

PAMELA MARQUES FORTE

Efeitos da estimulação Theta-Burst (TBS) na depressão mista: resultados de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por sham

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

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. André 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
2023

PAMELA MARQUES FORTE

Efeitos da estimulação Theta-Burst (TBS) na depressão mista: resultados de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por sham

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

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. André 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
2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Forte, Pamela Marques

Efeitos da estimulação Theta-Burst (TBS) na
depressão mista : resultados de um ensaio clínico
duplo-cego, randomizado e controlado por sham /
Pamela Marques Forte. -- São Paulo, 2023.

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

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Andre Russowsky Brunoni.

Descritores: 1.Depressão maior 2.Transtorno
bipolar 3.Estimulação magnética transcraniana
4.Cognição 5. Avaliação neuropsicológica

USP/FM/DBD-070/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Agradecimentos

A conclusão desta tese só foi possível graças ao apoio de inúmeras pessoas e minha fé em Deus, que me fortaleceu e me deu fôlego para que chegasse até aqui.

Agradeço ao meu orientador, Dr. André Russowsky Brunoni, pela oportunidade, por todas as instruções e pela paciência. Igualmente, agradeço à minha coorientadora, Dr. Marina Lopes Moreno, por todas as orientações e por acreditar em minha capacidade desde o início.

À minha família, meu maior pilar nesta terra: meu esposo Satoshi Matos, minha mãe Laudelina Machado, minha irmã Kátia Lacrete e ao meu falecido pai Hélio Forte sem o qual eu certamente não teria trilhado rotas essenciais para alcançar esta oportunidade.

Aos meus amigos Dre, Mayara e Emerson pela companhia e auxílio em minhas madrugadas solitárias enquanto produzia o conteúdo desta tese.

Também agradeço à toda equipe do Programa de Transtornos Afetivos (GRUDA), por abrirem as portas a mim. Sem vocês, este projeto não existiria.

À minha querida Marjory Lugli Suplicy por todo apoio emocional nos tempos de maior angústia.

E por último (e não menos importante) aos voluntários dessa pesquisa que colaboraram, apesar dos eventuais empecilhos, com novas descobertas para o mundo científico.

RESUMO

Forte PM. *Efeitos da estimulação Theta-Burst (TBS) na depressão mista: resultados de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por sham.* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Os episódios de depressão maior com características mistas (depressão mista) são episódios de humor que preenchem todos os critérios para um episódio depressivo, com presença de pelo menos três sintomas (hipo)maníacos durante a maioria dos dias. Devido às suas grandes dificuldades de tratamento, novas abordagens têm sido testadas, como a estimulação theta-burst (TBS) aqui estudada. O objetivo foi explorar os resultados cognitivos de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por simulação de TBS bilateral em adultos em um episódio depressivo misto no transtorno bipolar ou depressivo maior. Em relação às hipóteses estimou-se: 1) uma melhora na memória de trabalho e funções executivas após o tratamento por TBS, além de considerar que fatores sociodemográficos estariam associados ao desempenho cognitivo após o tratamento; 2) um melhor desempenho em testes de flexibilidade cognitiva, raciocínio abstrato e tomada de decisão após o tratamento por TBS. A avaliação neuropsicológica foi aplicada antes do início da sessão de TBS e ao final da sexta semana de estudo, avaliando funções executivas, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, tomada de decisão, velocidade de processamento, atenção e controle inibitório. Dos 90 pacientes incluídos, 60 completaram as duas avaliações neuropsicológicas, que incluíram testes computadorizados avaliando os domínios cognitivos pré-frontais. Ambos os grupos apresentaram alterações cognitivas semelhantes ao longo do ensaio, e, assim, constatou-se a ausência de melhoras significativas na avaliação dos resultados. Não foram observadas evidências de deterioração cognitiva. Assim, conclui-se que a TBS bilateral sobre o córtex pré-frontal em pacientes deprimidos mistos apresentou segurança cognitiva, porém demonstrou-se ineficaz na melhora do desempenho cognitivo.

Descritores: Depressão maior; Transtorno bipolar; Estimulação magnética transcraniana; Cognição; Avaliação neuropsicológica.

ABSTRACT

Forte PM. *Effects of Theta-Burst Stimulation (TBS) on mixed depression: results of a double-blind, randomized, sham-controlled clinical trial*. [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Major depressive episodes with mixed features (mixed depression) are mood episodes in which full criteria are met for a depressive episode, and at least three (hypo)manic symptoms are present during most days. Due its major treatments difficulties, new approaches have been tested, such as theta-burst stimulation (TBS): Here, we aimed to explore the cognitive outcomes of a double-blind, randomized and sham-controlled clinical trial of bilateral TBS in adults in a mixed depressive episode with bipolar or major depressive disorder. regarding the hypotheses, the following were estimated: 1) an improvement in working memory and executive functions after TBS treatment, considering that sociodemographic factors would be associated with cognitive performance after treatment; 2) improved performance in tests of cognitive flexibility, abstract reasoning, and decision-making after TBS treatment. The neuropsychological assessment was applied before the beginning of the TBS session and at the end of the sixth week of study, evaluating executive functions, working memory, cognitive flexibility, decision making, processing speed, attention, and inhibitory control. Out of 90 patients who were included, 60 completed the two neuropsychological assessments, that included computerized tests evaluating prefrontal-related cognitive domains. We found that both groups presented similar cognitive changes over the trial, and neither cognitive improvement nor deterioration were observed. Therefore, bilateral TBS over the prefrontal cortex in mixed depressed patients presented cognitive safety, but no efficacy was found in improving cognitive performance.

Descriptors: Major depressive disorder; Bipolar disorder; Transcranial magnetic stimulation; Cognition; Neuropsychological assessment.

Sumário

Resumo
Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	9
2.1. Depressão mista	9
2.2. A Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) na modalidade Theta Burst (TBS).....	11
3. OBJETIVOS E HIPÓTESES	12
4. METODOLOGIA.....	13
4.1. Desenho do estudo	13
4.2. Recrutamento	14
4.3. Critérios de Inclusão e Exclusão.....	15
4.4. Intervenções e Variáveis Clínicas	15
4.5. Baterias de Testes Cognitivos Não Emocionais	16
6. ASPECTOS ÉTICOS E SEGURANÇA	19
7. RESULTADOS	19
8. DISCUSSÃO	23
9. LIMITAÇÃO	26
10. CONCLUSÃO.....	26
11. FINANCIAMENTOS.....	26
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

1. INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é caracterizado pela presença de episódios depressivos e (hipo)maníacos alternados. A quinta versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) adicionou o especificador misto para descrever a ocorrência de pelo menos 3 sintomas do pólo oposto do episódio dominante, que pode ser aplicado tanto no TB quanto no transtorno depressivo maior (MDD) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Evidências, anteriores à reconceitualização do DSM-5, já mostravam que pacientes em depressão mista apresentam maior gravidade da depressão; ciclagem rápida; maior ansiedade, impulsividade e abuso de substâncias; bem como taxas de recaída mais altas; refratariedade e maior risco de suicídio (MARTINEZ-ARAN; VIETA, 2015).

Em termos históricos, a caracterização dos transtornos mentais teve importantes influências ao longo dos séculos por grandes psiquiatras como Pinel, Bayle, Falret, Baillarger e Morel (CHARNEY et al., 2020), nos quais Falret e Baillarger ganharam destaque na apresentação e descrição do TAB, embora não seja exatamente claro quem foi o primeiro a fazê-lo (PICHOT, 2006).

Posteriormente, com a introdução dos conceitos de Kraepelin no século XIX (adotados ainda hoje) (DECKER, 2007), o transtorno afetivo bipolar moldou-se no grupo da insanidade maníaco depressiva (RYBAKOWSKI, 2021). No século XX, outras figuras importantes para a configuração do TAB foram Jules Angst, Carlo Perris, David Dunner e Ronald Fieve, Norman Rosenthal e colaboradores (RYBAKOWSKI, 2021), até a formulação como conhecemos hoje.

