do resultado da semana 0. Todos os remetentes foram respondedores, mas nem todos os respondedores foram remetentes. Também, não foram encontradas interações entre grupos em qualquer variável preditora, incluindo o tipo de TB e o número de falhas nos tratamentos farmacológicos efetivos do presente episódio. Entretanto, a frequência dos pacientes com DB tipo I e tipo II foi distribuída igualmente e a EMTr-H1 foi igualmente eficaz tanto para pacientes bipolares tipo I como do tipo II, e não somente eficaz no tratamento de sintomas depressivos, mas também em relação à melhoria do funcionamento global (Tavares et al., 2017).

5.2 Eventos adversos e episódios de (hipo)mania

As taxas de dor no couro cabeludo foram maiores no grupo EMTr-H1 ativa (20%) do que no placebo (0%) ($p=0.05$). Outros eventos adversos como dor de cabeça, dor no pescoço, sensação de queimação, queixas auditivas e dificuldades de concentração, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Não foram observados sintomas ou episódios de ciclagem (hipo)maníaca.

5.3 Avaliação da integridade do estudo cego

O grau de confiança da alocação do grupo EMTr-H1 ativa foi, para os avaliadores, de 52.17 (± 29.53) e 60 (± 31.46), respectivamente em pacientes que receberam estimulação simulada e ativa; enquanto que, para os pacientes, foi de 45.65 (± 30.46) e 53.57 (± 35.57), respectivamente. Ambas as diferenças não foram estatisticamente significativas ($t=0.85$, $p=0.4$; $t=0.8$, $p=0.43$, para avaliadores e pacientes, respectivamente). Portanto, tanto os avaliadores quanto os pacientes, não conseguiram identificar o grupo de alocação para o qual foram randomizados.

5.4 Desempenho neuropsicológico

Na tabela 9 são apresentados os resultados (valores brutos: média e DP) comparativos entre os grupos EMTr-H1 placebo e EMTr-H1 ativa nos principais testes neuropsicológicos ou em uma de suas partes nos três momentos de avaliação (semana 0, 4 e 6).

Tabela 9 - Pontuação bruta, média (desvio padrão), dos testes neuropsicológicos ao longo do tempo nos grupos EMTr-H1 placebo e EMTr-H1 ativa

Testes	Semana 0		Semana 4		Semana 8	
	Placebo	Ativo	Placebo	Ativo	Placebo	Ativo
Teste de Trilhas – Parte A	45 (18.5)	49.5 (20.1)	35.2 (14.5)	39.6 (13.8)	32 (9.4)	33 (14)
Teste de Stroop – Parte 1	15.9 (6.3)	14 (3.6)	16 (6.4)	14.2 (3.3)	14.4 (5.2)	14.5 (4)
Teste de Stroop – Parte 2	19 (7.4)	18.9 (5.8)	18.4 (6)	17.5 (3.8)	17.1 (6)	18.2 (4)

Continua na página seguinte

Subteste Códigos (WAIS-III)	59.9 (20.5)	58.9 (18.7)	61.3 (16.7)	61.6 (22)	66.2 (16.2)	60.4 (20.6)
Subteste Dígitos Ordem Direta (WAIS-III)	7.7 (2.4)	8.3 (2.4)	8.5 (2.6)	8.6 (2.5)	8.7 (2.4)	9.4 (2.9)
Teste da Figura Complexa de Rey - cópia	31.9 (3.7)	31.2 (5.5)	32.5 (4.1)	32.6 (3.9)	32.8 (3.6)	32.1 (3.8)
Subteste Cubos (WAIS-III)	31.1 (11.5)	29 (11.9)	30.5 (11.2)	32.4 (12)	34.2 (10.3)	33.7 (13.2)
Teste Wisconsin de Classificação de Cartas - acertos	40.4 (10.8)	38.4 (10.2)	44.8 (15.3)	40.8 (11.6)	47.3 (12.3)	42.3 (11.9)
Teste de Trilhas – Parte B	87.7 (36.5)	102 (51.8)	87.5 (36.7)	94.5 (40.7)	76.2 (42.5)	94 (49.3)
Subteste Dígitos Ordem Inversa (WAIS-III)	5.3 (2.3)	5.5 (2.8)	5.7 (2.4)	6.1 (2.9)	5 (2.3)	6.2 (2.9)
Subteste Sequência de Números e Letras (WAIS-III)	8.5 (2.9)	7.7 (2.4)	9.2 (3)	8.8 (3.4)	8.9 (2.6)	9.5 (3.7)
Teste de Stroop – Parte 3 (interferência)	28.6 (11.9)	27.8 (7.7)	26.2 (9.8)	28.1 (7.1)	24.6 (10.3)	27 (7.8)
Teste Wisconsin de Classificação de Cartas - erros perseverativos	13 (7.8)	15.4 (7.2)	8.8 (7)	11.1 (5.5)	8.5 (6.5)	12 (7.8)
Iowa Gambling Task - IGT	1.9 (21)	-7.4 (21)	16.2 (24.5)	-3.6 (20.7)	11.4 (28.9)	-3.3 (28.6)
Teste de Fluência Verbal fonêmica – ‘FAS’	30 (11.3)	31.4 (10.9)	33.8 (13)	31.9 (11.3)	36.7 (11.1)	35.5 (13.1)
Teste de Fluência Verbal semântica – ‘Animais’	16.6 (4.7)	16.8 (5.7)	17.8 (4.9)	17.3 (4.8)	18.3 (4.3)	16.2 (4.8)
Subteste de Memória Lógica – I (WMS-III)	19 (7.2)	18.6 (5.1)	23.3 (8.1)	20.5 (5.3)	24.3 (8.7)	23.3 (6.3)
RAVLT – Σ A1-A5	47 (12.4)	44.3 (10.5)	53.8 (12.7)	50.3 (12.3)	58.1 (11.9)	54.2 (13.4)
RAVLT – A6	8.8 (3)	8.5 (3.3)	11.4 (3.3)	9.6 (3.2)	11.2 (3.2)	10.2 (3.5)
Subteste de Memória Lógica – II (WMS-III)	16.6 (7.3)	16.2 (5.7)	22.3 (8.7)	18 (4.8)	23.8 (7.8)	21.4 (6.2)
RAVLT – A7	9 (3)	8.5 (3.5)	11.3 (3.1)	9.6 (3.5)	11.5 (3.1)	10.7 (3.5)
RAVLT – reconhecimento	13.1 (1.7)	13.3 (1.7)	13.8 (1.8)	13.9 (1.4)	13.8 (2)	14 (1.4)

RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditiva Verbal de Rey. Σ A1-A5: somatória do número total de palavras evocadas nas cinco evocações seguidas (A1, A2, A3, A4, e A5). A6: memória imediata após interferência. A7: memória de longo prazo após 20 minutos.

De maneira geral, se compararmos as médias normativas esperadas, para um adulto com aproximadamente 41 anos, em cada um dos testes que compuseram a bateria de avaliação neuropsicológica deste estudo, é possível constatar que a média dos resultados em cada teste na semana 0, condiz com o resultado esperado para indivíduos saudáveis da população brasileira. Sendo assim, é possível afirmar que a amostra de pacientes estudada, apesar do diagnóstico de TB, não apresenta indícios de deterioração significativos em decorrência da presença do transtorno ou do uso de medicação, independentemente do tratamento com EMTr-H1. No entanto,

serão apresentados a seguir, os gráficos com os respectivos resultados (média e desvio-padrão) e uma breve análise destes resultados correspondentes a todas as variáveis cognitivas avaliadas no estudo.

5.5 Resultados nos testes de atenção e velocidade de processamento

Gráfico 2 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de Trilhas – parte A, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

Na parte A do teste de Trilhas, o grupo EMTr-H1 placebo obteve um resultado na semana 0 (S0), superior, em comparação ao grupo EMTr-H1 ativa, respectivamente, $45 \pm 18,5$ v.s $49,5 \pm 20,1$, sendo que, nas semanas subsequentes, houve uma melhora progressiva (diminuição no tempo de realização do teste) em relação a ambos os grupos, passando para $35,2 \pm 14,5$ v.s $39,6 \pm 13,8$ na semana 4 (S4), e para $32 \pm 9,4$ v.s 33 ± 14 na semana 8 (S8), o que representa uma tendência de melhora, com efeito posterior ao tratamento favorecendo o grupo que recebeu EMTr-H1 ativa, já que o grupo EMTr-H1 placebo, como dito, obteve um resultado basal superior, apesar de não ter ocorrido uma diferença considerada significativa ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos, revelando um efeito significativo de tempo, mas não uma interação significativa do tempo vs. grupo.

Gráfico 3 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de Stroop – parte 1, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

Nesta 1ª parte do teste de Stroop (Cores), o grupo EMTr-H1 placebo obteve um resultado na S0, um pouco inferior, em comparação ao grupo EMTr-H1 ativa, respectivamente, 15.9 ± 6.3 v.s 14 ± 3.6 . Porém, o grupo EMTr-H1 ativa, não apresentou melhoras, mantendo um desempenho praticamente estável, tanto na S4, como na S8 ($S4=14.2 \pm 3.3$ e $S8=14.5 \pm 4$), enquanto o grupo EMTr-H1 placebo, apesar de também manter o desempenho estável na S4 (16 ± 6.4), apresentou uma redução de 1.5 segundos na comparação do desempenho entre a S0 para a S8 ($S8=14.4 \pm 5.2$). O que indica que o grupo EMTr-H1 ativa não respondeu ao tratamento neste aspecto cognitivo avaliado, não havendo uma diferença considerada significativa ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos, tanto em relação ao tempo, como para uma interação significativa do tempo vs. grupo.

Gráfico 4 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de Stroop – parte 2, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

Na 2ª parte do teste de Stroop (Palavras Coloridas), os grupos EMTr-H1 placebo e EMTr-H1 ativa apresentaram um mesmo desempenho na S0. Na comparação entre os grupos da S0 para a S4, enquanto o grupo EMTr-H1 placebo praticamente manteve um mesmo desempenho o grupo EMTr-H1 ativa apresentou uma redução de 1.4 segundos, evidenciando uma tendência de melhora imediatamente após o tratamento. Porém, na diferença dos escores entre a S0 e a S8, o grupo EMTr-H1 placebo obteve uma redução de 1.9 segundos em seu desempenho e o grupo EMTr-H1 ativa praticamente voltou a apresentar o mesmo escore obtido na S0, o que indica a não presença de um efeito tardio, pós-tratamento. Não foram observadas diferenças consideradas significativas ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos, tanto em relação ao tempo, como para uma interação significativa do tempo vs. grupo.

Gráfico 5 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao subteste Códigos (WAIS-III), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

No subteste Códigos - WAIS-III, ambos os grupos apresentaram praticamente o mesmo desempenho na S0, com 1.0 ponto a mais para o grupo EMTr-H1 placebo. Porém, na comparação entre os grupos da S0 para a S4, enquanto o grupo EMTr-H1 placebo obteve mais 1.4 pontos o grupo EMTr-H1 ativa teve um ganho de 2.7 pontos, além da diferença de 1.0 ponto a mais para o grupo EMTr-H1 placebo na S0, o que denota uma melhora um sutilmente superior para o grupo EMTr-H1 ativa, demonstrando uma pequena resposta imediata ao tratamento. Porém, na diferença dos escores entre a S0 e a S8, o grupo EMTr-H1 placebo obteve um ganho de 6.3 pontos, enquanto o grupo EMTr-H1 ativa aumentou o escore em apenas 1.5 pontos, o que indica a não presença de um efeito tardio, pós-tratamento. Portanto, não houve uma diferença considerada significativa ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos,

revelando um efeito significativo de tempo, mas não uma interação significativa do tempo vs. grupo.

Gráfico 6 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao subteste Dígitos Ordem Direta (WAIS-III), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

No subteste Dígitos Ordem Direta - WAIS-III, ambos os grupos apresentaram praticamente o mesmo desempenho na S0 e ganhos sutis (<1 ponto) na S4. Obtendo, na comparação entre a S0 e a S8, também um ganho sutil de mais 1 ponto (uma sequência de dígitos), o que representa uma não resposta ao tratamento. Apesar de não ter ocorrido uma diferença considerada significativa ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos, houve um efeito significativo de tempo, mas não uma interação significativa do tempo vs. grupo.

5.6 Resultados nos testes de memória de trabalho e função executiva

Gráfico 7 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste da Figura Complexa de Rey - cópia, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

No teste da Figura Complexa de Rey - cópia, ambos os grupos apresentaram praticamente o mesmo desempenho na S0, com uma diferença mínima a favor do grupo EMTr-H1 placebo. Já, na comparação entre a S0 e S4, como entre a S0 e a S8, enquanto o grupo EMTr-H1 placebo obteve um ganho <1 ponto o grupo EMTr-H1 ativa obteve um ganho >1 ponto. No entanto, apesar desta diferença favorecendo ao grupo EMTr-H1 ativa, estes ganhos foram muito pouco expressivos, não podendo caracterizar uma evidência clara relacionada à influência terapêutica da técnica. Não foram observadas diferenças consideradas significativas ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos, tanto em relação ao tempo, como para uma interação significativa do tempo vs. grupo.

Gráfico 8 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao subteste Cubos (WAIS-III), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

No subteste Cubos - WAIS-III, o grupo EMTr-H1 placebo obteve um resultado na S0, um pouco superior, em comparação ao grupo EMTr-H1 ativa, respectivamente, 31.1 ± 11.5 v.s 29 ± 11.9 . Porém, o grupo EMTr-H1 ativa obteve um desempenho superior ao grupo EMTr-H1 placebo, tanto na comparação entre a S0 e S4 (diferença de 2,8 pontos), como entre a S0 e S8 (diferença de 1,6 pontos), o que indica uma tendência de melhora através da neuromodulação 'profunda' favorecendo ao grupo EMTr-H1 ativa, principalmente quanto ao efeito imediato pós-tratamento com EMTr H1 na S4, quando o EMTr-H1 ativa apresentou um ganho de 3,4 pontos, enquanto o grupo EMTr-H1 placebo menos de 1 ponto. Entretanto, não foram observadas diferenças consideradas significativas ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos, tanto em relação ao tempo, como para uma interação significativa do tempo vs. grupo.

Gráfico 9 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste Wisconsin de Classificação de Cartas - acertos, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

No teste Wisconsin de Classificação de Cartas - acertos, o grupo EMTr-H1 placebo obteve um resultado na S0, levemente superior em comparação ao grupo EMTr-H1 ativa, respectivamente, 40.4 ± 10.8 v.s 38.4 ± 10.2 (ou seja, 2 acertos de diferença), sendo que, na comparação entre a S0 e a S4, como também entre a S0 e S8, apesar do EMTr-H1 placebo ter obtido um desempenho aparentemente superior, se descontados os 2 pontos de diferença presentes na avaliação basal, ambos os grupos obtiveram praticamente um mesmo resultado, o que indica que não houve diferença entre as performances dos dois grupos, o que representa uma não resposta ao tratamento. Apesar de não ter ocorrido uma diferença considerada significativa ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos, houve um efeito significativo de tempo, mas não uma interação significativa do tempo vs. grupo.

Gráfico 10 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de teste de Trilhas – parte B, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

Na parte B do teste de Trilhas, houve uma diferença na S0 de 14,3 segundos favorecendo ao grupo EMTr-H1 placebo. E, na comparação entre a S0 e a S4, o grupo EMTr-H1 ativa obteve uma diminuição de 7,5 segundos em sua performance, enquanto o grupo EMTr-H1 placebo não apresentou melhora. Portanto, se descontados os 14,3 segundos de diferença presentes na avaliação basal, a diferença aumenta para 21,8 segundos na S4, demonstrando uma tendência mais importante de melhora para o grupo EMTr-H1 ativa na comparação com o grupo EMTr-H1 placebo. E também, quando comparados os resultados entre a S0 e a S8, apesar do grupo EMTr-H1 placebo ter obtido uma diminuição de 11,5 segundos em seu desempenho, o grupo EMTr-H1 ativa obteve uma redução de 8 segundos, o que também efetiva um resultado mais favorável ao grupo EMTr-H1 ativa, descontada a diferença existente na avaliação basal. No entanto, apesar desta melhora, a diferença ainda não foi significativa ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos, não havendo um efeito significativo de tempo e nem para a interação do tempo vs. grupo.

Gráfico 11 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao subteste Dígitos Ordem Inversa (WAIS-III), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

No subteste Dígitos Ordem Inversa - WAIS-III, os grupos EMTr-H1 placebo e EMTr-H1 ativa, apresentaram praticamente um mesmo desempenho na S0, o que também vale na comparação entre a S0 e a S4, não havendo uma melhora considerável para ambos os grupos. E quando comparada a performance acumulativa entre a S0 e a S8, o grupo EMTr-H1 placebo manteve praticamente um mesmo desempenho e o grupo EMTr-H1 ativa obteve apenas uma diferença de uma sequência de dígitos a mais do que o controle, o que não representa uma diferença considerável. Entretanto, não foram observadas diferenças consideradas significativas ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos, tanto em relação ao tempo, como para uma interação significativa do tempo vs. grupo.