Além de uma nova seção para o transtorno bipolar, reformulou-se o conceito de episódio misto como definido no antigo DSM-IV. Na sessão “Especificadores para Transtorno Bipolar e Transtornos Relacionados”, o novo manual adiciona um especificador de características mistas para diagnósticos de transtornos bipolar I, bipolar II e depressão maior. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Alguns pesquisadores afirmam que a nova versão apresenta critérios para o diagnóstico clínico do transtorno afetivo bipolar que não foram especificados. Os autores elencam alguns novos tópicos incluídos, citando como exemplo sujeitos que sofreram episódios depressivos

graves em sua história de vida e episódios hipomaníacos, e muitas vezes apresentam sintomas insuficientes para o quadro de hipomania ou não contemplam o número de sintomas necessários para tal, com duração de dois ou três dias (DE DIOS et al., 2014), anteriormente, impossibilitando, assim, o diagnóstico correto (DE DIOS et al., 2014)

Os transtornos de humor de especificador misto apresentam diferenças em termos de resposta ao tratamento, características sociodemográficas, curso e histórico familiar (TAVARES et al., 2020). De modo geral, os estados mistos apresentam maior risco ao paciente, pois apresentam índices superiores de gravidade, recorrência, taxa de suicídio e menor resposta ao tratamento medicamentoso (MARTINEZ-ARAN; VIETA, 2015). Além disso, há maiores chances de comorbidades como transtornos de ansiedade, dependência de substâncias e transtornos de personalidade (BETZLER et al., 2017)

Pensando-se em termos de cognição, os pacientes com TB e Transtorno Depressivo Maior (TDM) frequentemente apresentam déficits cognitivos durante os episódios de humor. Além disso, um subconjunto de pacientes com transtorno de humor apresenta um curso clínico progressivo com declínio cognitivo mesmo durante a eutimia (PASSOS et al., 2016). Tais déficits abrangem múltiplos domínios, como atenção, aprendizado verbal e funções executivas (BURDICK et al., 2015) e contribuem para diminuir a funcionalidade e a qualidade de vida (BURDICK et al., 2015). Por esse motivo, é importante a busca por intervenções que possam enfrentar adequadamente os episódios mistos, incluindo a esfera cognitiva. Ainda pensando na necessidade de novas intervenções, algumas farmacoterapias não são apenas insuficientemente em termos de eficácia para tratar a depressão mista, mas também podem piorar parte dos sintomas cognitivos (HARVEY et al., 2007).

Partindo-se deste raciocínio, um dos tratamentos utilizados para diversas psicopatologias (como a depressão) é a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) (CHENG; LI; TSAI, 2021). A EMTr é uma intervenção não farmacológica, uma forma de estimulação cerebral não invasiva e praticamente desprovida de efeitos adversos. Seus efeitos variam por meio da indução de pulsos eletromagnéticos através de uma bobina estimulante, modificando e aumentando a atividade de áreas cerebrais relacionadas ao humor e à cognição (BRUNONI et al., 2017)

Durante os séculos a estimulação cerebral não invasiva tem sido aplicada cada vez mais frequentemente como uma intervenção monoterápica que tem por objetivo aumentar a atividade das redes cerebrais (RAZZA et al., 2021). O interesse pela ação dos campos magnéticos no sistema nervoso começou no século XIX, com o advento das leis do magnetismo descritas por Faraday (ILMONIEMI; RUOHONEN; KARHU, 1999).. Posteriormente, durante o século XX, as pesquisas desenvolveram-se com animais e no ano de 1980 realizou-se o primeiro experimento com humanos (KLOMJAI; KATZ; LACKMY-VALLÉE, 2015); assim, ficou conhecida como estimulação magnética transcraniana (EMT).

Uma das variações que surgiram após essa descoberta foi a EMT na sua modalidade repetitiva (EMTr), desenvolvida no ano de 2009 e bastante aprimorada até 2018 (ZHENG et al., 2020). A EMTr apresenta efeitos neuromoduladores que auxiliam na eficiência sináptica e na plasticidade cerebral (ABO; KAKUDA, 2015). Embora o tratamento seja aplicado em diferentes frequências de pulsos (o que produz efeitos distintos), o mais comum são intervenções em doses altas, ou seja, com pulsos maiores que 5 Hz (ABO; KAKUDA, 2015). Também existem protocolos com frequências inferiores a 1 Hz na região alvo (ABO; KAKUDA, 2015). Assim, pode-se afirmar que frequências altas têm efeito excitatório, enquanto as baixas têm potencial inibitório (ABO; KAKUDA, 2015). Dessa forma, a EMTr colabora para a neuromodulação da atividade cortical, produzindo uma melhora em quadros depressivos de pacientes resistentes ao tratamento medicamentoso (MÜLLER; CARNAVAL, 2013). Através de um campo eletromagnético produzido por um aparelho (geralmente da ordem de dois teslas), as cargas elétricas atravessam o crânio com o auxílio de uma bobina (BARKER; JALINOUS; FREESTON, 1985).. A técnica pode ser empregada em diversos espaços de tempo, sendo geralmente no período de 2 a 4 semanas (MANSUR, 2009). As contra-indicações absolutas incluem a presença de um clip de aneurisma ou lesão encefálica com risco de sangramento. (MANSUR, 2009)

Embora existam estudos da aplicação de EMTr em diversos quadros neuropsiquiátricos (como a depressão, já anteriormente citado) (ZHENG et al., 2020), os aspectos cognitivos com a intervenção EMTr em pacientes com depressão mista nunca foram avaliados (até o momento da escrita desta tese).

Quando se trata de pacientes deprimidos resistentes ao tratamento, a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) é uma das opções atualmente disponíveis

(BLUMBERGER et al., 2018). Uma das formas atuais de EMTr é a modalidade *theta-burst* (TBS). A TBS é um dos protocolos de EMTr, que tem por objetivo estimular a plasticidade da excitabilidade corticoespinal em um protocolo de duração consideravelmente mais curto quando comparados aos convencionais de EMTr (BOUCHER et al., 2021).. A intervenção TBS configura-se pela aplicação de rajadas curtas de EMT, geralmente de 3 pulsos a 50 Hz, a cada 200 milissegundos ou a 5 Hz (RAKESH et al., 2020). O tratamento imita ritmos endógenos, que podem trazer melhoras a longo prazo no mecanismo das sinapses cerebrais (BLUMBERGER et al., 2018).

Em suma, a diferença em relação a EMTr comum é o mecanismo de ação, promovendo resultados benéficos em um menor período de tempo (TAVARES et al., 2021). Além disso, a TBS tem se mostrado segura ao ser utilizada para melhorar déficits cognitivos e neuropsiquiátricos (PINTO et al., 2021).

A TBS intermitente (iTBS) elicia 600 pulsos em 3 minutos, com efeitos excitatórios similares ou mais potentes que a estimulação mais utilizada (EMTr de 10 Hz) (BLUMBERGER et al., 2018). Este tratamento também tem se mostrado eficiente para quadros de depressão resistente. No primeiro estudo randomizado realizado em 2018, Blumberger e colaboradores apresentaram uma comparação do tratamento iTBS com a EMTr de 10 Hz e exibiram resultados que demonstram evidências que a estimulação iTBS não apresenta inferioridade na redução dos sintomas depressivos em relação a intervenção convencional. Já a estimulação contínua *theta burst* (cTBS), um padrão para administração para EMTr (WU et al, 2020), foi apontada num estudo de Wu e colaboradores (2020) como promissora para neuroproteção em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico.

Outro estudo conduzido por Brunoni e colaboradores (2017), através de uma revisão sistemática, investigou o uso da EMT (em sua modalidade repetitiva), em uma aplicação bilateral como técnica para tratamento de TDM. Neste artigo, os resultados sugerem melhora do quadro, além de também apontarem uma melhora importante com o uso da modalidade *theta-burst* (TBS) em relação ao grupo sham.

No que diz respeito à sintomatologia do TAB em termos neurocognitivos, existem evidências de déficits cognitivos em pacientes bipolares, que permanecem mesmo na ausência de episódios agudos e tratamento apropriado (MARTINEZ-ARAN; VIETA, 2015; VIETA;

TORRENT, 2016). Durante os estados de mania, depressão e até mesmo estados mistos, existe um comprometimento importante nos domínios da memória verbal, função executiva, atenção e linguagem (KURTZ; GERRATY, 2009; (ROSA et al., 2010). Afirma-se que 60% dos sujeitos com TAB apresentam um desempenho cognitivo inferior em diversos domínios, como memória de trabalho, resolução de problemas, atenção, função executiva e memória visuoespacial. (BURDICK et al., 2015)

Em complemento, o TDM possui uma sintomatologia afetiva e cognitiva que pode prevalecer mesmo após a remissão dos sintomas (HOLCZER et al., 2021). Um estudo conduzido em 2013 aponta que a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua apresenta eficácia no tratamento da depressão maior em vários ensaios clínicos randomizados, que estimularam a atividade do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo (BRUNONI et al., 2013)

Ainda em referência às alterações cognitivas no TAB e na depressão unipolar evidencia-se déficits persistentes em domínios cognitivos como a atenção, aprendizado verbal e funções executivas quando comparados à indivíduos saudáveis (BURDICK et al., 2015). Tais prejuízos, inclusive, contribuem para a incapacidade funcional desses pacientes (BURDICK et al., 2015).

Conforme citado acima, o córtex pré-frontal está associado a funções importantes como o processamento de emoções, esfera social, motivação e percepção, além da memória de trabalho, tomada de decisão e atenção - estes ligados às funções executivas importantes nas áreas afetadas no TAB (CARLÉN, 2017).

Em função disto, a Associação Internacional de Transtorno Bipolar (ISBD – International Society for Bipolar Disorders), avaliou pesquisas em busca de testes sensíveis ao mapeamento dos principais prejuízos (YATHAM et al., 2010) . Por fim, em 2010, admitiu-se a maioria dos subtestes da Consensus Cognitive Battery (MCCB), utilizada primariamente para avaliação de quadros de esquizofrenia, para a aplicação em indivíduos bipolares com a inclusão de testes de função executiva e memória verbal (YATHAM et al., 2010). Esta indicação deu-se a partir de estudos que apontaram semelhanças entre a esquizofrenia e TAB no quadro clínico e cognitivo (YATHAM et al., 2010). Assim, os principais domínios a serem avaliados por

definição são: velocidade de processamento, atenção, memória de trabalho, aprendizagem / memória verbal, aprendizagem / memória visual e função executiva (YATHAM et al., 2010).

Neste estudo, em função da área estimulada (córtex pré-frontal dorsolateral) e dos efeitos esperados a partir da intervenção em termos de melhora cognitiva, investigou-se a velocidade de processamento (TMT), funções executivas (TMT e WSCT) e, principalmente, amemória de trabalho (tarefa N-Back). Atualmente, sabe-se que o transtorno afetivo bipolar pode desencadear prejuízos na atenção, memória de trabalho e função executiva (TORRES; BOUDREAU; YATHAM, 2007) (BORA; YUCEL; PANTELIS, 2009). Ainda, Ngetich e colaboradores (2021) citam achados que a memória de trabalho visuoespacial desempenha um papel fundamental em relação a codificação e processamento de informações visuoespaciais (NGETICH et al., 2021).

Um artigo de Carlén (2017) apontou um subprocesso automático que inclui as seguintes áreas: o córtex pré frontal dorsomedial (funções executivas superiores), o ventromedial, orbitofrontal e córtex cingulado anterior (CARLÉN, 2017). Estas áreas estão ligadas à região pré frontal do cérebro, colaborando para os déficits cognitivos descritos nessa população, bem como a dificuldade na regulação emocional (TOWNSEND; ALTSHULER, 2012). A regulação emocional, sobretudo, é uma habilidade importante para a socialização, expressão comportamental e emocional, e consiste em mecanismos para manter, aumentar ou diminuir a intensidade das respostas emocionais (MOCAIBER et al., 2008).

Considerando-se a importância exercida pelo córtex pré-frontal no papel da regulação emocional e no desempenho cognitivo citado anteriormente, constam na tabela abaixo mais detalhadamente as funções coordenadas pela região, seguidos da ilustração cerebral destacando as estruturas pré-frontais. É válido ressaltar que os testes aplicados neste estudo (descritos posteriormente na seção de metodologia), avaliam outras funções como memória de trabalho e atenção, áreas com taxas significativas de prejuízos para os indivíduos investigados. O córtex pré frontal também tem sido associado tanto com a memória episódica como na percepção da memória (CARBAJAL et al., 2019).

Tabela 1- Descrição das funções cognitivas gerenciadas pelo córtex pré-frontal

Memória de trabalho	Armazenamento de curto prazo (manipulação de informações), com o objetivo de integrar-se em atividades cognitivas como pensar, raciocinar, julgar, tomar decisões e compreensão da linguagem (FUNAHASHI, 2017).
Motivação	Energia direcionada para emitir comportamentos em busca da realização de objetivos (SIMPSON; BALSAM, 2016).
Tomada de decisão	Função cognitiva baseada em outros processos cognitivos como: percepção, atenção e memória, com potencial para mudanças de acordo com o feedback do ambiente (PREZENSKI et al., 2017).
Atenção	Dentre as muitas definições, pode ser descrita como uma função cerebral que auxilia na seleção de comportamentos adaptativos e eficazes (KRAUZLIS et al., 2023).
Percepção	Processamento das consequências através da percepção consciente, a fim de obter o relato da experiência subjetiva. (SAFAVI et al., 2014).

Tabela 1- Conclusão

Cognição Social	Caracteriza-se por traços como saliência, busca de recompensas, motivação, autoconhecimento, conhecimento do comportamento do outro e flexibilidade em grupos sociais (BICKS et al., 2015).
Processamento de emoções	Processo de alteração das regiões do cérebro relacionadas à memória e sub alteração das regiões do cérebro relacionadas à memória e subjacentes às emoções. (VAN HOUT; EMMELKAMP, 2002).

Um estudo de 2015 demonstrou que pacientes bipolares na fase depressiva apresentam velocidade psicomotora significativamente reduzida, além de uma menor inibição de resposta no teste stroop de cores (VOLKERT et al., 2016)(teste neuropsicológico que avalia a capacidade de inibição de interferências cognitivas) (SCARPINA; TAGINI, 2017), quando comparados a indivíduos saudáveis. Segundo os autores, pacientes em hipomania mostraram um desempenho reduzido em tarefas de memória de trabalho, e ambos os grupos (pacientes saudáveis x pacientes TB) tiveram mais erros de omissão em testes que avaliavam atenção dividida.

Além das técnicas de EMT, outra intervenção amplamente aplicada entre os anos 1980 e 2000 foi a eletroconvulsoterapia (ECT), utilizada para tratamento de diversos quadros de transtornos mentais, cujo a segurança e eficácia tem sido discutida (OLIVEIRA, 2019). A intervenção é realizada através da passagem de um choque elétrico pelo cérebro do indivíduo através de eletrodos (OLIVEIRA, 2019). Atualmente, a ECT é vista como uma abordagem invasiva, violenta e ligada ao abuso de poder nos hospitais psiquiátricos (OLIVEIRA, 2019).

Quando se trata dos resultados após a ECT para melhora do quadro clínico, considerando-se a segurança cognitiva, um estudo em 2017 apontou prejuízos importantes após a intervenção como: em desorientação pós-ictal, amnésia anterógrada, amnésia retrógrada,

perda de memória no dia a dia e até mesmo amnésia permanente em cerca de um terço dos pacientes submetidos. (KOLAR, 2017).

Por outro lado, estudos (incluindo ensaios randomizados) explorando intervenções de EMTr na área do córtex pré frontal dorsolateral para melhora cognitiva no transtorno bipolar, demonstra que a intervenção é segura para tais pacientes bipolares que, na maioria dos casos, apresentam prejuízos cognitivos significativos (BI; CHE; BAI, 2022).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Depressão mista

As características que determinam a depressão mista não são as mesmas para definir um quadro de transtorno depressivo unipolar. Na depressão mista (ou depressão agitada), existe uma fusão entre a depressão e episódios maníacos (MCELROY; KECK, 2017), muitas vezes expressa através de sintomas menos agravantes como tensão interna, pensamentos agitados e improdutividade (WEIBEL; BERTSCHY, 2016). Nesse sentido é importante acrescentar que a depressão agitada acomete de 7% a 60% dos sujeitos diagnosticados com transtorno depressivo maior (SAMPOGNA et al., 2020).

Considerando-se essa condição, muitos pacientes apresentam alto nível de impulsividade, o que acaba por eliciar comportamentos de risco (SAMPOGNA et al., 2020). Assim, é comum observarmos a ocorrência de ideação suicidas, abuso de substâncias e mesmo resistência terapêutica (WEIBEL; BERTSCHY, 2016). Outras comorbidades incluem transtornos de ansiedade e a presença de psicoses (SACHS; DUPUY; WITTMANN, 2011).