Gráfico 12 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao subteste Sequência de Números e Letras (WAIS-III), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

No subteste Sequência de Números e Letras - WAIS-III, ambos os grupos apresentaram praticamente o mesmo desempenho na S0, com uma diferença mínima (< que uma sequência) a favor do grupo EMTr-H1 placebo. Já, na comparação entre a S0 e S4, o grupo EMTr-H1 placebo obteve uma performance sutilmente menor (uma sequência a mais, descontada a pequena diferença da S0) do que o grupo que recebeu EMTr-H1 ativa. E na comparação entre os grupos da S0 para a S8, o grupo EMTr-H1 ativa conseguiu realizar duas sequências a mais que o placebo, o que pode indicar uma tendência de melhora tardia, mas não significativa. Entretanto, não foram observadas diferenças consideradas significativas ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos, tanto em relação ao tempo, como para uma interação significativa do tempo vs. grupo.

5.7 Resultados nos testes de controle inibitório

Gráfico 13 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de Stroop – parte 3, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

Na 3ª parte do teste de Stroop - interferência, ambos os grupos apresentaram praticamente o mesmo desempenho na S0, com uma diferença mínima (< que um segundo) a favor do grupo EMTr-H1 ativa. No entanto, na comparação entre os grupos da S0 para a S4, o grupo EMTr-H1 placebo, descontada a diferença na S0, obteve uma redução de 3 segundos, enquanto o grupo EMTr-H1 placebo não reduziu o seu tempo, o que se manteve entre a S0 e a S8, indicando que o tratamento não fez nenhum efeito positivo quanto ao controle inibitório. Além disso, apesar desta diferença constatada na performance entre os grupos, o resultado observado no grupo EMTr-H1 ativa não se caracterizou como um efeito deletério, pois quando comparada particularmente a evolução do resultado, este se tornou nulo, indicando ausência de efeito terapêutico. Apesar de não ter ocorrido uma diferença considerada significativa ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos, houve um efeito significativo de tempo, mas não uma interação significativa do tempo vs. grupo.

Gráfico 14 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste Wisconsin de Classificação de Cartas - erros perseverativos, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

No teste Wisconsin de Classificação de Cartas - erros perseverativos, o grupo EMTr-H1 placebo obteve 2,4 erros perseverativos à menos do que o grupo EMTr-H1 ativa na S0. Na comparação entre os dois grupos da S0 para a S4, ambos os grupos apresentaram uma diminuição de 4 erros e da S0 para a S8, mais uma redução de 4 erros para o grupo EMTr-H1 placebo e de 3 erros para o grupo EMTr-H1 ativa, sendo que descontada a diferença do número de erros perseverativos entre os grupos na S0, o grupo que recebeu EMTr-H1 ativa finalizou o estudo com 1 erro a menos do que o controle. Entretanto, esta pequena discrepância não representa uma diferença comparativa em resposta à EMTr H1 entre os dois grupos. Apesar de não ter ocorrido uma diferença considerada significativa ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos, houve um efeito significativo de tempo, mas não uma interação significativa do tempo vs. grupo.

Gráfico 15 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste computadorizado Iowa Gambling Task - IGT, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

No teste computadorizado Iowa Gambling Task - IGT, na comparação entre os grupos na S0, o grupo EMTr-H1 placebo obteve 1,9 escolhas favoráveis enquanto o grupo EMTr-H1 ativa apresentou 7,4 escolhas desfavoráveis, o que representa uma vantagem de 9,3 escolhas favoráveis para o grupo controle. Esta diferença de escolhas favoráveis continuou a ser mantida na comparação entre os grupos da S0 para a S4, sendo que o grupo EMTr-H1 placebo obteve uma vantagem de 10,5 escolhas melhores do que o grupo com estimulação real. Esta diferença, um pouco menor (5,4 escolhas), também se manteve na comparação entre os grupos da S0 para a S8, demonstrando que o grupo EMTr-H1 ativa continuou a apresentar escolhas desfavoráveis, apesar de terem se reduzido no decorrer do estudo, o que não caracteriza um efeito deletério da técnica neuromodulatória. Entretanto, não houve uma diferença considerada significativa ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos, apenas um efeito significativo de tempo, mas não uma interação significativa do tempo vs. grupo.

5.8 Resultados nos testes de linguagem

Gráfico 16 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de Fluência Verbal fonêmica – ‘FAS’, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

No teste de Fluência Verbal fonêmica, na S0 o grupo que recebeu EMTr-H1 ativa mencionou 1 palavra a mais do que o grupo EMTr-H1 placebo. Entre a S0 e S4, o grupo EMTr-H1 placebo passou a citar 03 palavras a mais do que o grupo de recebeu estimulação real e esta diferença de 03 palavras se manteve favorecendo o grupo EMTr-H1 placebo, na comparação com o grupo EMTr-H1 ativa da S0 para a S8. Este resultado influenciou as diferenças entre tempo e grupo do domínio cognitivo da linguagem no contraste que comparou a diferença de grupo entre a S4 e a S0, o que foi significativo ($p=0.01$), mostrando um aumento relativamente maior no desempenho do grupo EMTr-H1 placebo “vs.” o grupo EMTr-H1 ativa ao longo do tempo, mas não uma interação significativa do tempo vs. grupo. No entanto, sem caracterizar algum efeito adverso proveniente da técnica.

Gráfico 17 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de Fluência Verbal semântica – ‘Animais’, na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

No teste de Fluência Verbal semântica, ambos os grupos apresentaram o mesmo desempenho na S0. Porém, na comparação entre os grupos entre a S0 e a S4, como também entre a S0 e a S8, o grupo EMTr placebo obteve uma performance sutilmente melhor, mencionando 1 palavra a mais do que o grupo EMTr ativa, que não melhorou o desempenho. Entretanto, tal diferença é pouco expressiva, mas também influenciou os resultados comparativos no domínio da linguagem, denotando ausência de efeito da EMTr ‘profunda’ neste aspecto semântico que envolve a fluência verbal categórica, mas sem causar danos cognitivos. Entretanto, não houve uma diferença considerada significativa ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos para o efeito de tempo, mas houve uma interação significativa do tempo vs. grupo quando comparados os resultados entre a S0 e a S8.

5.9 Resultados nos testes de memória verbal imediata

Gráfico 18 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao subteste de memória imediata, Memória Lógica – I (WMS-III), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

No teste de memória lógica verbal imediata, os dois grupos praticamente apresentaram uma mesma performance na S0. Porém, na comparação entre os grupos da S0 para a S4, o grupo EMTr-H1 placebo, obteve uma lembrança de 4 itens das histórias a mais, enquanto o grupo EMTr-H1 ativa, apenas 2 itens. Entre a S0 e a S8, ainda houve diferença de 1 item a mais evocado pelo grupo EMTr-H1 placebo quando comparado ao grupo EMTr-H1 ativa, porém, como ambos os grupos demonstraram melhoras em seu desempenho, esta diferença não representou um efeito deletério da técnica sobre esta condição mnêmica. Entretanto, não houve uma diferença considerada significativa ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos, apenas um efeito significativo de tempo, mas não uma interação significativa do tempo vs. grupo.

Gráfico 19 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de memória imediata de palavras, Aprendizagem Auditiva Verbal de Rey (RAVLT), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

Em relação a capacidade de aprendizagem e de memorização verbal imediata (lista de palavras), na comparação entre os grupos na S0, o grupo EMTr-H1 placebo memorizou no total das cinco evocações imediatas, 3 palavras a mais do que o grupo EMTr-H1 ativa. Entre a S0 e a S4, ambos os grupos apresentaram praticamente uma mesma diferença de desempenho, conseguindo memorizar relativamente o mesmo número de palavras, porém, se descontada a vantagem da performance do grupo EMTr-H1 placebo na S0, o grupo EMTr-H1 ativa obteve um melhor resultado, mas não significativo. Tal resultado também foi observado na comparação entre os grupos da S0 para a S8, com a adição de 2 palavras a mais aproximadamente em favor do grupo EMTr-H1 ativa, que demonstrou uma capacidade de aprendizagem através da memorização imediata, um pouco melhor do que o grupo controle. Entretanto, não houve uma diferença considerada significativa ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos, apenas um efeito significativo de tempo, mas não uma interação significativa do tempo vs. grupo.

Gráfico 20 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de memória imediata de palavras após interferência, Aprendizagem Auditiva Verbal de Rey (RAVLT), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

Em relação à capacidade de aprendizagem e de memorização verbal, imediatamente após outras interferências verbais (nova lista de palavras), ambos os grupos demonstraram uma capacidade semelhante de memorização na S0. No entanto, o grupo EMTr-H1 placebo tanto na comparação da S0 para a S4, como da S0 para a S8, memorizou aproximadamente 1 palavra a mais do que o grupo EMTr-H1 ativa, que também obteve uma melhora sutil na memorização verbal imediata pós-interferência, ao longo do tempo, não caracterizando efeitos adversos quanto à capacidade de aprendizagem e de memorização verbal imediata decorrentes da estimulação profunda. Entretanto, houve uma diferença considerada significativa ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos para o efeito de tempo, como também na interação do tempo vs. grupo, quando comparados os resultados entre a S0 e a S4.

5.10 Resultados nos testes de memória verbal tardia

Gráfico 21 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao subteste de memória tardia, Memória Lógica – II (WMS-III), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

No teste de memória lógica verbal tardia (ou de longo prazo), os dois grupos apresentaram uma mesma performance na S0. Porém, na comparação entre os grupos da S0 para a S4, o grupo EMTr-H1 placebo, obteve uma lembrança de aproximadamente 6 itens a mais das histórias, enquanto o grupo EMTr-H1 ativa, apenas 2 itens. Esta diferença entre os grupos, de nível de recuperação da lembrança após a passagem do tempo, diminuiu entre a S0 e a S8, mas ainda houve uma diferença de 2 itens a mais evocados pelo grupo EMTr-H1 placebo quando comparado ao grupo EMTr-H1 ativa, porém, como ambos os grupos demonstraram melhoras em seu desempenho, esta diferença não representou um efeito adverso da técnica sobre a cognição neste aspecto mnêmico. Entretanto, houve uma diferença considerada significativa ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos para o efeito de tempo, como também na interação do tempo vs. grupo, quando comparados os resultados entre a S0 e a S4.

Gráfico 22 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de memória tardia de palavras após 20 minutos, Aprendizagem Auditiva Verbal de Rey (RAVLT), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

Em relação à capacidade de memorização verbal tardia (lista de palavras), na S0 ambos os grupos demonstraram praticamente um mesmo nível de recordação após a passagem do tempo (20 minutos), conseguindo evocar uma média de 9 palavras lembradas. Na comparação entre os grupos, da S0 para a S4, o grupo EMTr-H1 placebo, obteve a lembrança de 1 palavra a mais do que o grupo EMTr-H1 ativa. E entre a S0 e S8, ambos os grupos conseguiram evocar, tardiamente, 2 palavras a mais, o que, portanto, não representa um efeito de ganhos cognitivos, na capacidade de memorização e recuperação das informações tardiamente, provenientes à técnica. Entretanto, não houve uma diferença considerada significativa ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos, apenas um efeito significativo de tempo, mas não uma interação significativa do tempo vs. grupo.

Gráfico 23 - Mudanças nos escores brutos, média (desvio padrão), referente ao teste de memória de reconhecimento de palavras (RAVLT), na comparação entre os grupos EMTr-H1 placebo vs. EMTr-H1 ativa, ao longo do tempo

Em relação à capacidade de memorização e posterior reconhecimento das palavras que deveriam ter sido aprendidas, misturadas aleatoriamente a outras palavras diferentes, ambos os grupos que receberam EMTr-H1 placebo ou ativa, não demonstraram dificuldades e nem diferenças consideráveis no desempenho, obtendo um resultado comparativo sem maiores ganhos favorecendo à um dos grupos, na comparação entre todas as semanas (S0, S4 e S8) em que foram avaliados. O que indica uma preservação da capacidade de reconhecimento verbal e nenhum efeito do tratamento de neuromodulação empregado que pudesse evidenciar alguma eficácia ou comprometimento para a cognição, neste aspecto da função mnéstica avaliado. Entretanto, não houve uma diferença considerada significativa ($p \leq 0,05$) na comparação entre os grupos, apenas um efeito significativo de tempo, mas não uma interação significativa do tempo vs. grupo.

De maneira geral, os resultados apresentados indicam algumas tendências de melhora, demonstrando alguma resposta imediata ao tratamento ocorridas na S4, favorecendo ao grupo EMTr-H1 ativa, principalmente em relação ao teste de Trilhas parte A [atenção visual/varredura (ou rastreo visual) e velocidade de processamento visuomotora], à 2ª parte do teste de Stroop (Palavras Coloridas) [atenção e função executiva - flexibilidade cognitiva frente à interferência e velocidade de processamento da informação visual], ao subteste Códigos - WAIS-III [atenção-percepção visual/amplitude visual e velocidade de processamento visuomotora] e ao subteste Cubos - WAIS-III [organização perceptual - conceitualização visuoespacial e função executiva]

ligada à função visuoespacial]. Como também, à parte B do teste de Trilhas [função executiva - flexibilidade cognitiva relacionada à alternância (atenção visual alternada)], onde foi observada uma tendência de melhora do grupo EMTr-H1 ativa em comparação ao grupo EMTr-H1 placebo, tanto na S4 como na S8, o que pode indicar uma tendência de melhora tardia, que também foi constatada no subteste Sequência de Números e Letras [memória verbal de trabalho e de curto prazo] e na somatória das 5 fases de evocação de palavras - capacidade de aprendizagem e de memorização verbal imediata (lista de palavras) do teste RAVLT. No entanto, estas tendências que representam uma aparente movimentação positiva para uma possível evidência de melhora, ocorreram, na maioria das vezes, por uma diferença pequena entre os grupos, ao longo do tempo, não caracterizando uma diferença significativa, sendo observadas mais evidências favoráveis às funções cognitivas visuais do que verbais. Estes resultados apresentados particularmente em cada teste, são variáveis únicas, com pouca 'força' de medida se analisadas isoladamente. Frente a esta perda de 'poder', agregar testes em domínios cognitivos comuns de acordo com determinadas funções cognitivas (através de z-escores), é uma maneira de verificar o como uma função cognitiva ou um conjunto simultâneo delas, funciona em tarefas diferentes, mas que avaliam uma mesma função mental.

Entretanto, observamos melhoras, ao longo do tempo ($p < 0.001$) (Tabela 10), em todos os domínios cognitivos que construímos neste estudo (Figura 12). Não houve interação entre o tempo e o grupo para os domínios cognitivos, exceto para linguagem (Tabela 10). Para este domínio, embora na semana 0 não tenha sido encontrada nenhuma diferença de grupo ($\chi^2 = 0.57$, $p = 0.44$) o contraste que comparou a diferença de grupo entre a semana 4 e a semana 0, foi significativo ($\chi^2 = 6.05$, $p = 0.01$), mostrando um aumento relativamente maior no desempenho do grupo EMTr-H1 placebo "vs." o grupo EMTr-H1 ativa ao longo do tempo. Também, não encontramos nenhuma interação entre o grupo e o tempo para o Teste de Trilhas Parte A ($F = 0.23$, $p = 0.79$) e Parte B ($F = 0.26$, $p = 0.77$) e os demais testes citados que apresentaram alguma tendência de melhora. Além disso, a melhora da depressão não foi associada à melhoria cognitiva (Tabela 10).

A tabela 10 encontra-se apresentada na próxima página.

Tabela 10 - Resultados da análise de variância com medidas repetidas (ANOVA) para os efeitos principais e de interação dos fatores de tempo, grupo, tempo x grupo e depressão

	Tempo		Grupo		Tempo x Grupo		Depressão	
	χ^2	p	χ^2	P	χ^2	p	Coef	p
Atenção e velocidade de processamento	22.8	<0.001	0.38	0.54	1.16	0.56	-0.007	0.15
Memória de trabalho e Função Executiva	11.7	0.002	0.09	0.77	1.77	0.41	-0.002	0.56
Controle inibitório	16.9	<0.001	3.8	0.051	2.7	0.25	0.001	0.86
Linguagem	9.9	0.007	0.02	0.89	6.2	0.045	-0.001	0.81
Memória imediata	65.7	<0.001	0.83	0.36	4.11	0.13	-0.002	0.66
Memória de longo prazo	63.3	<0.001	0.21	0.64	5.1	0.08	0.003	0.56

NOTA: Resultados significativos ($p \leq 0,05$) estão destacados em negrito. χ^2 : qui-quadrado

Figura 12 - Gráficos de mudanças nos domínios cognitivos (z-escores) ao longo do tempo nos grupos EMTr-H1 ativo “vs.” EMTr-H1 placebo.

A figura 12 encontra-se apresentada na próxima página.