Com as novas alterações presentes no DSM-5 surgiram novas atualizações relacionadas à depressão mista, adicionando um especificador. Os chamados "estados mistos" preenchem critérios tanto para mania como depressão maior. Esse especificador de características mistas é constituído a partir de um episódio depressivo maior e critérios maníacos ou hipomaníacos, baseados no segundo critério do transtorno bipolar (PARK, 2018).

Com as novas atualizações, a definição de episódio misto deve constar ao menos 3 sintomas depressivos específicos para mania e hipomania, e pelo menos 3 sintomas maníacos/hipomaníacos específicos para depressão (MCELROY; KECK, 2017)Esses sintomas de polaridade oposta devem estar presentes durante a maioria dos dias do episódio. As figuras

1 e 2 apresentam as principais diferenças entre mania e hipomania, episódio depressivo e depressão com características mistas:

Figura. 1 – Gráfico de Modelos Mistos, adaptado de McElroy et.al (2016).

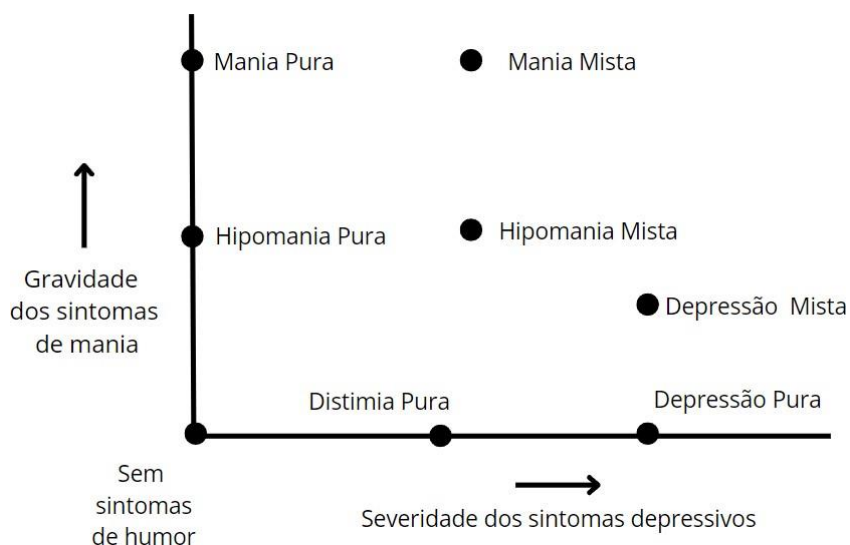


Figura. 2 – Critérios diagnósticos para episódios maníacos, depressivos e estados mistos, baseados no DSM-V e no estudo de Muneer (2017).

Mania/Hipomania	Depressão Mista	Depressão
<ul style="list-style-type: none"> - Humor elevado / expansivo - Auto-estima inflada / grandiosidade - Excesso de locução - Aumento de ideias / pensamentos acelerados - Aumento de energia - Aumento de atividades de risco - Diminuição da necessidade de dormir 	<p>Três ou mais sintomas de mania ou hipomania num episódio de TDM</p> <ul style="list-style-type: none"> - TAB TIPO I - TAB TIPO II - Depressão maior <p>Três ou mais sintomas depressivos num episódio de mania ou hipomania</p> <ul style="list-style-type: none"> - TAB TIPO I - TAB TIPO II 	<ul style="list-style-type: none"> - Humor deprimido proeminente - Anedonia - Perda ou ganho de peso significativa - Insônia ou hipersonia - Agitação ou retardo psicomotor - Perda de energia - Sentimentos de inutilidade ou culpa - da concentração / indecisão - Ideação suicida / tentativa

É de extrema importância a diferenciação da depressão unipolar da depressão bipolar, a fim de obter-se o melhor manejo em termos de tratamento (KOLLER-SCHLAUD et al., 2020), embora essa diferenciação pode se apresentar de modo desafiador devido às suas semelhanças (PHILLIPS; KUPFER, 2013). Enquanto o tratamento monoterápico com antidepressivos é indicado para depressivos unipolares, caso esse regime seja adotado no segundo caso poderá piorar intensamente o quadro. (GRAHAM; TAVELLA; PARKER, 2018) (NATIONAL

COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH (UK), 2014), contribuindo para a mudança do pólo (ou seja, da depressão para mania ou hipomania) (VIKTORIN et al., 2014). Assim, os tratamentos mais indicados para TB são os antipsicóticos atípicos ou estabilizadores de humor. (VIKTORIN et al., 2014).

2.2. A Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) na modalidade Theta Burst (TBS)

A estimulação magnética transcraniana teve sua primeira aplicação realizada por Anthony Barker. A técnica é realizada através de um aparelho capaz de gerar um campo eletromagnético, conduzido através de uma bobina. Existem dois tipos de bobina destinadas ao tratamento, e neste estudo utilizou-se a bobina dupla (ou formato borboleta), destinada a uma estimulação mais local do córtex, enquanto a circular é utilizada para intervenções mais amplas (ABO; KAKUDA, 2015).

Esse campo eletromagnético atravessa o crânio estimulando uma área cortical próxima, por meio da indução de cargas elétricas no parênquima cerebral (MÜLLER, 2013), com o objetivo de produzir pequenas alterações na condução eletroquímica dos neurônios (SILVA, 2013; Abo e Kakuda, 2015). A figura 03 mostra uma fotografia de um dos aparelhos atuais utilizados para o procedimento.

Figura 3. – Bobina de EMT dupla



Fonte: MedicalExpo (2023)

Com o passar dos anos, os procedimentos da EMT evoluíram bastante e atualmente existem várias técnicas diferentes, sendo as principais a de pulso único (EMTp) ou a EMT repetitiva (EMTr), sendo que o método *Theta burst* aplica-se a esta última (SILVA, 2013).

A EMT repetitiva (EMTr), possui um protocolo de aplicação através de uma sequência de pulsos em uma frequência específica (MATSUDA et al., 2019), além de possibilitar a alteração e modulação da atividade cortical além do período de estimulação (KLOMJAI *et.al*, 2015).

A técnica foi aprovada pelo Food and Drug Administration nos EUA em 2008 a priori para o tratamento de depressão resistente e posteriormente para outras patologias como TOC e tabagismo (CONFORTO et al., 2003). Muitos estudos apontam sua eficácia para depressão maior e outras condições psiquiátricas (LEFAUCHEUR et al., 2014). Atualmente, observa-se seus efeitos positivos na melhora de quadros depressivos unipolares moderados (ou que não respondem em ao menos uma classe de antidepressivos) (KLOMJAI; KATZ; LACKMY-VALLÉE, 2015). A EMT, inclusive, tem se mostrado eficaz na melhora da performance cognitiva (MYCZKOWSKI et al., 2012).

Atualmente, a técnica é uma das estratégias utilizadas para pacientes bipolares, considerando, muitas vezes, a resistência medicamentosa destes últimos (GOLD et al., 2019). Estudos apontam que a aplicação de EMTr no lobo pré-frontal pode produzir benefícios no humor de pacientes bipolares (GOLD et al., 2019).

A modalidade Theta Burst (TBS) trata-se de um novo modelo de intervenção, que consiste em rajadas curtas na frequência de estimulação de 50–100 Hz que são repetidas em 5 Hz, este último também conhecido como “frequência theta” (MISHRA *et. al*, 2011). Assim, a aplicação é realizada através de curtos blocos de estímulos em alta frequência repetidos, em intervalos de 200ms (OBERMAN *et.al*, 2011). Em função desta alta frequência, aumenta-se a chance de potenciais eventos adversos, embora sejam leves e acometem cerca de 5% dos indivíduos (OBERMAN *et.al*, 2011). A TBS tem sido aplicada à depressão bipolar, e pesquisas sugerem que sua ação pode produzir efeitos mais rápidos e fortes se comparados aos protocolos de EMTr tradicionais (Beynel et al., 2014; Bulteau et al., 2017).

3. OBJETIVOS E HIPÓTESES

O objetivo primário do presente estudo foi investigar se a TBS é eficaz na melhora do desempenho cognitivo de pacientes com TAB e TDM, avaliado por meio de instrumentos neuropsicológicos. O objetivo secundário consistiu na investigação da correlação entre fatores sociodemográficos (idade, sexo, grau de escolaridade e a gravidade do diagnóstico), o prejuízo

no desempenho cognitivo e a melhora desses déficits após o tratamento. Considerando-se as hipóteses, a hipótese primária foi que seria observada uma melhora na memória de trabalho e funções executivas após o tratamento por TBS. Ainda, estimou-se que fatores sociodemográficos estariam associados ao desempenho cognitivo após o tratamento. Em segundo lugar, hipotetizou-se que seria observado um melhor desempenho em testes de flexibilidade cognitiva, raciocínio abstrato e tomada de decisão após o tratamento por TBS.

Os escores foram analisados através dos resultados obtidos a partir da aplicação de testes neuropsicológicos computadorizados (antecessores à primeira estimulação e após a última sessão), com foco na avaliação da memória de trabalho (tarefa e N-Back), atenção e funções executivas (wisconsin e IOWA) e flexibilidade cognitiva, gerando um quadro comparativo entre a performance antes da primeira estimulação e após a última intervenção.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho do estudo

O estudo se deu com base em dados de um estudo de não inferioridade realizado através do Programa de Transtornos Afetivos – PROGRUDA: Avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade da estimulação magnética transcraniana na modalidade *theta-burst stimulation* (TBS) nos episódios depressivos com características mistas do transtorno bipolar e transtorno depressivo maior: ensaio clínico randomizado, controlado, duplo- cego e de grupo paralelos. Esta pesquisa foi coordenada pelo Dr. Ricardo Moreno (ClinicalTrials.gov, identificador: NCT04123301).

O projeto recebeu a aprovação e financiamento da FAPESP em 01/07/2018. Houve uma reforma no local de aplicação da bateria neuropsicológica (Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação - SIN), que estendeu-se de Julho/2018 a Dezembro/2018. Assim, a inclusão de voluntários e avaliações só deram-se a partir de Janeiro de 2019. Embora a maioria dos pacientes tenham sido avaliados até março de 2020, a pesquisa foi interrompida em função da pandemia e retomada em outubro de 2020. A finalização deu-se em Março de 2021.

O tempo de duração da intervenção foi de 6 semanas. Os pacientes recebiam o tratamento com EMT 5 vezes por semana (no período de segunda a sexta-feira) nas primeiras 3 semanas, e, posteriormente 2 vezes por semana (com intervalo de pelo menos 1 dia entre as

sessões) por mais 3 semanas. A aplicação TBS poderia ser real ou *sham* (TAVARES, 2021).

Esta análise incluiu dados de 60 participantes com depressão mista bipolar e unipolar. Um total de 21 sessões de TBS (ativa ou simulada) foram aplicadas ao longo de um tratamento de 6 semanas: nas primeiras 3 semanas, uma sessão por dia (excluindo fins de semana) foi aplicada; e, nas semanas restantes, foram aplicadas duas sessões semanais (TAVARES, 2021).

A randomização foi realizada através de uma lista gerada por computador através do site www.randomization.com para um dos dois grupos de intervenção (em uma proporção de 1:1) para o grupo de TBS ativo ou simulado. O mascaramento da alocação foi feito através de cartões numerados sequencialmente que determinaram a qual grupo cada paciente pertencerá. O cartão determina se a bobina a ser utilizada produzirá estimulação real ou simulada (TAVARES, 2021).

Um secretário não-participante direto da pesquisa foi responsável pelo manuseio dos cartões numerados para o paciente antes de cada sessão. Assim, tanto os pacientes voluntários quanto a equipe não tiveram conhecimento do status e alocação (TAVARES, 2021).

4.2. Recrutamento

Foram selecionados 100 pacientes adultos, com idade entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de TAB tipo I, TAB tipo II ou transtorno depressivo maior (TDM) em episódio depressivo moderado ou grave e com características mistas, segundo os critérios do DSM-5. Desta amostra, o resultado de apenas 60 participantes estão presentes neste estudo. Entre os motivos para a redução de indivíduos incluídos, estão: a ausência na última testagem (alegando dificuldades em função da distância, imprevistos, o cansaço produzido durante a aplicação bateria, queda de luz e erros no arquivamento do programa).

Os pacientes estavam em um regime estável de tratamento farmacológico de primeira ou segunda linha, de acordo com as diretrizes da Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) (KENNEDY et al., 2016) (YATHAM et al., 2013). Os benzodiazepínicos também foram permitidos, mas apenas em doses inferiores a 3mg/dia de lorazepam ou equivalente. Finalmente, os pacientes não estavam recebendo nenhuma forma de psicoterapia. Incluímos apenas pacientes que apresentaram um episódio depressivo misto moderado ou grave, definido como uma pontuação na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) (YATHAM et al., 2013) acima de 20, e uma Escala de Mania de Young (YMRS) (VILELA et al., 2005) que mostrou a presença de sintomas mistos de acordo

com as definições utilizadas pelo International Mood Disorders Collaborative Project (MCINTYRE et al., 2015) e outros (SWANN et al., 2013) (TOHEN et al., 2014) (AZORIN et al., 2012) (GOLDBERG et al., 2009).

4.3. Critérios de Inclusão e Exclusão

O principal critério de elegibilidade foi a presença de sintomas maníacos durante um episódio depressivo moderado ou grave de pacientes com diagnóstico de TAB I, TAB II ou TDM. Também foram incluídos pacientes com regime farmacológico adequado para o diagnóstico (i.e., tratamento de primeira, segunda ou terceiras linhas) e que não apresentavam contra indicação para a realização das sessões de estimulação magnética.

Os critérios de exclusão consistiram nos seguintes fatores: 1) diagnóstico concomitante de outros transtornos neuropsiquiátricos tais como esquizofrenia, demências, transtorno mental orgânico, epilepsia; 2) ideação suicida aguda, avaliada por entrevista e avaliação clínica; 3) gravidez suspeita ou confirmada; 4) mulheres em amamentação; 5) doenças clínicas graves ou instáveis; 6) contraindicações específicas à TBS, avaliadas na visita de triagem. Comorbidades como transtornos de personalidade, de ansiedade e por uso de substâncias não foram caracterizados como critérios de exclusão, desde que o diagnóstico principal fosse o de TAB ou o TDM.

4.4. Intervenções e Variáveis Clínicas

As sessões de TBS foram realizadas utilizando uma bobina idêntica tanto na estimulação ativa quanto na simulada. No que toca à intervenção placebo, a bobina simulou os efeitos da estimulação verdadeira (mesmo som, sensação no couro cabeludo e posicionamento no mesmo local), porém não estimulava, de fato, as áreas cerebrais.

Um secretário auxiliou na randomização dos pacientes e indicou ao médico qual bobina a ser empregada na estimulação sem revelar a identidade do mascaramento (TAVARES, 2021). A bobina foi posicionada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral e a localização cortical foi obtida através de mensurações anatômicas (região correspondente à área F3 ou F4 do sistema eletroencefalográfico) à direita e à esquerda (TAVARES, 2021).

Figura 4. – Aparelho utilizado no estudo



Fonte: Portale Agenti Fisici (2023)

A intervenção utilizada foi baseada em um estudo que investigou o uso da TBS em episódios depressivos maiores puros do TDM resistentes a tratamento, por Li e companheiros (2014), demonstrando como o tratamento apresentou-se seguro e bem tolerável (LI et al., 2014). O protocolo permaneceu o mesmo, sendo a estimulação inibitória (cTBS) no córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) direito inicialmente seguido de estimulação excitatória no CPF DL esquerdo. Também utilizou-se cTBS rajadas de 3 pulsos a 50 Hz (20ms de intervalo entre os estímulos) que foram aplicados de forma contínua por 120 segundos totalizando 1800 pulsos no CPDL direito e na iTBS, rajadas de 3 pulsos a 50Hz (20ms de intervalo entre os estímulos) foram aplicados por 2 segundos de duração repetidos a cada 10 segundos por um tempo total de 570 segundos totalizando também 1800 pulsos no CPDFL esquerdo, ambas com 80% do limiar motor (OBERMAN et al., 2011).