A figura 12 exibe as mudanças cognitivas (z escores: média±DP) ao longo do tempo nos grupos EMTr-H1 ativo e placebo para os 6 domínios cognitivos: (A) atenção e velocidade de processamento; (B) memória de trabalho e função executiva; (C) controle inibitório; (D) linguagem; (E) memória verbal imediata; (F) memória verbal de longo prazo.

5.11 Preditores de melhora cognitiva

As interações entre o grupo de tratamento e os domínios de atenção ($F=1,04$, $p=0,31$), controle inibitório ($F=2,17$, $p=0,15$), memória de trabalho ($F=1,04$, $p=0,31$), linguagem ($F=0,12$, $p=0,73$), memória imediata ($F=0,03$, $p=0,87$) e memória de longo prazo ($F=0,01$, $p=0,91$) não foram significativos. Portanto, nenhum domínio cognitivo previu a resposta do efeito da EMTr-H1 em comparação com a estimulação placebo. Além disso, não foram encontradas correlações entre depressão e melhora cognitiva (todas as correlações entre depressão e os 6 domínios cognitivos geraram um $p>0,44$).

Neste estudo exploratório, randomizado, controlado por placebo e que investigou a segurança cognitiva, tolerabilidade e a eficácia clínica, através da EMT ‘profunda’ para o tratamento da DB resistente, observamos melhora clínica em relação à gravidade da depressão e ao funcionamento global, e no efeito de tempo em todos os domínios cognitivos aferidos. Este ensaio clínico foi projetado para avaliar a segurança e eficácia clínica-cognitiva da EMTr através da bobina H1, como uma possível terapia complementar no tratamento de pacientes com DB resistente, considerando à escassez de estudos que avaliam a segurança cognitiva e a eficácia clínica das opções de tratamento neste grupo de pacientes, o que é particularmente desafiador, com apenas poucas opções atualmente disponíveis (Grunze et al., 2010; Pacchiarotti et al., 2013; Malhi et al., 2015; Goodwin et al., 2016).

No entanto, grande parte da amostra estudada (86%) foi composta por pacientes em regime de pelo menos um tratamento de terapia de primeira linha de acordo com as diretrizes de CANMAT (Yatham et al., 2013) no início do experimento, com 50% dos pacientes diagnosticados com DB usando lítio em doses clinicamente efetivas. Além disso, as frequências dos pacientes com DB tipo I e tipo II se distribuíram com igualdade, o que reforça as nossas descobertas no sentido de que a EMTr-H1 é uma opção terapêutica válida e segura para pacientes bipolares em episódio depressivo.

Todavia, as taxas de resposta e remissão foram inferiores às observadas no tratamento através da EMTr para a depressão unipolar (Berlim et al., 2014), o que pode ser explicado devido às menores taxas de resposta geralmente observadas na DB (Tondo et al., 2014). De fato, a taxa de resposta para a EMTr-H1 (48%) no estudo aqui realizado foi semelhante à taxa de resposta da EMTr tradicional para a DB (44,3%) de acordo com uma metanálise recente (McGirr et al., 2016).

Possivelmente, a falta de um achado significativo para a resposta clínica neste estudo aqui realizado ocorreu em virtude de uma análise insuficiente devido a um tamanho de amostra pequeno. Além disso, essa metanálise (McGirr et al., 2016) sugeriu que a EMTr de baixa frequência sobre o CPFDL direito poderia ser mais eficaz do que a alta frequência sobre o CPFDL esquerdo. No entanto, optamos por estimular o CPFDL esquerdo, pois a EMTr de baixa frequência sobre o CPFDL direito, ainda não foi bem investigada para a depressão unipolar. Além do mais, os resultados desta metanálise não estavam disponíveis quando o estudo aqui apresentado foi projetado. Entretanto, os resultados que observamos podem ser considerados promissores quanto a utilização da EMTr-H1 como terapia complementar no tratamento da depressão bipolar e estimula a realização de outros ensaios que comparem a eficácia desta nova técnica com as abordagens padrão de EMTr, que, embora sejam onerosas e requerem grandes tamanhos de amostra, são

necessárias para avaliar qual terapia não farmacológica produz maior melhoria clínica na depressão e seu impacto na cognição.

As taxas de dor no couro cabeludo foi o único evento adverso mais prevalente na comparação entre a EMT-H1 ativa vs. placebo. Porém, esse efeito adverso não gerou desgaste e foi considerado leve pelos participantes que o experimentaram. Este efeito, também não foi suficientemente importante a ponto de prejudicar a integridade da condição de ‘cegamento’ presente no estudo, já que, tanto os pacientes como os avaliadores não adivinharam, ao término do ensaio, para qual grupo de alocação foram randomizados.

O presente estudo durou 8 semanas no total, com um período de seguimento de 4 semanas após a fase de tratamento agudo (que também durou 4 semanas), período em que os pacientes foram monitorados e avaliados, mas não receberam sessões extras (além das 20 sessões previstas) de estimulação. Durante este período, a eficácia da EMTr-H1 diminuiu progressivamente ao longo do tempo, com superioridade na semana 6, mas não mais na semana 8.

Possivelmente, os protocolos de EMT utilizados para o tratamento da DB, devem ser diferentes do que para a depressão unipolar. De fato, em uma metanálise (Kedzior et al., 2015) que avaliou os efeitos antidepressivos da EMTr após a fase de tratamento aguda, os resultados da EMTr na depressão unipolar foram estáveis, embora não tenham sido observados efeitos antidepressivos duradouros em ensaios que também incluíram pacientes com DB. Além disso, recentes estudos naturalísticos sobre a EMTr na depressão unipolar descobriram que maximizar o número de sessões até 30, também pode trazer ganhos clínicos significativos, particularmente para indivíduos resistentes ao tratamento (McDonald et al., 2011; Carpenter et al., 2012). Outro estudo utilizando a EMTr na DB também observou que mais sessões de estimulação na fase de tratamento agudo, foram associadas a menores taxas de recaída (Cohen et al., 2010).

A propósito, no principal ensaio clínico controlado e randomizado sobre a EMTr através da bobina H1 no tratamento da depressão unipolar e que demonstrou a eficácia e tolerância da técnica, 20 sessões de estimulação (tratamento agudo) foram seguidas por duas sessões de manutenção por semana, durante 12 semanas (Levkovitz et al., 2015). No estudo aqui realizado, não empregamos nenhum cronograma de manutenção na fase de seguimento, entre as semanas 4 a 8, crendo que os estabilizadores de humor que os pacientes estavam utilizando, manteriam a melhora clínica após a fase de tratamento agudo. Considerando estas evidências, provavelmente os pacientes com DB também podem vir a se beneficiar com um regime de tratamento mais longo e/ou um tratamento de manutenção, com a adição de sessões de EMTr-H1, após a fase de tratamento agudo, somado ao acompanhamento de uma avaliação cognitiva, principalmente considerando a

segurança com a aplicação da EMTr-H1 mais à longo prazo, com fases de manutenção mais estendidas.

Embora não tenha havido interação entre o grupo de alocação e o uso de benzodiazepínicos, um efeito menos promissor foi observado com o uso de ansiolíticos. Importantes ensaios clínicos pragmáticos no transtorno bipolar mostraram que o uso de benzodiazepínicos em pacientes com DB parece ser um marcador para um curso de doença mais grave, com um maior risco de recorrência, o que está associado à grande complexidade da doença (Perlis et al., 2010; Bobo et al., 2015). Estes efeitos ocorreram independentemente dos níveis de ansiedade ou da presença de comorbidades. Essas observações podem explicar por que os usuários de benzodiazepínicos em nosso estudo apresentaram um pior resultado clínico e cognitivo, independentemente do grupo de alocação.

Um estudo recente discutiu que respostas de placebo superiores a 30% em ensaios controlados por placebo na DB podem prejudicar o desenvolvimento do ensaio (Iovieno et al., 2016). No presente estudo, a resposta ao placebo foi inferior a 30%, o que acrescenta evidência em relação à sua validade interna.

Quando desenhamos este estudo exploratório sobre os efeitos cognitivos da EMTr-H1 na DB, que é objeto de investigação da presente tese, a CANTAB seria a bateria que pretendíamos utilizar, considerando que a mesma é composta por testes já consagrados na literatura que avaliam déficits cognitivos que são marcados para a depressão. Porém, na época, não foi possível a utilização deste instrumento computadorizado de mensuração cognitiva, pois o mesmo ainda não se encontrava adaptado para a utilização na língua portuguesa. Então, optamos por compor uma bateria de testes de avaliação neuropsicológica que abarcassem instrumentos para mensurar funções cognitivas específicas e que se mostram presentes no TB (Rocca e Lafer, 2006), baseada em formatos de avaliações neuropsicológicas em estudos prévios sobre os efeitos cognitivos da EMTr e alterações cognitivas possíveis e comuns nos distúrbios do humor (Guse et al., 2010), abrangendo os principais domínios cognitivos estudados na DB (tabela 1: p. 4) (Yatham et al., 2010).

Sendo assim, no que tange à melhoria cognitiva, esta só ocorreu ao longo do tempo para todos os pacientes, independentemente do grupo de alocação. Para o domínio da linguagem, a melhoria relativa foi maior no grupo EMTr-H1 placebo “vs.” o grupo EMTr-H1 ativa, embora isso tenha ocorrido principalmente devido a menores pontuações na linha de base no grupo simulado. Assim, nossos resultados suportam a hipótese de que o tratamento da DB com EMTr através da bobina H1 sobre o CPFDL é seguro em termos de resultados cognitivos.

Como este é, ao nosso melhor conhecimento, o primeiro estudo que avaliou a segurança cognitiva da EMT através da bobina H1 para o tratamento da DB, nossos resultados não podem ser comparados diretamente com achados prévios. Não obstante, uma metanálise recente de ensaios controlados por placebo avaliou os efeitos cognitivos da EMTr em pacientes com depressão unipolar e bipolar (Martin et al., 2017)¹⁷ onde encontraram melhora apenas para o Teste de Trilhas Parte A e B, mas não para outros testes avaliados, como Dígitos, Códigos, Stroop entre outros, indicando efeitos de aumento cognitivo modestos específicos de velocidade psicomotora, inspeção visual e alternância de posição, o que também foi observado em na bateria de avaliação neuropsicológica que utilizamos. Entretanto, os autores hipotetizaram que suas descobertas estavam associadas ao baixo número de observações, pois os resultados positivos foram observados para as variáveis nas quais a maioria dos dados estava disponível. No estudo que realizamos, esses testes também foram aplicados e não foram encontrados efeitos específicos da EMTr-H1 favorecendo o grupo ativo, apesar, de algumas tendências de melhora cognitiva principalmente de ordem visual e poucas de ordem verbal que foram observadas; embora não possamos distinguir se essa diferença ocorreu devido ao baixo número de observações no presente estudo ou devido às especificidades da doença (isto é, transtorno bipolar vs. unipolar).

Não encontramos correlação entre as alterações nos escores de depressão e as mudanças na melhoria cognitiva. Teoricamente, poderia se esperar que os pacientes que apresentassem maior melhora da depressão também apresentassem melhora cognitiva. No entanto, nossos resultados concordam com um estudo recente que também empregou uma intervenção não farmacológica - privação total de sono - para o tratamento da DB e que não apresentou associação de melhora cognitiva com tratamento antidepressivo (Poletti et al., 2014). Isto sugere que os déficits cognitivos são características específicas presentes no transtorno bipolar e não sintomas que ocorrem apenas nas fases depressivas agudas da doença.

Além disso, nenhum domínio cognitivo estudado previu a resposta antidepressiva. Até a presente data, apenas alguns preditores de resposta para a EMTr na DB foram identificados, incluindo idade mais jovem, baixa refratariedade e presença de sintomas cognitivos afetivos (Cohen et al., 2010; Rostami et al., 2017). Em contraste, existem vários candidatos à preditores de resposta antidepressiva para a EMTr na depressão unipolar, incluindo marcadores genéticos, moleculares e de neuroimagem (Silverstein et al., 2015). Isso reforça a necessidade de novas pesquisas sobre o emprego da técnica para a DB.

6.1 Considerações metodológicas

. O pequeno tamanho da amostra foi a principal limitação do estudo, que talvez não tenha sido adequadamente desenhado para os resultados secundários, tal como resposta e status de remissão e acompanhamento em longo prazo. Portanto, nossos resultados clínicos devem ser interpretados como preliminares e orientados para novas hipóteses em futuros ensaios que são fundamentais. Além disso, nossos achados podem não ser generalizáveis para pacientes com DB em terapia simultânea com AD, pois esses pacientes não foram incluídos no estudo. E mesmo considerando que a utilização desta classe de drogas na DB permaneça controverso (Yatham et al., 2013), Pacchiarotti et al., 2013), na maioria dos contextos clínicos da vida real essas drogas ainda são frequentemente utilizadas.

Os pacientes que apresentaram um LM maior que 70% na linha de base não foram incluídos no estudo. Este critério foi empregado porque maiores intensidades aplicadas produzem mais eventos adversos, como dor de cabeça e local. Para reduzir os efeitos colaterais locais e aumentar a tolerabilidade, estudos fundamentais de EMTr (George et al., 2010) abarcam o aumento progressivo da intensidade da estimulação durante ou ao longo de várias sessões. No entanto, esta abordagem foi associada a uma menor eficácia da EMT-H1 na depressão (Levkovitz et al., 2015), possivelmente porque as sessões em intensidades menores que 120% do LM são menos efetivas (Levkovitz et al., 2009).

Como nosso estudo usou um tamanho de amostra pequeno, adotamos o critério de elegibilidade para um LM máximo, com o objetivo de aumentar a adesão dos pacientes e a validade interna do ensaio. No entanto, nossos achados não são generalizáveis aos pacientes que apresentam LM maior que 70% na linha de base, um problema que deve ser investigado em estudos futuros.

Além disso, não empregamos métodos de neuronavegação para controlar mais precisamente a localização no córtex do alvo a ser estimulado. Na realidade, como a bobina H1 produz campos elétricos que são relativamente não focais e profundos (Deng et al., 2013), a área estimulada do cérebro em nosso estudo não garante uma máxima precisão.

Quanto aos aspectos cognitivos avaliados, o nosso estudo também apresenta algumas limitações. Primeiro não incluímos um grupo de controle saudável, o que teria sido útil para avaliar em que medida nossos pacientes estavam prejudicados na linha de base e se eles "normalizaram" após o tratamento. E mesmo que existam critérios comparativos de normalidade na literatura, a comparação direta com um grupo controle saudável é a mais indicada.

Em segundo lugar, apesar de ampla e em conformidade com a ISBD-BANC, Consenso - 2010, a bateria de testes de avaliação neuropsicológica pode não ter sido suficientemente sensível para detectar melhorias cognitivas específicas. Por exemplo, estudos que utilizam estimulação cerebral não invasiva e que evidenciaram superioridade da EMTr ativa “vs.” EMTr placebo, geralmente usaram testes computadorizados, como a tarefa “n-back task”, a bateria CANTAB Cambridge Cognition®, entre outros (Oliveira et al., 2013; Tortella et al., 2015; Wu et al., 2016). Como descrito anteriormente, no projeto inicial deste estudo estava proposta a utilização da CANTAB, porém isto não foi possível, pois o instrumento ainda não se encontrava traduzido e adaptado para a língua portuguesa, o que inviabilizou a sua utilização. Também, outros domínios cognitivos que foram modulados com sucesso pela estimulação cerebral, como a cognição social (Donne et al., 2011) não foram testados no presente estudo.

No entanto, algumas sugestões de instrumentos ou estratégias de avaliação cognitiva na DB são bem vindas. Ao contrário dos testes executivos clássicos que podem depender fortemente da integridade do CPFDL, os testes multitarefa, como o “Hotel task” (Torralva et al., 2009), são mais dependentes do córtex frontal anterior - córtex pré-frontal rostral, área na parte mais anterior do córtex frontal que abrange aproximadamente a área 10 de Brodmann (Gilbert et al., 2006, Roca et al., 2010). Recentemente, outros autores sugeriram que a avaliação neuropsicológica na DB incluía testes de inteligência geral, juntamente com uma ou mais tarefas específicas que permitam a avaliação de déficits frontais residuais, associadas com o funcionamento frontal anterior (Goitia et al., 2017).

Em terceiro lugar, devido a razões éticas, os participantes não foram medicados pelos médicos responsáveis da equipe de pesquisa, embora o uso de farmacoterapia tenha sido equilibrado entre os grupos. Por fim, a melhora cognitiva geral ao longo do tempo pode ser em parte atribuível aos efeitos da prática. Apesar da presença do controle por placebo, os testes utilizados ficam de certo modo vulneráveis aos efeitos de aprendizagem através da prática, pois são relativamente simples e os pacientes foram testados 3 vezes em um intervalo curto pelos mesmos instrumentos (Calamia et al., 2012).

Um dos pontos fortes do estudo inclui o desenho controlado por placebo, o que nos permitiu verificar que a melhora cognitiva ocorreu ao longo do tempo e não devido ao tratamento.

Além disso, a maioria dos estudos sugerindo efeitos pró-cognitivos da estimulação cerebral são limitados devido ao fato de serem desenhos abertos e com amostras pequenas (Tortella et al., 2014).

Contudo, utilizamos uma bateria neuropsicológica abrangente, com mais de 20 testes, levando-nos a concluir que o EMTr-H1 apresenta segurança

cognitiva para os domínios avaliados, o que, no entanto, deve continuar a ser investigado.

6.2 Implicações clínicas e de pesquisa

O presente estudo mostra que a EMTr-H1 é uma intervenção segura de uma perspectiva cognitiva, como tratamento para DB. Isto é clinicamente importante, uma vez que a disfunção cognitiva é comum e debilitante em pacientes com DB, e os sintomas cognitivos persistem após um tratamento adequado (Yatham et al., 2013). Inclusive, certas classes de medicamentos, como medicamentos antipsicóticos, podem até aumentar a disfunção cognitiva devido aos seus efeitos diretos na velocidade psicomotora pela sedação (Yatham et al., 2013). E mesmo indiretamente, a farmacoterapia pode aumentar a disfunção cognitiva através de ganho de peso e comorbidades cardiovasculares, e que estão relacionadas à disfunção cognitiva (Yatham et al., 2013). Portanto, o perfil de segurança da EMTr através da bobina H1 e as propriedades antidepressivas, mostrados no estudo publicado anteriormente (Tavares et al., 2017), a tornam uma opção apropriada para o tratamento da DB.

Do ponto de vista da pesquisa, nossos achados fomentam estudos adicionais explorando intervenções de EMTr para melhoria cognitiva em DB. O primeiro passo seria definir a área ideal do cérebro a ser estimulada em prol de um determinado aprimoramento cognitivo. Embora a maioria dos estudos se focarem no CPFDL, outras áreas do cérebro também podem desempenhar um papel crítico na cognição e no aprimoramento do humor. Uma dessas áreas é o CPFDM, que é um ponto onde as redes corticais para o controle cognitivo e regulação de sua influência se convergem (Phillips e Swartz, 2014). Um estudo aberto revelou resultados promissores em relação à segurança, humor e melhoria cognitiva da EMTr sobre o CPFDM em indivíduos deprimidos (Schulze et al., 2016). No entanto, pouco se sabe se os efeitos não focais e profundos da EMTr-H1 são particularmente benéficos para o aprimoramento cognitivo, considerando que os efeitos dessa intervenção não foram ainda sistematicamente investigados em indivíduos saudáveis.

O segundo passo seria a concepção de estudos especificamente desenvolvidos para avaliar o aprimoramento cognitivo. Possíveis abordagens podem ser: (1) uso de instrumentos mais sensíveis e específicos para detectar mudanças cognitivas - por exemplo, a tarefa “n-back task”; (2) selecionar populações específicas com comprometimento cognitivo para evitar efeitos de ‘teto’ sobre a cognição; (3) combinando EMTr com outras abordagens não

farmacológicas - por exemplo, remediação cognitiva - para aumentar os efeitos de ambas as intervenções (Tortella et al., 2014).

Finalmente, pesquisas futuras devem examinar se os efeitos da EMTr na depressão unipolar e bipolar são diferentes. Embora os efeitos de aprimoramento pró-cognitivo da EMTr para a depressão unipolar sejam modestos, tais pacientes são menos prejudicados cognitivamente do que aqueles com DB. Neste contexto, é possível que o último grupo venha a se beneficiar mais da EMTr (Redlich et al., 2014). Estudos que comparem os efeitos cognitivos da EMTr em indivíduos saudáveis e pacientes com depressão unipolar e bipolar seriam úteis para esclarecer essa questão.

Além disso, a maioria dos modelos da neurociência cognitiva para investigar, diagnosticar e tratar distúrbios do humor, identifica redes neurais semelhantes e regiões do cérebro envolvidas em processos neuropsicológicos na neurocognição do humor. No entanto, estes modelos diferem em termos de funções específicas associadas aos processos neurais e como elas interagem. Através da integração das principais funções cognitivas (processos de atenção, avaliação e resposta) e compreensão de como estas se relacionam com o funcionamento neural, pode ser criada uma melhor metodologia para pesquisa sobre a depressão, dentro de modelos neurocognitivos de distúrbios do humor (Malhi et al., 2015b).

As anormalidades cognitivas são uma parte estabelecida da sintomatologia dos distúrbios do humor. No entanto, ainda existem perguntas sobre o perfil exato desses déficits em termos dos domínios mais afetados, suas origens e sua relação com subtipos clínicos (Porter et al., 2015). Foram examinados estudos (metanálises e análises de metaregressão) que analisaram a função cognitiva no TB e na depressão maior unipolar, em especial atenção aos possíveis mediadores do comprometimento cognitivo. Os resultados não suportam a presença de déficits específicos em um ou mais domínios considerados importantes, mas sim um déficit moderado em uma variedade de domínios em ambas as manifestações depressivas. Os dados sobre mediadores clínicos são inconsistentes, mesmo em relação ao efeito do estado de humor (Porter et al., 2015).

Dada à heterogeneidade fenotípica e biológica da depressão, em um projeto de estudo prospectivo incluindo um grupo de controle saudável (Baune et al., 2015), estão sendo realizadas avaliações fenotípicas relacionadas ao desempenho cognitivo, com o objetivo de identificar correlatos biológicos "genômicos" nas dimensões cognitivas da depressão. O estudo inclui pacientes com diagnóstico primário de um episódio depressivo maior de transtorno depressivo maior ou transtorno bipolar de acordo com os critérios DSM-IV-TR. O sangue está sendo coletado para análises abrangentes de descoberta genômica de correlatos biológicos das dimensões cognitivas da depressão (Baune et al., 2016).

Déficits neurocognitivos estão presentes em pacientes com TB e em seus parentes não afetados (não bipolares), mas ainda não se esclareceu quais domínios são mais frequentemente prejudicados e a extensão do comprometimento resultante de fatores genéticos compartilhados. Estudos encontraram mais comprometimento em pacientes com TB do que em seus parentes, sugerindo que déficits neurocognitivos relacionados à atenção, velocidade de processamento, aprendizagem e memória verbal e fluência verbal pode ser resultado da própria doença e/ou de seu tratamento (Cardenas et al., 2016). No entanto, os pequenos tamanhos de amostra, as diferenças entre parentes estudados (por exemplo, relacionamentos, status de diagnóstico, idade) e diferenças nos instrumentos de avaliação, podem contribuir para inconsistências no desempenho neurocognitivo relatado entre parentes não bipolares. Portanto, são necessários estudos adicionais sobre estas questões (Cardenas et al., 2016).

Porém, mesmo havendo alguns resultados, digamos, promissores mas não muito consistentes, ainda não é possível considerar a EMTr como uma estratégia para reabilitação através da restauração de déficits cognitivos. A quantidade de estudos confiáveis que abordam a sua eficácia em relação à cognição ainda é insuficiente, principalmente considerando a aplicabilidade variada do método e a diversidade de comprometimentos cognitivos nas doenças neuropsiquiátricas, o que mantém aberta uma vasta possibilidade de pesquisas futuras, inclusive com humanos saudáveis. Estando os princípios éticos prioritariamente considerados.

Hamilton e colaboradores (2011) destacam o uso potencial da estimulação cerebral não invasiva para melhorar funções neuropsiquiátricas em tarefas cognitivas, humor e cognição social. Porém, chamam a atenção para os aspectos éticos envolvidos na indicação indiscriminada da “neuropsiquiatria cosmética”, com finalidade de melhorar as habilidades de pessoas com cognição normal e a promessa de mudanças na qualidade dos pensamentos e sentimentos. Por exemplo, melhorar a eficiência no trabalho, a atenção na escola ou a sensação de alegria na vida privada. Comparam o uso da EMTr à prescrição de uma medicação para potencialização ou manipulação cognitiva (Hamilton et al., 2011).

Contudo, a literatura sobre os efeitos cognitivos resultantes da EMTr no CPFDL, apesar de em alguns aspectos controversos, tem demonstrado que a técnica apresenta efeitos modestos sobre a cognição. Alguns resultados de efeitos cognitivos positivos, podem ter causado ‘entusiasmo’ e muito se acreditou que a EMTr poderia ser um recurso de potencialização cognitiva, principalmente por que a depressão se ameniza. Além disso, poucos estudos foram controlados, muitos abertos e com amostras pequenas e metodologia limitada. Entretanto, mesmo assim, ainda há muito a pesquisar. Sabe-se que a EMTr, dentro dos parâmetros mais estudados até o momento, é eficaz na

amenização da depressão e a cada dia, fica mais evidente, que esta técnica não invasiva também não causa efeitos deletérios à cognição. No aspecto da avaliação de segurança, a mensuração cognitiva está se tornando um critério de acompanhamento cada vez mais essencial, já que as neurociências estão evoluindo astronomicamente e a tecnologia de estimulação não invasiva faz parte desta evolução, tentando desenvolver novos mecanismos que quebrem o paradigma para se desvendar os efeitos da EMTr em áreas muito mais profundas, específicas e de forma muito mais focal e precisa. Portanto, questões éticas devem ser consideradas.

7 Conclusão

Neste ensaio randomizado e controlado por placebo, constatamos que a EMTr ‘profunda’ através da bobina H1 é uma terapia de adição potencialmente eficaz e bem tolerada em pacientes com depressão bipolar resistente que receberam farmacoterapia adequada. Os efeitos antidepressivos foram mais evidentes imediatamente após o término da fase de tratamento agudo (20 sessões de EMTr-H1) e progressivamente desapareceram durante as 4 semanas de seguimento, o que sugere que um tratamento de manutenção com EMTr-H1 pode ser necessário, após a fase aguda, para a garantia de uma resposta clínica mais duradoura.

Entretanto, devido à natureza da técnica gerar campos magnéticos mais profundos, porém difusos, havia uma possibilidade do desencadeamento de alterações cognitivas. Porém, observamos que, apesar da EMTr-H1 não demonstrar uma reparação ou melhora cognitiva independente ou acompanhando a eficácia em relação ao humor depressivo, também não produziu efeitos cognitivos deletérios em pacientes com DB, o que evidencia a sua segurança cognitiva.

Isso sugere que a EMTr ‘profunda’ através da bobina H1 é uma intervenção antidepressiva segura para a cognição em pacientes bipolares que geralmente, já apresentam um comprometimento cognitivo ‘marcado’. Porém, sendo ainda, um campo vasto de estudo a ser mais bem investigado.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1.

NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:..... **SEXO :** M ☐ F
DATA NASCIMENTO:...../...../.....
ENDEREÇO:.....
Nº..... APTO:BAIRRO:.....
CIDADE:.....**CEP:**.....
TELEFONES: DDD (.....)

2.

RESPONSÁVEL LEGAL:.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:..... **SEXO :** M ☐ F
DATA NASCIMENTO:...../...../.....
ENDEREÇO:.....
Nº..... APTO:BAIRRO:.....
CIDADE:.....**CEP:**.....
TELEFONES: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “Avaliação da Eficácia Clínico-Cognitiva e Segurança da Estimulação Magnética Transcraniana com Bobinas H1 no tratamento de Episódios de Depressão Bipolar”

2. PESQUISADOR: ANDRE RUSSOWSKY BRUNONI

CARGO/FUNÇÃO: PSQUIATRA/PESQUISADOR E ORIENTADOR

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL CRM-SP Nº: 115.986

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Psiquiatria/ SIN-EMT

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 1 (um) ano e meio (a partir de 06/01/2014)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

As informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo experimental que visa investigar a eficácia de uma nova forma de tratamento de estimulação profunda para pessoas que estão sofrendo de episódio depressivo e que apresentem diagnóstico de Transtorno Bipolar. Os pacientes serão estudados através de entrevistas e escalas de avaliações, a partir da aplicação de estimulação magnética transcraniana repetitiva com bobinas H. Trata-se de um estudo “duplo-cego”, isto é, os pesquisadores envolvidos não terão acesso à análise dos resultados até que se finalize a pesquisa.

Os participantes serão sorteados em dois grupos: um que receberá a estimulação magnética transcraniana (real), e outro que receberá o placebo. Se você for sorteado para o grupo que vai receber a estimulação magnética transcraniana real, receberá a aplicação diariamente. Você pode também ser sorteado para receber aplicação de estimulação magnética transcraniana placebo, mas também receberá a aplicação diariamente. Neste caso, a estimulação magnética parece real, porém não faz nenhum efeito, e é usada para que se possa estudar o que acontece com os pacientes que não recebem a estimulação magnética transcraniana e melhor compará-los com os que receberam a estimulação real.

No entanto, se você for “sorteado” para tratamento no grupo “placebo”, após o término de todos os procedimentos do estudo, poderá, em seguida, realizar o mesmo formato de tratamento, mas com EMTr superficial, que é a técnica mais utilizada atualmente e comprovada cientificamente para o tratamento de determinadas depressões.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros

A pesquisa utilizará um aparelho comum para a aplicação da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) mas com uma nova bobina em formato H (as bobinas mais comuns utilizadas são em formato 8 e são capazes apenas de realizar estímulos em áreas superficiais do cérebro), para serem atingidas áreas mais profundas do cérebro e que são responsáveis pelo desequilíbrio do humor quando estão em disfunção.

A EMTr é um método relativamente novo e seguro que está sendo empregado em diversos países, ainda em fase de pesquisa, para o tratamento da depressão, da esquizofrenia e do zumbido, com alguns bons resultados. Este aparelho tem uma espécie de ímã que é colocado próximo da cabeça por um período curto de tempo. Você não sentirá nada, a não ser um pouco de formigamento ou incômodo no couro cabeludo. Durante a estimulação, você ficará acordado por todo o tempo, acompanhando tudo o que for feito. O estudo vai verificar se essa estimulação é eficaz para o tratamento da depressão bipolar.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados

Para avaliar a sua melhora, você vai responder a algumas perguntas de questionários (entrevistas) e realizará alguns testes que foram elaborados para verificar a melhora do quadro de humor e seu impacto no contexto geral do funcionamento clínico e cognitivo. Você responderá a estas perguntas semanalmente e realizará testes no começo, no meio e no fim do estudo.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3

Como já foi descrito anteriormente, a estimulação magnética transcraniana repetitiva é um procedimento que já é utilizado há algum tempo para vários transtornos psiquiátricos. A maior parte das pesquisas é para tratamento da depressão. As queixas mais frequentes dos pacientes que já utilizaram este tratamento são dores de cabeça (mais ou menos um em cada dez pacientes sente isto). A dor de cabeça costuma ser leve, e melhora com analgésicos simples (por exemplo, AAS, paracetamol, dipirona) que podem resolver o problema. No passado, ocorreram crises convulsivas (parecidas com ataques epiléticos) com a aplicação da estimulação magnética transcraniana. Contudo, nunca foi descrito um caso de convulsão com a técnica que será empregada neste estudo e os parâmetros de segurança serão rigidamente seguidos.

5 – Benefícios para o participante:

Trata-se de um estudo experimental testando a hipótese de que a aplicação da EMT com bobina H1 atinge regiões mais profundas do cérebro e melhora o quadro clínico e a condição cognitiva de sujeitos com episódios de depressão bipolar, e pode ser considerada uma técnica segura e praticamente livre de efeitos colaterais.

Os pacientes do grupo placebo poderão, caso for de seu interesse, receber tratamento ativo, gratuitamente, idêntico ao do grupo ativo, com EMTr, superficial, após o término dos procedimentos da pesquisa.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar

Até o momento, não há abordagem específica e totalmente eficaz de tratamento. Estabilizadores de humor apresentam resultados parcialmente efetivos no tratamento da fase depressiva da doença e os antidepressivos podem induzir a fases maníacas ou aceleração de fase entre pacientes cicladores bipolares.

7 – Garantia de acesso

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são o Dr. Andre Russowsky Brunoni, o Dr. Martin Luiz Myczkowski e o Dr. Rodrigo Lancelote Alberto, que podem ser encontrados no endereço Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar, Cerqueira César, São Paulo – SP. Telefone (11) 2661-8159. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos,

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição

Você não é obrigado a participar deste estudo (participação voluntária) e sua recusa não impedirá de você e/ou o seu médico de receberem orientações e informações sobre o seu diagnóstico e tratamento. Concordando em participar, você estará colaborando para aumentar nosso conhecimento sobre o tratamento para o episódio depressivo bipolar, podendo se retirar deste estudo a qualquer momento que julgar.