4.5. Baterias de Testes Cognitivos Não Emocionais

A avaliação neuropsicológica computadorizada foi aplicada antes do início da sessão de TBS (basal) e ao final da sexta semana de estudo, avaliando funções executivas, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, tomada de decisão, velocidade de processamento, atenção e controle inibitório. A bateria foi aplicada por meio do programa Psychology Experiment Building Language tests (PEBL), criado por Mueller, versão 2.1 (SHANE T. MUELLER, 2014). O tempo total de preenchimento foi de aproximadamente uma hora, com possibilidade de intervalo de 15 minutos no meio. Os testes foram os seguintes:

- (1) Trail Making Test (TMT), versão computadorizada – PEBL (PIPER et al., 2012)

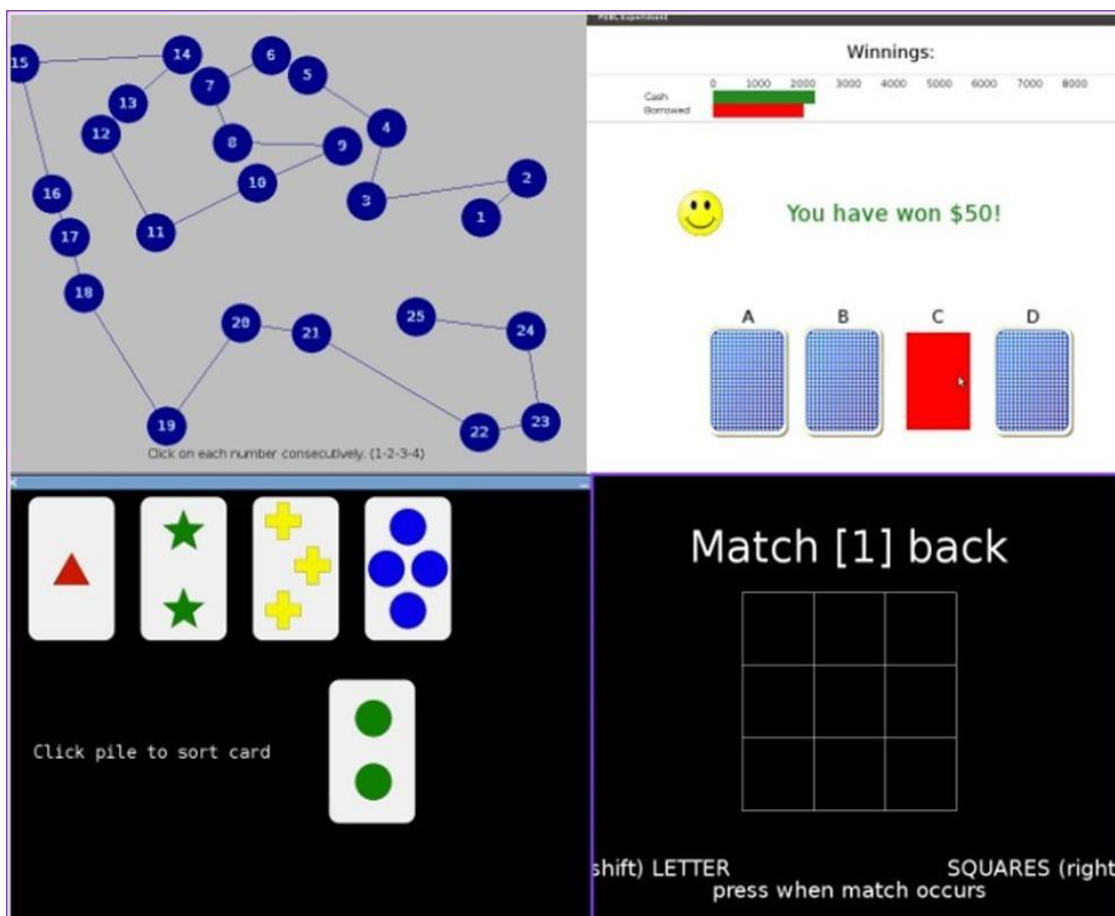
inclui as versões tradicionais do TMT-A e TMT-B mais variações dos mesmos. Neste estudo, foram utilizadas apenas as pontuações das versões semelhantes ao TMT-A e TMT-B, cujas tarefas eram: a) utilizar o cursor do mouse para ligar 25 números em ordem crescente, localizados dentro de círculos dispostos na tela; b) a mesma tarefa, mas alternando números e letras em ordem crescente (ex. 1-A, 2-B). O desempenho foi avaliado pelo tempo gasto para completar cada uma das duas tarefas. Principal domínio avaliado: flexibilidade mental.

(2) The Iowa Gambling Test (IGT), versão computadorizada – PEBL (PIPER et al., 2016, p. 201): o teste consiste em um jogo de cartas composto por quatro baralhos, no qual o participante deve escolher uma carta deles ao longo de 100 jogadas, para ganhar o máximo de dinheiro possível até o final do teste. Entre os quatro baralhos, há dois que são vantajosos, resultando em ganhos monetários de longo prazo e baixa perda de dinheiro. As outras duas são desvantajosas, trazendo ganhos monetários no curto prazo, porém com perdas monetárias mais frequentes e intensas. Como a tarefa envolve escolhas monetárias de curto e longo prazos, indica comportamento de tomada de decisão como adaptativo ou prejudicado. Na versão computadorizada, os baralhos são dispostos na tela do computador e podem ser escolhidos com o mouse. O feedback de lucros e perdas após a escolha de cada baralho é exibido na tela junto com a pontuação total. A medida de desempenho adotada foi a pontuação total ao final do teste, medida pela quantidade de dinheiro fictício ganho pelo participante. Principal domínio avaliado: tomada de decisão e impulsividade.

(3) The Wisconsin Card Sorting Test (WCST), versão computadorizada – PEBL (PIPER et al., 2012): o teste é composto por quatro cartões de estímulo e 128 cartões de resposta, que exibem figuras de diferentes formas (cruzes, círculos, triângulos e estrelas), cores (vermelho, azul, amarelo ou verde) e números (dois, três ou quatro). O sujeito precisa classificar essas cartas de resposta no baralho correspondente de acordo com a regra (que é modificada ao longo do teste). Na versão computadorizada, as figuras são exibidas na tela e a seleção é feita com o mouse. A medida de desempenho adotada foi o número total de acertos no teste. Principal domínio avaliado: flexibilidade mental.

(4) Teste N-back, versão computadorizada – PEBL (PIPER et al., 2012): os participantes foram solicitados a identificar o estímulo apresentado uma (1-costas), duas (2-costas) e três (3-costas) posições antes de cada nova estímulo, pressionando a tecla correspondente. A medida de desempenho utilizada foi a porcentagem média de acertos no teste (acurácia). Principal domínio: funções executivas.

Figura 5. – Imagens dos testes envolvidos na avaliação, sendo eles: TMT, IGT, WCST e N-BACK, a partir do programa PEBL.



5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi realizada por meio do programa de análise estatística R, pacote lme4 (versão 4.1.0) (BATES et al., 2015). Qui-quadrado e testes t foram realizados para verificar as diferenças iniciais entre os grupos de intervenção e controle. Para investigar os efeitos da interação entre o tempo e o grupo de intervenção no desempenho dos testes neuropsicológicos aplicados antes e após o término do tratamento, foram construídos modelos lineares mistos para cada uma das seguintes variáveis dependentes (transformadas em escores z para melhores parâmetros de comparação): tempo de conclusão do teste para Trail Making Test A e B; e pontuação total no Iowa Gambling Test e Wisconsin. Todas as variáveis dependentes incluídas foram transformadas em escores z para maior padronização da comparação entre os testes. Em todos os modelos, os seguintes fatores fixos foram adotados: sexo, idade, anos de escolaridade, etnia, depressão basal medida por MADRS, ansiedade basal medida por HAM-A e sintomas maníacos basais medidos por YMRS, grupo de intervenção

(TBS vs sham), tempo (linha de base vs semana 6) e tempo de interação vs grupo de intervenção. Os indivíduos foram incluídos como efeitos aleatórios. O nível de significância adotado foi $p \leq 0,05$ e a normalidade foi checada através do teste de Shapiro Wilk.

6. ASPECTOS ÉTICOS E SEGURANÇA

A partir de uma reunião em 1996 para definir os protocolos de aplicação da EMTr foram publicadas tabelas de referência para as intensidades de estimulação máximas permitidas (tendo como referência o LM) para diferentes frequências de EMTr, assim como intervalos necessários entre trens de pulsos de EMTr (CONFORTO et al., 2003). Assim, apesar de ser considerada uma técnica segura, as contra indicações devem ser respeitadas. Os sujeitos não podem possuir marca-passos cardíacos, aparelhos eletrônicos ou objetos metálicos intracranianos/ falhasósseas no crânio (CONFORTO et al., 2003).