9 – Direito de confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com a de outros participantes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos (fase com EMTr, superficial), ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores

Você poderá ser atualizado sobre os resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

11 – Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Os gastos com condução e refeição deverão ser arcados pelo participante.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação da Eficácia Clínico-Cognitiva e Segurança da Estimulação Magnética Transcraniana com Bobinas H1 no tratamento de Episódios de Depressão Bipolar”. Eu discuti com o Dr. Andre Russowsky Brunoni e/ou o Dr. Martin Luiz Myczkowski sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a encaminhamento para tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

(Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

PROTÓCOLO DE PESQUISA: Depressão Bipolar (EMT profunda)

Paciente: _____ Data: / /

ESCALA NUMÉRICA ANALÓGICA DE % DE CERTEZA

SEGUNDO O APLICADOR CEGO (MÉDICO: _____):

Baseado em suas observações durante as aplicações de EMT realizadas ao longo do tratamento, a seguir marque (CIRCULE) qual o índice de porcentagem (%) de certeza em relação a que tipo de estímulo (EMT ativo ou EMT placebo) o paciente deve ter recebido.

EMT ativo

EMT placebo

8. Dígitos

REGRA DE INTERRUÇÃO
 Dígitos ordem Direta e Inversa.
 Escore de 0 ponto nas 2 tentativas de qualquer item.
 Aplicar sempre as 2 tentativas de cada item
 mesmo se acertou a 1ª.

PONTUAÇÃO
 Cada tentativa: 0 ou 1 ponto para cada resposta
 Pontuação do item: tentativa 1 + tentativa 2.

Início

Dígitos Ordem Direta			Pontos Tentativa 1 (0 ou 1)	Pontos Itens 0, 1 ou 2	Dígitos Ordem Inversa			Pontos Tentativa 2 (0 ou 1)	Pontos Itens 0, 1 ou 2
Itens / Tentativas / Respostas					Itens / Tentativas / Respostas				
1.	1	1-7			1.	1	2-4		
	2	6-3				2	5-7		
2.	1	5-8-2			2.	1	4-1-5		
	2	6-9-4				2	6-2-9		
3.	1	6-4-3-9			3.	1	3-2-7-9		
	2	7-2-8-6				2	4-9-6-8		
4.	1	4-2-7-3-1			4.	1	1-5-2-8-6		
	2	7-5-8-3-6				2	6-1-8-4-3		
5.	1	6-1-9-4-7-3			5.	1	5-3-9-4-1-8		
	2	3-9-2-4-8-7				2	7-2-4-8-5-6		
6.	1	5-9-1-7-4-2-8			6.	1	8-1-2-9-3-6-5		
	2	4-1-7-9-3-8-6				2	4-7-3-9-1-2-8		
7.	1	3-8-2-9-5-1-7-4			7.	1	7-2-8-1-9-6-5-3		
	2	5-8-1-9-2-6-4-7				2	9-4-3-7-6-2-5-8		
8.	1	2-7-5-8-6-2-5-8-4			Total de Pontos Ordem Inversa (Máximo = 14)				
	2	7-1-3-9-4-2-5-6-8							
Total de Pontos Ordem Direta (Máximo = 16)						<div>Ordem Direta</div> <div>+</div> <div>Ordem Inversa</div> <div>=</div> <div>Máximo = 30</div>			

13. Sequência de Números e Letras

REGRA DE INTERRUÇÃO
Após fracasso nas 3 tentativas
de um item.

PONTUAÇÃO
0 ou 1 ponto para cada resposta
Ponto do Item =
Tentativa 1 + Tentativa 2 + Tentativa 3.

Ítem

Tentativa	Ítem / Respostas	Pontos na Tentativa (0 ou 1)	Pontos no Item (0, 1, 2 ou 3)
1.	1. L - 2 (2 - L)		
	2. B - 5 (5 - B)		
	3. 6 - P (6 - P)		
2.	1. H - 1 - 8 (1 - 8 - H)		
	2. R - 4 - D (4 - D - R)		
	3. F - 7 - L (7 - F - L)		
3.	1. V - 1 - J - 5 (1 - 5 - J - V)		
	2. T - 9 - A - 3 (3 - 9 - A - T)		
	3. 7 - N - 4 - L (4 - 7 - L - N)		
4.	1. 5 - P - 3 - Y - 9 (3 - 5 - 9 - P - Y)		
	2. 8 - D - 6 - G - 1 (1 - 6 - 8 - D - G)		
	3. K - 2 - C - 7 - S (2 - 7 - C - K - S)		
5.	1. W - 8 - H - 5 - F - 3 (3 - 5 - 8 - F - H - W)		
	2. 6 - G - 9 - A - 2 - S (2 - 6 - 9 - A - G - S)		
	3. M - 4 - E - 7 - Q - 2 (2 - 4 - 7 - E - M - Q)		
6.	1. 5 - T - 9 - J - 2 - X - 7 (2 - 5 - 7 - 9 - J - T - X)		
	2. E - 1 - H - 8 - R - 4 - D (1 - 4 - 8 - D - E - H - R)		
	3. R - 3 - B - 4 - Z - 1 - C (1 - 3 - 4 - B - C - R - Z)		
7.	1. 5 - H - 9 - S - 2 - N - 6 - A (2 - 5 - 6 - 9 - A - H - N - S)		
	2. D - 1 - R - 9 - B - 4 - K - 3 (1 - 3 - 4 - 9 - B - D - K - R)		
	3. 7 - M - 2 - T - 6 - F - 1 - Z (1 - 2 - 6 - 7 - F - M - T - Z)		
Total de Pontos (Máximo=21)			

Códigos

1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	⊥	⊐	⊑	⊒	⊓	∧	×	=

Itens de exemplos

[illegible][illegible][illegible][illegible][illegible][illegible][illegible]

5. Cubos

SEQUÊNCIA INVERSA

Escore de 0 ou 1 no Item 5 ou 6, aplicar os Itens 1 a 4 na sequência inversa, até se obter a pontuação máxima (2 pontos) em 2 itens consecutivos.

REGRAS DE INTERRUÇÃO

Interromper após 3 erros consecutivos (0 ponto). Nos itens de 1 a 6 considera-se um erro quando o sujeito erra as 2 tentativas.

PONTUAÇÃO

Itens de 1 a 6: 2 pontos para cada execução correta na 1ª tentativa e 1 ponto na 2ª tentativa. 0 ponto para execuções incorretas na 1ª e 2ª tentativas. Itens de 7 a 14 marcar os pontos apropriados para cada modelo até o máximo de 7 pontos.

EXAMINANDO

Modelos	Tempo limite	Modelo incorreto	Tempo de execução em segundos	Modelo correto	Pontos (marcar os pontos apropriados para cada modelo)
1.	30"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
2.	30"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
3.	30"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
4.	30"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
5.	60"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
6.	60"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
7.	60"			S N	0 16"-60" 11"-15" 6"-10" 1"-5" 4 5 6 7
8.	60"			S N	0 16"-60" 11"-15" 6"-10" 1"-5" 4 5 6 7
9.	60"			S N	0 21"-60" 16"-20" 11"-15" 1"-10" 4 5 6 7
10.	120"			S N	0 36"-120" 26"-35" 21"-25" 1"-20" 4 5 6 7
11.	120"			S N	0 66"-120" 46"-65" 31"-45" 1"-30" 4 5 6 7
12.	130"			S N	0 76"-130" 56"-75" 41"-55" 1"-40" 4 5 6 7
13.	130"			S N	0 76"-130" 56"-75" 41"-55" 1"-40" 4 5 6 7
14.	150"			S N	0 66"-150" 46"-65" 36"-45" 1"-35" 4 5 6 7

EXAMINADOR

Total de Pontos
(Máximo = 68)

Trail Making Parte A

(Traduzido de Partington & Leiter, 1949)

Tempo: _____

Média (amostra): _____

Sd (amostra): _____

Z: _____

P: _____

Assinatura e carimbo do profissional

Data

Trail Making Parte B

(Traduzido de Partington & Leiter, 1949)

Tempo: _____

Média (amostra): _____

Sd (amostra): _____

Z: _____

P: _____

Assinatura e carimbo do profissional

Data

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

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

Folha de Registro_STROOP_Versão Victória

Nome do paciente: _____

Data da aplicação: _____

RETÂNGULOS

V	R	A	M
R	M	V	A
A	V	R	M
M	R	A	V
R	A	V	M
M	V	A	R

Tempo: _____

Erros: _____

PALAVRAS

V	R	A	M
R	M	V	A
A	V	R	M
M	R	A	V
R	A	V	M
M	V	A	R

Tempo: _____

Erros: _____

CORES

V	R	A	M
R	M	V	A
A	V	R	M
M	R	A	V
R	A	V	M
M	V	A	R

Tempo: _____

Erros: _____

WIN \$120!

A'

B'

C'

D'

Fluência Verbal

Nome: _____ Data: _____

Instrução FAS: “Vou dizer uma letra do alfabeto. Quero que você me fale o máximo de palavras que se lembrar que comecem com essa letra. O mais rápido possível. Não pode falar: nomes próprios, derivados ou variações da mesma palavra, aumentativos e diminutivos, como por exemplo, se eu te falar a letra C, não pode falar: Carlos, Cecília, Colômbia, Chevrolet, carro ou carrinho ou carrão, casa ou casebre ou casinha ou casarão. Não se preocupe com o tempo, quando terminar te aviso.”

Instrução Animais: “Fale os nomes de todos os animais que conseguir se lembrar. Vale qualquer tipo de animal, iniciando com qualquer letra.”

Tempo: Cronometrar 1 minuto

	F	A	S	ANIMAIS
0-15seg				
16-30seg				
31-45seg				
46-60seg				

$\Sigma F =$ $\Sigma A =$ $\Sigma S =$ (TOTAL FAS =) (TOTAL Animais =)

RAVLT – Rey Auditory Verbal Learning Test - Protocolo de Registros

Nome: _____

Nascimento: ____/____/____

Idade: _____ Escolaridade: _____

Memória Imediata							Interferência		
Lista A		A1	A2	A3	A4	A5	Lista B		
1	Tambor						1	Carteira	
2	Cortina						2	Guarda	
3	Sino						3	Ave	
4	Café						4	Sapato	
5	Escola						5	Forno	
6	Pai						6	Montanha	
7	Lua						7	Óculos	
8	Jardim						8	Toalha	
9	Chapéu						9	Nuvem	
10	Cantor						10	Barco	
11	Nariz						11	Carneiro	
12	Peru						12	Canhão	
13	Cor						13	Lápis	
14	Casa						14	Igreja	
15	Rio						15	Peixe	
Total							Total		

Pós Interferência			Evocação Tardia (30')		
A6			A7		
1	Tambor		1	Tambor	
2	Cortina		2	Cortina	
3	Sino		3	Sino	
4	Café		4	Café	
5	Escola		5	Escola	
6	Pai		6	Pai	
7	Lua		7	Lua	
8	Jardim		8	Jardim	
9	Chapéu		9	Chapéu	
10	Cantor		10	Cantor	
11	Nariz		11	Nariz	
12	Peru		12	Peru	
13	Cor		13	Cor	
14	Casa		14	Casa	
15	Rio		15	Rio	
Total			Total		

RAVLT – Rey Auditory Verbal Learning Test - Protocolo de Registros

Nome: _____

Nascimento: ____/____/____

Idade: _____ Escolaridade: _____

Reconhecimento															
A		B	N	A		B	N	A		B	N	A		B	N
Sino				Ave				Barco				Filho			
Janela				Montanha				Estola				Tambor			
Chapéu				Café				Pai				Rapé			
Música				Asa				Água				Carneiro			
Guarda				Rio				Cantor							
Nariz				Toalha				Bule							
Chuva				Cortina				Nuvem							
Escola				Flor				Casa							
Papel				Cor				Feixe							
Lápis				Carteira				Jardim							
Lar				Canhão				Óculos							
Peixe				Giz				Bota							
Lua				Igreja				Sapato							
Pino				Peru				Professor							
Rua				Forno				Ninho							

Curva de Aprendizagem - Evocação Imediata										Pós Interferência / Evocação Tardia					
A1		A2		A3		A4		A5		Total		A6		A7	

Paciente: _____ Data da Aplicação: _____

Memória Lógica I (WMS III)

Evocação Imediata:

História A: Lê-se a estória, e solicita-se a evocação imediata da mesma. **História B:** Lê-se a estória e solicita-se a evocação imediata; lê-se novamente a mesma estória e solicita-se novamente a evocação.

Memória Lógica II: após 30 minutos, solicite a recordação de cada estória.

Reconhecimento: faça as perguntas anexas, para cada estória, logo após a recordação de 30 minutos.

OBS.: é sugerido gravar as evocações no celular (“modo avião”) e transcrever posteriormente para pontuar precisamente segundo as tabelas abaixo.

DICA: “Grifar” abaixo de cada item evocado corretamente na evocação imediata (“na horizontal”) utilizando uma cor diferente para a 2ª evocação da 2ª estória e “ticar” (passar um traço por cima) a recordação (evocação após 30 min.) de cada estória (“na vertical”).

História A

Ana / Soares / do sul / do Paraná /, empregada / como faxineira / em um prédio / de escritórios /, deu queixa / na delegacia / de polícia / que tinha sido assaltada / na Rua do Estado, na noite anterior /, e roubada / em cento e cinquenta reais/ . Ela tinha quatro / filhos pequenos/ , o aluguel não tinha sido pago / e eles não comiam / há dois dias /. Os policiais / emocionados pela história da mulher/ , juntaram algum dinheiro / para ela.

História B

Às seis horas / da tarde / de segunda-feira /, João / Oliveira /, de Campinas /, assistia televisão, enquanto se vestia para sair. / Um boletim do tempo / interrompeu o programa / para avisar que uma tempestade chegaria à região / nas próximas duas a três horas / e durar a noite toda /. O repórter disse / que poderia chover granizo /, elevar o nível dos rios / em 50 centímetros / e que a temperatura poderia cair / em 9 graus /. João decidiu ficar em casa /. Ele tirou o seu casaco / e sentou-se / para assistir filmes antigos /.

Correção Fig. de Rey A

Pontos	Precisão	Localização
2	Boa	Boa
1	Boa	Ruim
1	Ruim	Boa
0,5	Ruim, reconhec.	Ruim
0	Ruim, irreconhec.	Ruim

8F5:H

Nome: _____ Data: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Escolaridade: _____

CRITÉRIOS DE PONTUAÇÃO		
PONTOS	PRECISÃO	LOCALIZAÇÃO
2	Boa	Boa
1	Boa	Ruim
1	Ruim	Boa
0,5	Ruim, reconhecível	Ruim
0	Ruim, irreconhecível	Ruim

ELEMENTOS	CÓPIA	MEMÓRIA
1. Cruz exterior, ângulo superior esquerdo.		
2. Retângulo grande, armação da figura.		
3. Cruz de Santo André formada pelas duas diagonais do retângulo grande.		
4. Mediatriz horizontal do retângulo grande 2.		
5. Mediatriz vertical do retângulo grande 2.		
6. Retângulo pequeno em retângulo grande.		
7. Segmento pequeno sobre o retângulo 6.		
8. 4 linhas paralelas no triângulo superior esquerdo.		
9. Triângulo retângulo sobre retângulo grande (à direita).		
10. Linha pequena perpendicular em quadrante superior direito.		
11. Círculo com três pontos em quadrante superior direito.		
12. 5 linhas pequenas paralelas em quadrante inferior direito.		
13. Dois lados externos do triângulo isósceles da direita.		
14. Losango pequeno no vértice extremo do triângulo 13.		
15. Segmento vertical no interior do triângulo 13.		
16. Prolongamento da mediatriz horizontal, altura do triângulo 13.		
17. Cruz no extremo inferior do retângulo 2.		
18. Quadrado e diagonal no extremo inferior esquerdo.		

TOTAL		
PERCENTIL		
TEMPO (em minutos)		
PERCENTIL		

OBSERVAÇÕES

9 Referências

Aizenstein HJ, Butters MA, Wu M, Mazurkewicz LM, Stenger VA, Gianaros PJ, et al. Altered functioning of the executive control circuit in late-life depression: episodic and persistent phenomena. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17:30-42.

Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM IV. *Journ Clin Psychopharmacol*. 1996;16(2 Suppl 1):4s-14s.

Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry*. 2004;56(8):560-9.

American Psychiatric Association. DSM-5: diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2014.

Amorim, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000; 22(3):106-15.

Angst J. On the etiology and nosology of endogenous depressive psychoses: a A genetic, sociologic and clinical study. *Monogr Gesamtgeb Neurol Psychiatr*. 1966;112:1-118.

Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*. 2008;38(6):771-85.

Avery DH, Isenberg KE, Sampson SM, Janicak PG, Lisanby SH, Maixner DF, et al. Transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depressive disorder: clinical response in an open-label extension trial. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(3):441-51.

Bachevalier J. Les systèmes de mémoire e leurs bases neurobiologiques. In: Botez MI. *Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement*. Montréal: Masson; 1996.

Baddeley AD, Hitch GJ. Working memory. In: Bower GH, organizador. *The psychology of learning and motivation*. London: Academic Press; 1974. v. 8, p. 47-91.

Baddley, A. Working memory. In: Gazzaniga, MS. *The cognitive neurosciences*. Cambridge: Bradford Book; 1995.