7. RESULTADOS

Dos 100 pacientes incluídos e randomizados no estudo principal, 60 indivíduos completaram a bateria neuropsicológica aplicada. Os motivos da desistência foram distância do centro clínico, horários incompatíveis e cansaço ao realizar os exames. Desistências também ocorreram com 5 participantes nos testes n-back, trilhas e Wisconsin, devido a erros de procedimento. Os dados sociodemográficos e diagnósticos da amostra foram resumidos e apresentados a seguir, na Tabela 2. Os testes t e Qui-quadrado foram aplicados sem diferenças significativas. A tabela 3 apresenta os resultados após a aplicação dos modelos lineares mistos, mostrando a interação entre tempo e grupo de intervenção. Os testes foram exibidos juntamente com os índices avaliados em cada um, mostrando assim a ausência de resultados significativos. A Tabela 3.1 apresenta as variáveis controladas com um efeito significativo, porém não foram consideradas na análise total por serem tidas como cancelamentos. Outras análises com os desfechos clínicos não foram possíveis, pois os bancos de dados não disponibilizaram estas informações.

Tabela 2. Características Cognitivas e Demográficas

	Sham (N=33)	TBS (N=27)	<i>p</i> -valor
Idade, Média (SD)	38.2 (11.6)	41.3 (9.55)	0.26
Homens, (N/%)	11 (33%)	9 (33%)	1
Escolaridade, Média (SD)	15.4 (3.78)	14.9 (4.25)	0.61
Etnia			
Asiático (n/%)	1 (3.0%)	0 (0%)	0.25
Branco (n/%)	20 (60.6%)	19 (70.4%)	
Preto (n/%)	6 (18.2%)	1 (3.7%)	
Marrom/Pardo (n/%)	6 (18.2%)	7 (25.9%)	
MADRS, Média (SD)	33.9 (5.97)	34.2 (6.87)	0.84
HAM-A , Média (SD)	20.1 (6.99)	22.0 (7.82)	0.31

YMRS, Média (SD)	9.06 (2.85)	8.89 (2.97)	0.82
N-Back Acurácia, Mean (SD)	0.33 (0.05)	0.33 (0.05)	0.99
Wisconsin (Escore Total), Mean (SD)	83.3 (24.3)	79.1 (18.7)	0.52
TMT-A (Tempo), Média (SD)	26.5 (5.95)	38.9 (28.3)	0.7
TMT-B (Tempo), Média (SD)	73.6 (33.9)	52.0 (27.9)	0.22
IGT (Escore Total), Média (SD)	1570 (454)	1320 (479)	0.08

Desvio padrão (SD), escala de classificação de depressão MADRS Montgomery-Åsberg, escala de classificação de mania YMRS Young, TMT Trial Making Test, IGT Iowa Gambling Test. Os valores de P representam a significância do Qui-quadrado para testes categóricos e T para variáveis contínuas. S. As pontuações do N-back, Wisconsin e IGT estão na direção direta (valores mais altos significam desempenho mais alto) e TMT A e B estão na direção inversa (valores mais baixos significam desempenho mais alto).

Nossos principais achados não revelaram efeitos significativos para todas as análises cognitivas realizadas (Tabela 3, Figura 5).

Tabela 3. Principais resultados do Estudo (Modelos Mistos Lineares).

Interação tempo x grupo de intervenção (TBS x semana 6)

	Coef.	SE	df	<i>t</i> - valor	P - valor
N-Back (Acurácia)	-0.01	0.06	52.26	-0.27	0.79
Wisconsin (Escore Total)	0.02	0.07	40,73	0.27	0.79
TMT-A (Tempo)	-0.09	0.04	39,83	-2.02	0.06
TMT-B (Tempo)	0.02	0.07	46,01	0.25	0.81
IGT (Escore Tota)	-0.07	0.06	76,00	-1.18	0.24

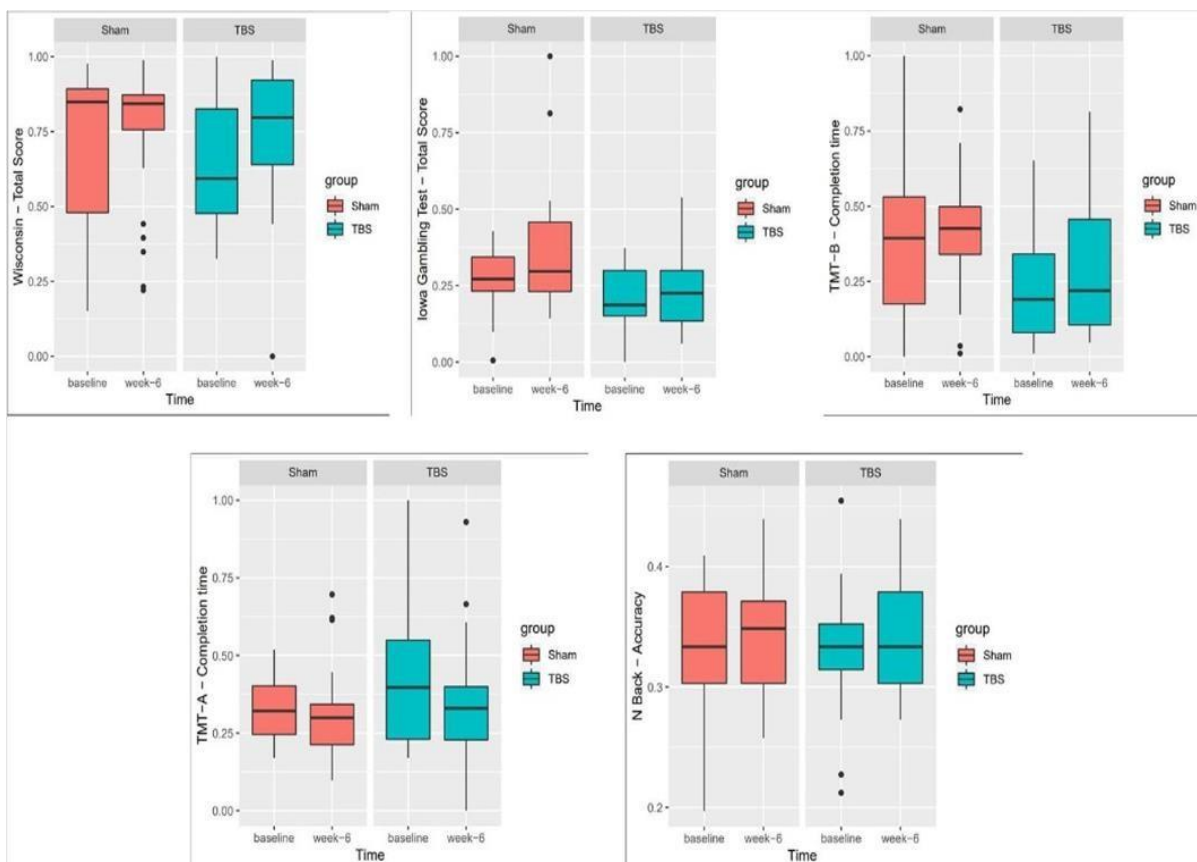
Coef Coeficiente de determinação, SE Erro padrão, df Grau de liberdade, TMT Trial Making Test, IGT Iowa Gambling Test. Os valores de P representam a significância do Qui-quadrado para testes categóricos e T para variáveis contínuas. O escore Z do N-back, Wisconsin e IGT estão no sentido direta (valores mais altos significam desempenho mais alto) e TMT A e B estão na direção inversa (valores mais baixos significam desempenho mais alto).

Table 3.1 Variáveis, covariáveis, and significância

Variáveis e covariáveis	<i>p</i>
TMT- A (tempo): Grupo x (TBS)	0.0224*
IGT (Total): Time x (sem. 6)	0.034055*
N-Back (Total): Intercept	0.00189*
IGT (Total): Intercept	0.000174*
IGT (net): Intercept	0.0117*

O nível de significância adotado foi $p \leq 0.05$.

Figura 5. Desempenho cognitivo antes e depois da intervenção.



Os gráficos mostram os escores Z dos testes computadorizados realizados, antes e depois da intervenção, nos grupos sham e ativo.

8. DISCUSSÃO

Considerando-se esta análise oriunda de um ensaio clínico, não encontramos efeitos na melhoria do desempenho cognitivo em testes relacionados à memória de trabalho, atenção, velocidade de processamento e funções executivas. De fato, embora nossos achados apontem que o TBS não produziu ganhos cognitivos, é importante ressaltar que nenhuma deterioração cognitiva foi observada, em contraste com a terapia eletroconvulsiva (KESSLER et al., 2014) e algumas farmacoterapias (CARVALHO et al., 2016, p. 201).