Bakker N, Shahab S, Giacobbe P, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Kennedy SH, et al. rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression:

safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. *Brain Stimul.* 2015;8(2):208-15.

Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, et al. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(8):1426-38.

Balconi M, Cobelli C. rTMS on left prefrontal cortex contributes to memories for positive emotional cues: a comparison between pictures and words. *Neuroscience.* 2015;287:93-103.

Balconi M. Dorsolateral prefrontal cortex, working memory and episodic memory processes: insight through transcranial magnetic stimulation techniques. *Neurosci Bull.* 2013;29(3):381-9.

Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry.* 1980;137(7):782-90.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985;1 (8437):1106-7.

Barkley R. The executive functions and self-regulation: an evolutionary neuropsychological perspective. *Neuropsychol Rev.* 2001;11(1):1-29.

Barlow HB, Kohn HL, Walsh EG. Visual sensations aroused by magnetic fields. *Am J Physiol.* 1947;148:372-5.

Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience.* 2009;164(1):331-43.

Baune BT, Air T. Clinical, functional, and biological correlates of cognitive dimensions in major depressive disorder - rationale, design, and characteristics of the Cognitive Function and Mood Study (CoFaM-Study). *Front Psychiatry.* 2016;7:150.

Baune BT, Malhi GS. A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17(Suppl 2):41-55.

Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimul.* 2009;2(1):50-4.

Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson S. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994;50:7-15.

Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*. 1997;275:1293-5.

Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med*. 2014;44(2):225-39.

Bersani FS, Girardi N, Sanna L, Mazzarini L, Santucci C, Kotzalidis GD, et al. Deep transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant bipolar depression: a case report of acute and maintenance efficacy. *Neurocase*. 2013b;19(5): 451-7.

Bersani FS, Minichino A, Enticott PG, Mazzarini L, Khan N, Antonacci G, et al. Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review. *Eur Psychiatry*. 2013a; 28(1):30-9.

Bersani G, Quartini A, Zullo D, Iannitelli A. Potential neuroprotective effect of lithium in bipolar patients evaluated by neuropsychological assessment: preliminary results. *Hum Psychopharmacol*. 2016;31(1):19-28.

Bickford RG, Fremming BD. Neural stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. In: *Digest of the 6th International Conference on Medical Electronics and Biological Engineering*; 1965; Tokyo. Abstract 7-6.

Bobo WV, Reilly-Harrington NA, Ketter TA, Brody BD, Kinrys G, Kemp DE, et al. Complexity of illness and adjunctive benzodiazepine use in outpatients with bipolar I or II disorder: results from the Bipolar CHOICE study. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(1):68-74.

Boechat-Barros R, Brasil-Neto JP. Aspectos da história e evolução da estimulação magnética transcraniana. *J Bras Psiquiatria*. 2004;53:198-202.

Boggio PS, Fregni F, Berman F, Mansur CG, Rosa M, Rumi DO, et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disorders*. 2005;20:1178-84.

Bohning DE. Introduction and overview of TMS physics. In: George MS, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry. Washington: American Psychiatric Press; 2000. p.13-36.

Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord*. 2010;121(1-2):156-60.

Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophr Bull*. 2015;41(5):1095-104.

Borkowska A, Rybakowski JK. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord*. 2001;3(2):88-94.

Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Vieta E, Carvalho AF. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:3111-25.

Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JT, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(3):149-62.

Bradley JK, Nyekiova M, Price DL, Lopez LD, Crawley T. Occupational exposure to static and time-varying gradient magnetic fields in MR units. *J Magn Reson Imag*. 2007;26:1204-9.

Brem AK, Ran K, Pascual-Leone A. Learning and memory. *Handb Clin Neurol*. 2013;(116):693-737.

Brunelin J, Ben Makloul W, Nicolas A, Saoud M, Poulet E. Successful switch to maintenance rTMS after maintenance ECT in refractory bipolar disorder. *Brain Stimul*. 2010;3(4):238-9.

Brunelin J, Levasseur-Moreau J, Fecteau S. Is it ethical and safe to use non-invasive brain stimulation as a cognitive and motor enhancer device for military services? *Front Hum Neurosci*. 2013;(7):874.

Brunoni A, Fregni F. Clinical trial design of non-invasive brain stimulation psychiatric research. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2011; 20(2):e19-30.

Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis, ZJ, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:143-52.

Brunoni AR, Teng CT, Correa C, Imamura M, Brasil-Neto JP, Boechat R, et al. Neuromodulation approaches for the treatment of major depression: challenges and recommendations from a working group meeting. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68:433-51.

Brunoni AR, Vanderhasselt MA. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn*. 2014;86:1-9.

Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(2):79-88.

Camelo EV, Mograbi D, de Assis da Silva R, Bifano J, Wainstok M, Silveira LA, et al. Performance of bipolar disorder patients in attention testing: comparison with normal controls and among manic, depressive, and euthymic phases. *Psychiatr Q*. 2017;88(1):55-63.

Campanholo KR, Romão MA, Machado MAR, Serrao VT Coutinho DGC, Benute GRG, et al. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. *Dement Neuropsychol*. 2014;8(1):26-31.

Cardenas SA, Kassem L, Brotman MA, Leibenluft E, McMahon FJ. Neurocognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives: a review of the literature. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;69:193-215.

Carpenter LL, Janicak PG, Aaronson ST, Boyadjis T, Brock DG, Cook IA, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depress Anxiety*. 2012;29(7):587-96.

Casanova MF, Sokhadze E, Opris I, Wang Y, Li X. Autism spectrum disorders: linking neuropathological findings to treatment with transcranial magnetic stimulation. *Acta Paediatr*. 2015;(4):346-55.

Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(7):583-90.

Chen RR, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997;48(5):1398-403.

Chou YH, Hickey PT, Sundman M, Song AW, Chen NK. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2015;72(4):432-40.

Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2002;180:313-9.

Cohen RB, Boggio PS, Fregni F. Risk factors for relapse after remission with repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Depress Anxiety*. 2009;26:682-8.

Cohen RB, Brunoni AR, Boggio PS, Fregni F. Clinical predictors associated with duration of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for remission in bipolar depression: a naturalistic study. *J Nerv Ment Dis*. 2010;198(9):679-81.

Cole MW, Schneider W. The cognitive control network: integrated cortical regions with dissociable functions. *Neuroimage*. 2007;37:343-60.

Coman A, Skårderud F, Reas DL, Hofmann BM. The ethics of neuromodulation for anorexia nervosa: a focus on rTMS. *J Eat Disord*. 2014;2(1):10.

Concerto C, Lanza G, Cantone M, Ferri R, Pennisi G, Bella R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with drug-resistant major depression: A six-month clinical follow-up study. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2015;19(4):252-8.

Corrêa ACO. Neuropsicologia da memória e sua avaliação. In: Fuentes D, Malloy-Dinis LF, Camargo HPC, Cosenza RM. *Neuropsicologia: teoria e prática*. Porto Alegre: Artmed; 2008. p.167-86.

Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Zanetti O, Miniussi C. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *Eur J Neurol* 2008;15:1286-92.

Daban C, Martínez-Arán A, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Benabarre A, et al. Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: preliminary results. *J Clin Psychopharmacol*. 2006a;26(2):178-81.

Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martinez V, Salazar-Fraile J, et al. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia: a systematic review. *Psychother Psychosom*. 2006b;75:72-84.

Dalgalarrrondo P. *Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais*. Porto Alegre: Artes Médicas; 2000.

D'Arsonval, A. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *Compt Rend Soc Biol*. 1896;3:450-7.

de Bruijn A, Tendolkar I, Spijker J, Lochmann van Bennekom M, van Eijndhoven P. Usefulness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of bipolar depression. *Tijdschr Psychiatr*. 2017;59(10):605-11.

Deckersbach T, McMurrich S, Ogutha J, Savage CR, Sachs G, Rauch SL. Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies. *Psychol Med*. 2004;34(5):823-32.

DelBello MP, Adler CM, Whitsel RM, Stanford KE, Strakowski SM. A 12-week single-blind trial of quetiapine for the treatment of mood symptoms in adolescents at high risk for developing bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(5):789-95.

Dell'Osso B, Mundo E, D'Urso N, Pozzoli S, Buoli M, Ciabatti M, et al. Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2009;11(1):76-81.

Dell'Osso B, Oldani L, Camuri G, Dobrea C, Cremaschi L, Benatti B, et al. Augmentative repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the acute treatment of poor responder depressed patients: a comparison study between high and low frequency stimulation. *Eur Psychiatry*. 2015;30(2):271-6.

Demant KM, Vinberg M, Kessing LV, Miskowiak KW. Effects of short-term cognitive remediation on cognitive dysfunction in partially or fully remitted individuals with bipolar disorder: results of a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127955.

Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Bernabeu M, Tormos JM, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2012;27(4):274-92.

Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Pascual-Leone A. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*. 2013;64:566-78.

Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(6):1202-12.

Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul*. 2013;6(1):1-13.

Depp CA, Mausbach BT, Harmell AL, Savla GN, Bowie CR, Harvey PD, et al. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14:217-26.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text Revision (DSM-IV-TR). 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2000.

Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:135-68.

Dixon T, Kravariti E, Frith C, Murray RM, McGuire PK. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med*. 2004;34(5):811-21.

Diabac-de Lange JJ, Liemburg EJ, Bais L, Renken RJ, Knegtering H, Aleman A. Effect of rTMS on brain activation in schizophrenia with negative symptoms: A proof-of-principle study. *Schizophr Res*. 2015;168(1-2):475-82.

Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disord*. 2002;4(Suppl 1):94-5.

Drevets WC. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res*. 2000;126:413-31.

Dunlap, K. Visual sensations from the alternating magnetic field. *Science*. 1911;33:68-71.

Eisenegger C, Treyer V, Fehr E, Knoch D. Time-course of "off-line" prefrontal rTMS effects-a PET study. *Neuroimage*. 2008;42(1):379-84.

Fabre I, Galinowski A, Oppenheim C, Gallarda T, Meder JF, De Montigny C, et al. Antidepressant efficacy and cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular depression: an open trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(9):833-42.

Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord*. 2016;18:440-50.

Fink M. Efficacy of ECT. *Lancet*. 1979;2(8155):1303-4.

Fitzgerald P. A review of developments in brain stimulation and the treatment of psychiatric disorders. *Curr. Psychiatry*. 2006;(2):199-205.

Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, De Castella A, Kulkarni J. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:1002-8.

Fitzgerald PB, Hoy K, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. A randomized trial of the antidepressant effects of low and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2009b;26(3):229-34.

Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2009a;34(5):1255-62.

Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, McQueen S, Wambeek LE, Daskalakis ZJ. A negative double-blind controlled trial of sequential bilateral rTMS in the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord*. 2016;198:158-62.

Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for depression: lots of promise but still lots of questions. *Brain Stimul*. 2009;2(4):185-7.

Flöel A, Cohen LG. Contribution of noninvasive cortical stimulation to the study of memory functions. *Brain Res Rev*. 2007;53:250-9.

Flöel A, Poeppel D, Buffalo EA, Braun A, Wu CW-H, Seo H.-J, et al. Prefrontal cortex asymmetry for memory encoding of words and abstract shapes. *Cereb Cortex* 2004;14:404-9.

Folmer RL, Theodoroff SM, Casiana L, Shi Y, Griest S, Vachhani J. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for chronic tinnitus: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(8):716-22.

Fonseca RP, Zimmermann N, Cotrena C, Cardoso C, Kristensen CH, Grassi-Oliveira R. Neuropsychological assessment of executive functions in traumatic brain injury: hot and cold components. *Psychol Neurosc*. 2012;5(2):183-90.

Fornito A, Harrison BJ, Zalesky A, Simons JS. Competitive and cooperative dynamics of large-scale brain functional networks supporting recollection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:12788-93.

Forster S, Nunez EAO, Castle E, Bishop SJ. Unraveling the anxious mind: anxiety, worry, and frontal engagement in sustained attention versus off-task processing. *Cereb Cortex*. 2015;25:609-18.

Fox MD, Buckner RL, White MP, Greicius MD, Pascual-Leone A. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry*. 2012;72:595-603.

Franksen Ol. H. C. Ørsted: a man of the two cultures. Birkerød, Dinamarca: Bang & Olufsen / Strandbergs Forlag; 1981.

Fregni F. Comparação entre a resposta antidepressiva à terapia farmacológica e à estimulação magnética transcraniana de repetição em pacientes com doença de Parkinson [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004.

Fried PJ, Rushmore RJ, Moss MB, Valero-Cabré A, Pascual-Leone A. Causal evidence supporting functional dissociation of verbal and spatial working memory in the human dorsolateral prefrontal cortex. *Eur J Neurosci*. 2014;39(11):1973-81.

Gallate J, Chi R, Ellwood S, Snyder A. Reducing false memories by magnetic pulse stimulation. *Neurosci Lett* 2009;449:151-4.

Gandhi OP. Electromagnetic fields: human safety issues. *Annu Rev Biomed Eng* 2002;4:211-34.

Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1672-82.

Geddes LA. History of magnetic stimulation of the nervous system. *J Clin Neurophysiol*. 1991;8:3-9.

George MS, Andrew MS, Molloy M, Nahas Z, Teneback CC, Risch SC, et al. Low frequency daily left prefrontal rTMS improves mood in bipolar depression: a placebo-controlled case report. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 1998;13(4):271-5.

George MS, Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:301-16.

George MS, Avery D, Nahas Z, Molloy M, Oliver NC, Risch SC, et al. rTMS studies of mood and emotion. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1999;51:304-14.

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. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(5):507-16.

Gerner RH, Post RM, Gillin JC, Bunney WE Jr. Biological and behavioral effects of one night's sleep deprivation in depressed patients and normals. *J Psychiatr Res*. 1979; 15(1):21-40.

Ghadirian AM, Lehmann HE. Neurological side effects of lithium: organic brain syndrome, seizures, extrapyramidal side effects, and EEG changes. *Compr Psychiatry*. 1980;21:327-35.

Gigante AD, Young LT, Yatham LN, Andreazza AC, Nery FG, Grinberg LT, et al. Morphometric post-mortem studies in bipolar disorder: possible association with oxidative stress and apoptosis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(8):1075-89.

Gil R. Neuropsicologia. In: Gil R, editor. *Neuropsicologia do lobo frontal: lobo pré-frontal e linguagem*. São Paulo: Santos; 2002. Cap.13,p.166.

Gilbert SJ, Spengler S, Simons JS, Steele JD, Lawrie SM, Frith CD. Functional specialization within rostral prefrontal cortex (area 10): a meta-analysis. *J Cogn Neurosci*. 2006;18(6):932-48.

Goitia B, Manes F, Torralva T, Sigman M, Duncan J, Cetkovich M, et al. The relationship between executive functions and fluid intelligence in euthymic bipolar disorder patients. *Psychiatry Res*. 2017; 257: 346-51.

Goodwin F, Jamison K. *Manic depressive illness*. New York: Oxford University Press; 1990.

Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2016;30(6):495-553.

Gorelick DA, Zangen A, George MS. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of substance addiction. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1327:79-93.

Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11(2):81-109.

Gualtieri, CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *MedGenMed.* 2006;8:46.

Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm.* 2010;117(1):105-22.

Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50-5.

Hamilton R, Messing S, Chatterjee A. Rethinking the thinking cap: ethics of neural enhancement using noninvasive brain stimulation. *Neurology.* 2011; 76(2):187-93.

Hamilton, M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960; 23:56-62.

Harel EV, Zangen A, Roth Y, Reti I, Braw Y, Levkovitz Y. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of bipolar depression: an add-on, safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12(2):119-26.

Harvey PD, Hassman H, Mao L, Gharabawi GM, Mahmoud RA, Engelhart LM. Cognitive functioning and acute sedative effects of risperidone and quetiapine in patients with stable bipolar I disorder: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:1186-94.

Hausmann A, Pascual-Leone A, Kemmler G, Rupp CI, Lechner-Schoner T, Kramer-Reinstadler K, et al. No deterioration of cognitive performance in an aggressive unilateral and bilateral antidepressant rTMS add-on trial. *J. Clin. Psychiatry.* 2004;65:772-82.

Heaton KR, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Manual do teste Wisconsin de classificação de cartas. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2005.

Herwig U, Satrapi P, Schonfeldt-Lecuona C. Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr.* 2003;16(2):95-9.

Holtzheimer PE, Avery D, Schlaepfer TE. Antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Br J Psychiatry*. 2004;184:541-2.

Horvath JC, Perez JM, Forrow L, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *J Med Ethics*. 2011;37:137-43.

Hoy KE, Segrave RA, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Investigating the relationship between cognitive change and antidepressant response following rTMS: a large scale retrospective study. *Brain Stimul*. 2011;5(4):539-46.

Huang YZ, Sommer M, Thickbroom G, Hamada M, Pascual-Leone A, Paulus W, et al. Consensus: new methodologies for brain stimulation. *Brain Stimul*. 2009;2(1):2-13.

Iovieno N, Nierenberg AA, Parkin SR, Hyung Kim DJ, Walker RS, Fava M, et al. Relationship between placebo response rate and clinical trial outcome in bipolar depression. *J Psychiatr Res*. 2016;74:38-44.

Isserles M, Rosenberg O, Dannon P, Levkovitz Y, Kotler M, Deutsch F, et al. Cognitive-emotional reactivation during deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex of depressive patients affects antidepressant outcome. *J Affect Disord*. 2011;128(3):235-42.

Jaeger J, Berns S, Loftus S, Gonzalez C, Czobor P. Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9(1-2):93-102.

Janicak PG, Dokucu ME. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1549-60.

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. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(2):222-32.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:530-7.

Kaiser, RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:603-11.

Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Brietzke E, Vázquez GH, Vieta E, et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(8):1366-71.

Kapczinski NS, Narvaez JC, Magalhães PV, Bücker J, Peuker AC, Loredó AC, et al. Cognition and functioning in bipolar depression. *Rev Bras Psiquiatr*. 2016;38(3):201-6.

Kauffmann CD, Cheema MA, Miller BE. Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study. *Depress Anxiety*. 2004;19:59-62.

Kazemi R, Rostami R, Khomami S, Horacek J, Brunovsky M, Novak T, et al. Electrophysiological correlates of bilateral and unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression. *Psychiatry Res*. 2016;240:364-75.

Keck ME. rTMS as a treatment strategy in psychiatric disorders: neurobiological concepts. In: Paulus W, Tergau F, Nitsche MA, Rothwell JC, Ziemann U, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. Amsterdam: Elsevier Science; 2003. p.100-16. (Second International Magnetic Stimulation (TMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Symposium; 2003 June 11-14; Göttingen, Germany. Proceedings).

Kedzior KK, Gierke L, Gellersen HM, Berlim MT. Cognitive functioning and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in major psychiatric disorders: a systematic review. *J Psychiatr Res*. 2016;75:107-15.

Kedzior KK, Reitz SK, Azorina V, Loo C. Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the absence of maintenance treatment in major depression: a systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials. *Depress Anxiety*. 2015;32(3):193-203.

Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P, Ramasubbu R, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults: IV: neurostimulation therapies. *J Affect Disord* 2009;117(Suppl 1):S44-S53.

Kerestes R, Ladouceur CD, Meda S, Nathan PJ, Blumberg HP, Maloney K, et al. Abnormal prefrontal activity subserving attentional control of emotion in remitted depressed patients during a working memory task with emotional distracters. *Psychol Med*. 2012;42:29-40.

Kieseppä T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lönngqvist J. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry*. 2004;161(10):1814-21.

Klein MM, Treister R, Raj T, Pascual-Leone A, Park L, Nurmikko T, et al. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) of the brain: guidelines for pain treatment research. *Pain*. 2015;156(9):1601-14.

Kolin A, Brill NQ, Broberg PJ. Stimulation of irritable tissues by means of an alternating magnetic field. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1959;102:251-3.

Korgaonkar MS, Grieve SM, Etkin A, Koslow SH, Williams LM. Using standardized fMRI protocols to identify patterns of prefrontal circuit dysregulation that are common and specific to cognitive and emotional tasks in major depressive disorder: first wave results from the iSPOT-D study. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:863-71.

Kozel FA, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J Psychiatr Pract*. 2002; 8(5):270-5.

Kraepelin E. *Dementia praecox and manic-depressive insanity*. New York: The Classics of Psychiatry and Behavioural Sciences Library; 1989.

Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*. 2009;23(5):551-62.

Kusumakar V, Yatham LN. An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. *Psychiatry Res*. 1997;72(2):145-8.

Lafer B, Soares MBM. The treatment of bipolar depression. *Rev. Psiqu. Clín*. 2005;32(1):49-55.

Laitman RM. *A guide to the hidden wisdom of Kabbalah*. 3rd ed. Toronto: Laitman Kabbalah Publishers; 2009.

Lappin JM, Ebmeier KP. Transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: does TMS affect cortical function by long-term potentiation? In: Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. New York: Oxford University Press; 2002. p.361-75.

Lee J, Arcand L, Narang P, Lippmann S. ECT-induced mania. *Innov Clin Neurosci*. 2014;11(11-12):27-9.

Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014;125:2150-206.

Lefaucheur JP, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, et al. French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications. *Neurophysiol Clin*. 2011;41(5-6):221-95.

Lefaucheur JP. Methods of therapeutic cortical stimulation. *Neurophysiol Clin*. 2009; 39(1):1-14.

Levkovitz Y, Grisaru N, Segal M. Transcranial magnetic stimulation and antidepressive drugs share similar cellular effects in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2001;24(6):608-16.

Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: A prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry*. 2015;14(1):64-73.

Levkovitz Y, Roth Y, Harel EV, Braw Y, Sheer A, Zangen A. A randomized controlled feasibility and safety study of deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(12):2730-44.

Levkovitz Y, Sheer A, Harel EV, Katz LN, Most D, Zangen A, et al. Differential effects of deep TMS of the prefrontal cortex on apathy and depression. *Brain Stimul*. 2011;4(4):266-74.

Levkovitz Y, Harel EV, Roth Y, Braw Y, Most D, Katz LN, et al. Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients. *Brain Stimul*. 2009;2:188-200.

Lezak MD, Howieson DB, Bliger ED, Tranel D. 5rd ed. *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press; 2012.

Lezak MD, Howieson DB, Loring D. *Neuropsychological assessment*. 3rd ed. New York: Oxford University; 1995.

Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. 4rd ed. Neuropsychological assessment. New York: Oxford Univercity Press; 2005.

Li CT, Bai YM, Huang YL, Chen YS, Chen TJ, Cheng JY, et al. Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. *Br J Psychiatry*. 2012;200(1):45-51.

Li H, Wang J, Li C, Xiao Z. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst*. 2014;Rev. 9:CD009083.

Lima MS, Tassi J, Novo IP, Mari JJ. Epidemiology of bipolar disorders. *Rev Psiquiatr*. 2005;32(1):15-20.

Lin VW, Hsiao IN, Dhaka V. Magnetic coil design considerations for functional magnetic stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2000;47(5):600-10.

Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(2):522-34.

Little JT, Kimbrell TA, Wassermann EM, Grafman J, Figueras S, Dunn RT, et al. Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2000;13(2):119-24.

Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDarmont B, Parker G, Gandevia S. Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry*. 1999;156(6):946-8.

Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(1):131-47.

Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS, Sachdev PS. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med*. 2007;37:341-9.

Loo, CK, Sainsbury K, Mitchell P, Hadzi-Pavlovic D, Sachdev PS. A sham-controlled trial of left and right temporal rTMS for the treatment of auditory hallucinations. *Psychol Med*. 2010;40:541-6.

Luber B, Lisanby SH. Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neuroimage*. 2014;(15):85.

Luborzewski A, Schubert F, Seifert F, Danker-Hopfe H, Brakemeier EL, Schlattmann P, et al. Metabolic alterations in the dorsolateral prefrontal cortex after treatment with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with unipolar major depression. *J Psychiatr Research*. 2007;41(7):606-15.

Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(2):455-71.

Macqueen G, Young T. Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord*. 2003;5(Suppl 2):53-61.

Magnuson CE, Stevens HC. Visual sensations created by a magnetic field. *Philosoph Mag*. 1914;28:188-207.

Magnusson CE, Stevens HC. Visual sensations created by a magnetic field. *Am J Physiol*. 1911;29:124-36.

Mahayana IT, Sari DC, Chen CY, Juan CH, Muggleton NG. The potential of transcranial magnetic stimulation for population-based application: a region-based illustrated brief overview. *Int J Neurosci*. 2014;124(10):717-23.

Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J psychiatry*. 2015a;49(12):1087-206.

Malhi GS, Byrow Y, Fritz K, Das P, Baune BT, Porter RJ, Outhred T. Mood disorders: neurocognitive models. *Bipolar Disord*. 2015;17(Suppl 2):3-20.

Malhi GS, McAulay C, Gershon S, Gessler D, Fritz K, Das P, Outhred T. The Lithium Battery: assessing the neurocognitive profile of lithium in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2016;18:102-15.

Malloy-Dinis LF, Sedo M, Fuentes D, Leite WB. Neuropsicologia das funções executivas. In: Fuentes D, Malloy-Dinis LF, Camargo HPC, Cosenza RM. *Neuropsicologia: teoria e prática*. Porto Alegre: Artmed; 2008a. p.187-206.

Malloy-Diniz LF, Leite WB, de Moraes PHP, Correa H, Bechara A, Fuentes D. Brazilian portuguese version of the Iowa Gambling Task: transcultural adaptation and discriminant validity. *Rev Bras Psiquiatria*. 2008b;30(2):144-8.

Malloy-Diniz LFM, Cruz MF, Torres VM, Cosenza RM. O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: normas para uma população Brasileira. *Rev Bras Neurol*. 2000; 36:79-83.

Manji HK, Lenox RH. Signaling: cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;48(6):518-30.

Marcolin MA, Padberg F. Transcranial brain stimulation for treatment of psychiatric disorders. Basel: Karger AG, 2007. v. 1. 230 p.

Marcolin MA. Edição especial: estimulação magnética transcraniana. *Rev Psiquiatr Clín*. 2004;31(5):209.

Martin DM, McClintock SM, Forster J, Loo CK. Does therapeutic repetitive transcranial magnetic stimulation cause cognitive enhancing effects in patients with neuropsychiatric conditions? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Neuropsychol Rev*. 2016;26(3):295-309.

Martin DM, McClintock SM, Forster JJ, Lo TY, Loo CK. Cognitive enhancing effects of rTMS administered to the prefrontal cortex in patients with depression: a systematic review and meta-analysis of individual task effects. *Depress Anxiety*. 2017;34(11):1029-39.

Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Reinares M, Goikolea JM, et al. Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother Psychosom*. 2005;74(5):295-302.

Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*. 2004b;6(3):224-32.

Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004a;161(2):262-70.

Martinez-Aran A, Vieta E. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2):151-7.

Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L, et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord*. 2009;116(1-2):37-42.

Martino DJ, Samamé C, Ibañez A, Strejilevich SA. Neurocognitive functioning in the premorbid stage and in the first episode of bipolar disorder: a systematic review. *Psychiatry Res.* 2015;226(1):23-30.

McDonald WM, Durkalski V, Ball ER, Holtzheimer PE, Pavlicova M, Lisanby SH, et al. Improving the antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation: maximizing the number of stimulations and treatment location in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* 2011;28(11):973-80.

McGirr A, Karmani S, Arsappa R, Berlim MT, Thirthalli J, Muralidharan K, et al. Clinical efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in acute bipolar depression. *World Psychiatry.* 2016;15:85-6.

Meador KJ, Loring DW, Huh K, Gallagher BB, King DW. Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology.* 1990;40(3 Pt 1):391-4.

Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(3):241-51.

Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 4: neurostimulation treatments. *Can J Psychiatry.* 2016;61(9):561-75.

Minichino A, Bersani FS, Capra E, Pannese R, Bonanno C, Salviati M, et al. ECT, rTMS, and deep TMS in pharmacoresistant drug-free patients with unipolar depression: a comparative review. *Neuropsych Dis Treat.* 2012; 8:55-64.

Miniussi C, Cappa SF, Cohen LG, Floel A, Fregni F, Nitsche MA, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain Stimul.* 2008;1:326-36.

Mishra BR, Praharaj SK, Katshu MZ, Sarkar S, Nizamie SH. Comparison of anticraving efficacy of right and left repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a randomized double-blind study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015;27(1):54-9.

Mittenberg W, Burton DB, Barrow E, Thompson G.B. Normative data for the Wechsler Memory Scale - revised: 25 to 34 year olds. *Psychological Assessment.* 1992;4:363-8.

Modirrousta M, Meek BP, Wikstrom SL. Efficacy of twice-daily vs once-daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:309-16.

Mogg A, Pluck G, Eranti SV, Landau S, Purvis R, Brown RG, et al. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. *Psychol Med*. 2008;38:323-33.

Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):42-53.

Moreno, RA; Moreno, DH; Bio, DS; David, DP. *Aprendendo a viver com o transtorno bipolar*. São Paulo: Artmed; 2015.

Moser DJ, Jorge RE, Manes F, Paradiso S, Benjamin ML, Robinson RG. Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 2002;58:1288-90.

Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, Kosel M, Müri RM, Berkhoff M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res*. 2004;126:123-33.

Mull BR, Seyal M. Transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex impairs working memory. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:1672-5.

Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118(5):373-81.

Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*. 2004;55:400-9.

Murphy FC, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel ES, et al. Decision-making cognition in mania and depression. *Psychol Med*. 2001;31(4):679-93.

Murphy FC, Sahakian BJ. Neuropsychology of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2001;178(Suppl 41):S120-S127.

Nadeau SE, Bowers D, Jones TL, Wu SS, Triggs WJ, Heilman KM. Cognitive effects of treatment of depression with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Cogn Behav Neurol*. 2014;(2):77-87.

Nadeem M, Thorlin T, Gandhi OP, Persson M. Computation of electric and magnetic stimulation in human head using the 3-D impedance method. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2003;50(7):900-7.

Naeser MA, Martin PI, Lundgren K, Klein R, Kaplan J, Treglia E, et al. Improved language in a chronic nonfluent aphasia patient following treatment with CPAP and TMS. *Cog Behav Neurol*. 2010;23:29-38.

Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord*. 2003;5(1):40-7.

Newberg AR, Catapano LA, Zarate CA, Manji HK. Neurobiology of bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(1):93-110.

Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean YM, Glahn DC, Carter CS. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2012;12:241-68.

Nollet H, Van Ham L, Deprez P, Vanders-Traeten G. Transcranial magnetic stimulation: review of the technique, basic principles and applications. *Vet J*. 2003;166:28-42.

Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2007;190:359-60.

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. *Biol Psychiatry*. 2007;62(11):1208-16.

Oliveri M, Turriziani P, Carlesimo GA, Koch G, Tomaiuolo F, Panella M, et al. Parieto-frontal interactions in visual-object and visual-spatial working memory: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Cereb Cortex*. 2001;11:606-18.

Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on

antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013;170(11):1249-62.

Pachet AK, Wisniewski AM. The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;170:225-34.

Padberg F, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp. Neurol*. 2009;219:2-13.

Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res*. 1999;88(3):163-71.

Paes F, Baczynski T, Novaes F, Marinho T, Arias-Carrión O, Budde H, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) to treat social anxiety disorder: case reports and a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2013;9:180-8.

Pallanti S, Grassi G, Antonini S, Quercioli L, Salvadori E, Hollander E. rTMS in resistant mixed states: an exploratory study. *J Affect Disord*. 2014;157:66-71.

Parker GB, Graham RK. Clinical characteristics associated with treatment-resistant bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2017; 205(3):188-91.

Pascual-Leone A, Bartres-Faz D, Keenan J. Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual' lesions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1999;(354):1229-38.

Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1991;41:697-702.

Pascual-Leone A, Hallett M. Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroreport*. 1994;5:2517-20.

Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephal Clin Neurophysiol*. 1992;89(2):120-30.

Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 1994;117(Pt 4):847-58.

Paterniti S, Bisscherbe JC. Pharmacotherapy for bipolar disorder and concordance with treatment guidelines: survey of a general population sample referred to a tertiary care service. *BMC Psychiatry*. 2013;13(13):211.

Pereira LL, Dias ACG, Caeran J, Collares LA, Penteado RV. Transtorno bipolar: reflexões sobre diagnóstico e tratamento. *Perspectiva*. 2010;34(128):151-66.

Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, Smoller JW, Dennehy EB, Cowperthwait C, et al. Benzodiazepine use and risk of recurrence in bipolar disorder: a STEP-BD report. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(2):194-200.

Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. Introduction. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1966;194:9-14.

Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet*. 2013;381(9878):1663-71.

Pobric G, Jefferies E, Ralph, MAL. Amodal semantic representations depend on both anterior temporal lobes: evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* 2010;48:1336-42.

Porter RJ, Robinson LJ, Malhi GS, Gallagher P. The neurocognitive profile of mood disorders: a review of the evidence and methodological issues. *Bipolar Disord*. 2015;17(Suppl 2):21-40.

Postle BR, Ferrarelli F, Hamidi M, Feredoes E, Massimini M, Peterson M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation dissociates working memory manipulation from retention functions in the prefrontal, but not posterior parietal, cortex. *J Cogn Neurosci*. 2006;18:1712-22.

Praharaj SK, Ram D, Arora M. Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *J Affect Disord*. 2009;117(3): 146-50.

Pripfl J, Tomova L, Rieckens I, Lamm C. Transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex decreases cue-induced nicotine craving and EEG delta power. *Brain Stimul*. 2014;7(2):226-33.

Protasio MI, da Silva JP, Arias-Carrión O, Nardi AE, Machado S, Cruz MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation to treat substance use disorders and compulsive behavior. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(3):331-40.

Qin B, Chen H, Gao W, Zhao LB, Zhao MJ, Qin HX, et al. Effectiveness of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression and Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:273-84.

Qiu C, Liao W, Ding J, Feng Y, Zhu C, Nie X, et al. Regional homogeneity changes in social anxiety disorder: a resting-state fMRI study. *Psychiatry Res*. 2011;194:47-53.

Rachid F, Moeglin C, Sentissi O. Repetitive Transcranial magnetic stimulation (5 and 10 Hz) with modified parameters in the treatment of resistant unipolar and bipolar depression in a private practice setting. *J Psychiatr Pract*. 2017;23(2):92-100.

Rachid F. Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for relapse prevention in with depression: a review. *Psychiatry Res*. 2018;262: 363-72.

Rachid F. Repetitive transcranial magnetic stimulation and treatment-emergent mania and hypomania: a review of the literature. *J Psychiatr Pract*. 2017;23(2):150-9.

Rami L, Gironell A, Kulisevsky J, García-Sánchez C, Berthier M, Estévez-González A. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on memory subtypes: a controlled study. *Neuropsychologia*. 2003;41(14):1877-83.

Rapinesi C, Bersani FS, Kotzalidis GD, Imperatori C, Del Casale A, Di Pietro S, et al. Maintenance deep transcranial magnetic stimulation sessions are associated with reduced depressive relapses in patients with unipolar or bipolar depression. *Front Neurol*. 2015;6:16.

Ravazzani P, Ruohonen J, Tognola G, Anfosso F, Ollikainen M, Ilmoniemi RJ, et al. Frequency-related effects in the optimization of coils for the magnetic stimulation of the nervous system. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2002;49(5):463-71.

Razza LB, Moffa AH, Moreno ML, Carvalho AF, Padberg F, Fregni F, et al. A systematic review and meta-analysis on placebo response to repetitive transcranial magnetic stimulation for depression trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;81:105-13.

Regard M. Cognitive rigidity and flexibility: a neuropsychological study [dissertation]. Melbourne: University of Victoria. 1981.

Reitan, R. M. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8:271-6.

Rektorova I, Megova S, Rektor BI. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients. *J Neurol Sci*. 2005;229-30:157-61.

Rey A. Figuras complexas de Rey: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas: manual. In: Oliveira MS (org.). São Paulo: Casa do Psicólogo; 1998.

Rey A. L'Examen clinique en psychologie. Paris: Press Universitaire de France; 1964.

Ribeiro JA, Marinho FVC, Rocha K, Magalhães F, Baptista AF, Velasques B, et al. Low-frequency rTMS in the superior parietal cortex affects the working memory in horizontal axis during the spatial task performance. *Neurol Sci*. 2018; 39(3):527-32.

Riches SF, Collins DJ, Scuffham JW, Leach MO. EU Directive 2004/40: Field measurements of a 1.5 T clinical MR scanner. *Br J Radiol* 2007;80:483-7.

Richieri R, Adida M, Dumas R, Fakra E, Azorin JM, Pringuey D, et al. Affective disorders and repetitive transcranial magnetic stimulation: therapeutic innovations. *Encephale*. 2010; 36(6):S197-S201.

Roalf DR, Ruparel K, Gur RE, Bilker W, Gerraty R, Elliott MA, et al. Neuroimaging predictors of cognitive performance across a standardized neurocognitive battery. *Neuropsychology*. 2014;28:161-76.

Robertson EM, Théoret H, Pascual-Leone A. Studies in cognition: the problems solved and created by transcranial magnetic stimulation. *J Cogn Neurosci*. 2003;15(7):948-60.

Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*. 2006;8(2):103-16.

Roca M, Parr A, Thompson R, Woolgar A, Torralva T, Antoun N. Executive function and fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Brain*. 2010;133(Pt 1):234-47.

Rocca CCA, Lafer B. Alterações neuropsicológicas no transtorno bipolar. Rev Bras Psiquiatr. 2006;28(3):226-37.

Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. Bipolar Disord. 2009;11(4):401-9.

Rosa MA, Gattaz WF, Pascual-Leone A, Fregni F, Rosa MO, Rumi DO, et al. Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. Int J Neuropsychopharmacol. 2006;9(6):667-76.

Rosa MA, Lisanby SH. Somatic treatments for mood disorders. Neuropsychopharmacology. 2012;37:102-16.

Rosa AR, Franco C, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Salamero M, et al. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. Psychother Psychosom. 2008;77(6):390-2.

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. Clin Neurophysiol. 2009;120(12):2008-39.

Rossi S, Miniussi C, Pasqualetti P, Babiloni C, Rossini PM, Cappa SF. Functional changes of prefrontal cortex in long-term memory: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. J Neurosci 2004;24:7939-44.

Rossi S, Rossini PM. TMS in cognitive plasticity and the potential for rehabilitation. Trends Cog Sci. 2004;8:273-9.

Rostami R, Kazemi R, Nitsche MA, Gholipour F, Salehinejad MA. Clinical and demographic predictors of response to rTMS treatment in unipolar and bipolar depressive disorders. Clin Neurophysiol. 2017;128(10):1961-70.

Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. J Clin Neurophysiol. 2007;24(1):31-8.

Roth Y, Zangen A, Hallett M. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. J Clin Neurophysiol. 2002;19(4):361-70.

Rubiales J, Bakker L, Urquito S. Estudio comparativo del control inhibitorio y la flexibilidad cognitiva em niños com transtorno por déficit de atención com hiperactividad. CNPS. 2003;7(1):50-69.

Ruohonen J, Ilmoniemi RJ. Physical principles for transcranial magnetic stimulation. In: Pascual-Leone A, Nick J, Davey NA, Rothwell J, Wassermann EM, et al. Handbook of transcranial magnetic stimulation. New York: Oxford University Press. 2002. p.18-29.

Ruohonen J. Background physics for magnetic stimulation. In: Paulus W, Tergau F, NitschE MA, Rothwell JC, Ziemann U, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation – Proceedings of the Second International Magnetic Stimulation (TMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Symposium, Göttingen, Germany. 2003.11-14.

Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N Engl J Med. 2007;356(17):1711-22.

Santos SGR, Streit C. Relação do transtorno de humor bipolar com o fator neurotrófico derivado do cérebro (bdnf) e alterações moleculares. Revista Debates em Psiquiatria. 2014;4(2):16-23.

Schulze L, Wheeler S, McAndrews MP, Solomon CJ, Giacobbe P, Downar J. Cognitive safety of dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26(7):1213-26.

Schulze-Rauschenbach SC, Harms U, Schlaepfer TE, Maier W, Falkai P, Wagner M. Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. Br. J. Psychiatry. 2005;186:410-6.

Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta- analysis. Psychol Med. 2009;39:65-75.

Sedler M. Falret's discovery: the origin of the concept of bipolar affective illness. Am J Psychiatry. 1983;140:1127-33.

Shields J, Mock J, Devier D, Foundas A. Unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation differentially affects younger and older adults completing a verbal working memory task. J Neurol Sci. 2018;384:15-20.

Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, Steinhauer SR, Thase ME. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. Biol Psychiatry. 2007;61:198-209.

Sienaert P, Lambrichts L, Dols A, De Fruyt J. Evidence-based treatment strategies for treatment-resistant bipolar depression: a systematic review. *Bipolar Disord*. 2013;15(1):61-9.

Signoret JL. *Mémoire et oubli*. Paris: IPSEN; 1988. Silvano J, Muggleton NG. New light through old windows: moving beyond the “virtual lesion” approach to transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* 2008;39:549-52.

Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(7):873-4.

Smirni D, Turriziani P, Mangano GR, Bracco M, Oliveri M, Cipolotti L. Modulating phonemic fluency performance in healthy subjects with transcranial magnetic stimulation over the left or right lateral frontal cortex. *Neuropsychologia*. 2017;102:109-15.

Sohlberg MM, Mateer CA. *Attention process training test*. Wake Forest, NC: Lash. 2001.

Sparing R, Mottaghy FM. Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS): from insights into human memory to therapy of its dysfunction. *Methods*. 2008;(44):329-37.

Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, Drepella J, Willis MW, Herscovitch P, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;48:1133-41.

Speer AM, Repella JD, Figueras S, Demian NK, Kimbrell TA, Wasserman EM, et al. Lack of adverse cognitive effects of 1 Hz and 20 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation at 100% of motor threshold over left prefrontal cortex in depression. *J ECT*. 2001;17(4):259-63.

Squire LR, Knowlton BJ. *Memory: hippocampus and brain systems*. In: Gazzaniga MS. *The cognitive neurosciences*. Cambridge: Bradford Book; 1995.

Stevely A, Dimairo M, Todd S, Julious SA, Nicholl J, Hind D, et al. An investigation of the shortcomings of the CONSORT 2010 Statement for the Reporting of Group Sequential Randomised Controlled Trials: a methodological systematic review. *PloS One*. 2015;10(11):e0141104.

Stokic DS, McKay WB, Scott L, Sherwood AM, Dimitrijevic MR. Intracortical inhibition of lower limb motor-evoked potentials after paired transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*. 1997;117(3):437-43.

Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*. 2001;21:RC157.

Strangman G, O'Neil-Pirozzi TM, Burke D, Cristina D, Goldstein R, Rauch SL, et al. Functional neuroimaging and cognitive rehabilitation for people with traumatic brain injury. *Am J Physical Med Rehabil*. 2005;84:62-75.

Stuss DT, Benson D. Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychol Bull*. 1984;95:3-28.

Stuss DT, Bisschop S, Alexander M, Levine B, Katz D, Izukawa D. The Trail Making Test: a study in focal lesion patients. *Psychol Assess*. 2001;13(2):230-9.

Stuss DT, Levine B, Alexander MP, Hong J, Palumbo C, Hamer L, et al. Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia*. 2000;38(4):388-402.

Stuss DT. Assessment of neuropsychological dysfunction in frontal lobe degeneration. *Dementia*. 1993;4:220-4.

Sylvester CM, Corbetta M, Raichle ME, Rodebaugh TL, Schlaggar BL, Sheline YI, et al. Functional network dysfunction in anxiety and anxiety disorders. *Trends Neurosci*. 2012;35:527-35.

Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, et al. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord*. 2008;109(3):286-99.

Tamas RL, Menkes D, El-Mallakh RS. Stimulating research: a prospective, randomized, double-blind, sham-controlled study of slow transcranial magnetic stimulation in depressed bipolar patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(2):198-9.

Tavares DF, Myczkowski ML, Alberto RL, Valiengo L, Rios RM, Gordon P, et al. Treatment of bipolar depression with deep TMS (dTMS): results from a double-blind, randomized, parallel group, sham-controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42 (13): 2593-601.

Tendler A, Barnea-Ygael N, Roth Y, Zangen A. Deep transcranial magnetic stimulation (dTMS): beyond depression. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(10):987-1000.

Tendler A, Roth Y, Barnea-Ygael N, Zangen A. How to use the H1 deep Transcranial Magnetic Stimulation coil for conditions other than depression. *J Vis Exp*. 2017;119:55100.

Teng S, Guo Z, Peng H, Xing G, Chen H, He B, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: session-dependent efficacy: a meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2017;41:75-84.

Terao Y, Ugawa Y, Hanajima R, Machii K, Furubayashi T, Mochizuki H, et al. Predominant activation of I1-waves from the leg motor area by transcranial magnetic stimulation. *Brain Res*. 2000;859(1):137-46.

Thompson SP. A physiological effect of an alternating magnetic field. *Proc R Soc Lond*. 1910;82:396-9.

Tombaugh NT, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol*. 1999; 14(2):167-77.

Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19: 203-14.

Tondo L, Vazquez GH, Baldessarini RJ. Options for pharmacological treatment of refractory bipolar depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16(2):431.

Torralva T., Roca M., Gleichgerrcht E., Bekinschtein T., Manes F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*. 2009;132(5):1299-309.

Torrent C, Bonnin Cdel M, Martinez-Aran A, Valle J, Amann BL, Gonzalez-Pinto A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*. 2013;170:852-9.

Tortella G, Selingardi PM, Moreno ML, Veronezi BP, Brunoni AR. Does non-invasive brain stimulation improve cognition in major depressive disorder? A systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13:1759-69.

Touge T, Kokudo Y, Takada T, Kume K, Kamada M, Deguchi K. Effects of transcranial magnetic brain stimulation with the maximum voluntary muscle

contraction (TMS with MVC) on cognitive and motor function in normal subjects. *J Neurol Sci.* 2017;381(15):837.

Tovar-Perdomo S, McGirr A, Van den Eynde F, Rodrigues Dos Santos N, Berlim MT. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for major depression: Dissociated effects on psychopathology and neurocognition. *J Affect Disord.* 2017;217:112-7.

Treuer T, Tohen M. Predicting the course and outcome of bipolar disorder: a review. *Eur Psychiatry.* 2010;25(6):328-33.

Triggs WJ, McCoy KJ, Greer R, Rossi F, Bowers D, Kortenkamp S, et al. Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol. Psychiatry.* 1999;45(11):1440-6.

Trojak B, Meille V, Bonin B, Chauvet-Geliner JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of catatonia: an alternative treatment to electroconvulsive therapy? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2014;26(2):42-3.

Tse S, Chan S, Ng Lam K, Yatham LN. Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2013;16(3):217-29.

Tulving E. Memory: introduction. In: Gazzaniga MS. *The cognitive neurosciences.* Cambridge: Bradford Book; 1995.

Turriziani P, Smirni D, Oliveri M, Semenza C, Cipolotti L. The role of the prefrontal cortex in familiarity and recollection processes during verbal and non-verbal recognition memory: an rTMS study. *Neuroimage.* 2010;52(1):348-57.

Ullrich H, Kranaster L, Sigges E, Andrich J, Sartorius A. Ultra-high-frequency left prefrontal transcranial magnetic stimulation as augmentation in severely ill patients with depression: a naturalistic sham-controlled, double-blind, randomized trial. *Neuropsychobiology.* 2012;66(3):141-8.

Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, Ferrari M, Quaresima V, Stoeckel LE, et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *Neuroimage Clin.* 2015;8:1-31.

Vieta T, Martínéz-Arán A. *Functional remediation for bipolar disorder.* Cambridge University Press. 2014.

Vilela JAA, Crippa JAS, Del-Bem CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38(9):1429-39.

Walsh G, Barlow H, Kohn Hi. Magnetic stimulation of the human retina. *Fed Proc.* 1946;5(1 Pt 2):110.

Walsh V, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: a neurochronometrics of mind. Cambridge: MIT Press; 2003. p.229.

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. *Eletroencephal Clin Neurophysiol.* 1998;108:1-16.

Wechsler D, Nascimento E. WAIS III: manual para administração e avaliação da escala Wechsler de Inteligência para adultos. 3. ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.

Wechsler, D. Wechsler Memory Scale - Revised: manual. San Antonio, TX: Pshycological Corporation. 1987.

Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry.* 1988;145(2):179-84.

Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, Luckenbaugh DA, Pike D, Bonne O, et al. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Disord.* 2004;82:253-8.

White D, Tavakoli S. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of major depressive disorder with comorbid generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry.* 2015;27(3):192-6.

Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenberg HL, Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2001;3(2):58-62.

Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, Ketter TA. Divalproex therapy in medication-naïve and mood-stabilizer-naïve bipolar II depression. *J Affect Disord.* 2001;67(1-3):207-12.

Yan T, Xie Q, Zheng Z, Zou K, Wang L. Different frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for posttraumatic stress disorder

(PTSD): A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2017;89:125-35.

Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013;15(1):1-44.

Yatham LN, Torres IJ, Malhi GS, Frangou S, Glahn DC, Bearden CE, et al. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord.* 2010;12(4):351-63.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Brit J psychiatry.* 1978;133:429-35.

Yucel K, McKinnon MC, Taylor VH, Macdonald K, Alda M, Young LT, et al. Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;195(3):357-67.

Zaman R. Role of transcranial magnetic stimulation (TMS & rTMS) in investigation and possible treatment of impulsivity in neuropsychiatric disorders with ADHD and BPD as examples. *Psychiatr Danub.* 2014;26(Suppl 1):347-50.

Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:775-9.

Zendjidjian XY, Lodovighi MA, Richieri R, Guedj E, Boyer L, Dassa D, et al. Resistant bipolar depressive disorder: case analysis of adjunctive transcranial magnetic stimulation efficiency in medical comorbid conditions. *Bipolar Disord.* 2014;16(2):211-3.

Zhang Y, Yang H, Yang S, Liang W, Dai P, Wang C, et al. Antidepressants for bipolar disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Neural Regen Res.* 2013;8(31):2962-74.

Zheng H, Jia F, Guo G, Quan D, Li G, Wu H, et al. Abnormal anterior cingulate N-acetylaspartate and executive functioning in treatment-resistant depression after rTMS therapy. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18(11):pyv059.

Zhou DD, Wang W, Wang GM, Li DQ, Kuang L. An updated meta-analysis: short-term therapeutic effects of repeated transcranial magnetic stimulation in treating obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord.* 2017;215:187-96.

Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol*; 1996;496(3):873-81.