A fim de estabelecer comparações com outros achados da literatura científica, foram levantados alguns artigos com o mesmo tema (técnicas de neuromodulação, desempenho cognitivo, TAB, TBS e depressão). Durante a busca por estudos relacionados, notou-se a

escassez de publicações que investigassem a eficácia ou segurança cognitiva do TBS na cognição. Assim, artigos com outras técnicas de neuromodulação (como tDCS) voltadas para outras patologias e aspectos cognitivos foram incluídos nesta discussão.

Revisões recentes sugeriram que a EMTr é eficaz para na melhora cognitiva em indivíduos saudáveis (ANTAL et al., 2022), doença de Alzheimer (CHU et al., 2021) e MDD (MARTIN et al., 2017). Da mesma forma, um estudo recente aplicando EMTr de alta frequência sobre o CPFDL esquerdo de pacientes com transtorno bipolar descobriu que a EMTr ativa melhorou a memória verbal (MCINTYRE et al., 2021). Da mesma forma, outra pesquisa com pacientes bipolares mostrou que a EMTr ativa de alta frequência sobre o CPFDL esquerdo melhorou a memória e os testes de memória de trabalho (YANG et al., 2019). No entanto, resultados não significativos também foram observados. Em um estudo do nosso grupo, não encontramos efeitos cognitivos de EMTr de alta frequência sobre o CPFDL esquerdo usando uma bobina H1 (MYCZKOWSKI et al., 2018) em pacientes com depressão bipolar. Além disso, uma meta-análise recente, envolvendo 259 participantes, não mostrou efeitos cognitivos da rTMS em pacientes com depressão bipolar (STRELNİK et al., 2022).

Da mesma forma, resultados mistos também foram observados usando estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), uma técnica de estimulação cerebral não invasiva relacionada: dados de um grande ensaio clínico randomizado de não inferioridade comparando a eficácia de escitalopram, tDCS bifrontal e *sham* em pacientes com a depressão unipolar mostrou alterações mistas no desempenho cognitivo (MORENO et al., 2020). Além disso, nenhuma melhora cognitiva foi demonstrada em uma meta-análise avaliando sete ensaios clínicos randomizados usando tDCS para depressão (MARTIN et al., 2018). Ainda, uma revisão abrangente recente avaliando 55 comparações pareadas (11 meta-análises avaliando os efeitos do tDCS pré-frontal em testes cognitivos relacionados) mostrou que apenas 16 comparações encontraram ganhos cognitivos em diversas amostras, com evidências de baixa qualidade (FARHAT et al., 2022).

Considerando-se as funções executivas, o artigo de McClintock e colaboradores (2020) descreveu um estudo com um ensaio clínico controlado, randomizado e triplo-mascaramento em seis centros médicos acadêmicos internacionais. Os participantes (n=130) com pelo menos um episódio depressivo maior atual, foram randomizados para intervenções com tDCS (altas e baixas) centrado sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (regiões F3 e F8). Desta

amostra, os pacientes bipolares foram medicados com estabilizadores de humor a fim de evitar possíveis episódios de mania durante o tratamento.

Logo, identificou-se melhorias no aprendizado verbal e memória, atenção visual seletiva, atenção auditiva e velocidade de processamento de informações após a estimulação transcraniana por corrente direta em pacientes bipolares, sendo que esta última função (avaliada neste estudo), não demonstrou diferenças significativas. Tais achados foram congruentes com os desta pesquisa, provavelmente relacionados com o local da estimulação (córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo), embora uma das regiões encéfalográficas conectadas tenham sido diferentes (no caso, a região F8). (MCCLINTOCK et al., 2020)

Em contraponto aos achados de Kessler (2014) um grupo apresentou um manuscrito no qual pacientes com TAB tipo 1 (n=38), tratados com ECT, foram mapeados em termos de desempenho cognitivo ao final da intervenção, considerando-se a linha de base. A performance cognitiva (com foco na memória de curto prazo) não apresentou prejuízos e melhorou após dois anos após o tratamento bem-sucedido de ECT nos pacientes em mania. (HAGHIGHI et al., 2016).

O problema desta pesquisa constitui-se no método de avaliação desses indivíduos, composto pela aplicação do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) que, apesar de ser uma triagem rápida e acessível aos profissionais da saúde em geral para mapeamento das dificuldades cognitivas, não possui repertório suficiente para diversas identificar aspectos mais globais da linguagem, memória ou atenção ao contrário da avaliação neuropsicológica (MOREIRA et al., 2018). Assim, é possível assinalar a possibilidade de uma rastreio superficial dos déficits cognitivos por parte deste estudo.

Ainda em concordância com a nossa apuração, outros autores também apontam a ausência de evidências para efeitos adversos em termos cognitivos em protocolos de aplicação de TBS em pacientes com depressão maior (HOLCZER et al., 2021). Outras pesquisas com pacientes randomizados concluíram que não houve diferenças entre os grupos no desempenho da memória de trabalho (KUMAR et al., 2020). Em relação a quadros de depressão resistente, intervenções com TBS também demonstraram uma melhora no desempenho no teste WSCT (CHENG et al., 2016).

Por fim, nossos achados confirmam e ampliam evidências anteriores sobre intervenções focadas em domínios cognitivos em pacientes com transtornos de humor, pois incluímos uma amostra transdiagnóstica, durante um episódio depressivo misto agudo. Além disso, uma ressalva de testes anteriores com EMT que exploraram os efeitos no desempenho cognitivo foram com o uso de testes de “*pen-and-paper*”, e, assim, podem não ter sido sensíveis o suficiente para detectar mudanças sutis (TORTELLA et al., 2014). Como utilizamos testes neuropsicológicos computadorizados em nosso estudo, pudemos minimizar esse problema. Nesse contexto, os efeitos da prática foram observados como outra característica importante nos ensaios de EMTr que exploram a cognição (TORTELLA et al., 2014); tais efeitos podem ter sido menos importantes, pois empregamos um design controlado por *sham* juntamente com testes cujos estímulos foram apresentados em ordem aleatória devido à interface do computador.

9. LIMITAÇÃO

Considerando o tamanho da amostra e a presença de testes informatizados, é importante que novos estudos sobre o tema envolvam uma amostragem maior para que novas análises sejam feitas com os mesmos instrumentos.

10. CONCLUSÃO

Apesar da melhora na performance cognitiva não ter tido significância estatística, os indivíduos que receberam a estimulação verdadeira em relação ao outro grupo, a intervenção com TBS apresentou segurança cognitiva, ao contrário de outras técnicas que apresentam evidências a favor do comprometimento cognitivo imediato após a aplicação como a ECT (Kessler et.al, 2014). Outros ensaios clínicos podem considerar a exploração dos efeitos de diferentes protocolos de TBS em pacientes com transtornos de humor e depressão mista.

11. FINANCIAMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento: 88887.509188/2020-00.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABO, M.; KAKUDA, W. **Rehabilitation with rTMS**. Cham: Springer International Publishing, 2015.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. Fifth Edition ed. [s.l.] American Psychiatric Association, 2013.

ANTAL, A. et al. Non-invasive brain stimulation and neuroenhancement. **Clinical Neurophysiology Practice**, v. 7, p. 146–165, 2022.

AZORIN, J.-M. et al. Self-assessment and characteristics of mixed depression in the French national EPIDEP study. **Journal of Affective Disorders**, v. 143, n. 1–3, p. 109–117, dez. 2012.

BARKER, A. T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I. L. NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. **The Lancet**, v. 325, n. 8437, p. 1106–1107, maio 1985.

BATES, D. et al. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using **lme4**. **Journal of Statistical Software**, v. 67, n. 1, 2015.

BETZLER, F. et al. Mixed states in bipolar disorder – changes in DSM-5 and current treatment recommendations. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, v. 21, n. 4, p. 244–258, 2 out. 2017.

BI, B.; CHE, D.; BAI, Y. Neural network of bipolar disorder: Toward integration of neuroimaging and neurocircuit-based treatment strategies. **Translational Psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 143, dez. 2022.

BICKS, L. K. et al. Prefrontal Cortex and Social Cognition in Mouse and Man. **Frontiers in Psychology**, v. 6, 26 nov. 2015.

BLUMBERGER, D. M. et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. **Lancet (London, England)**, v. 391, n. 10131, p. 1683–1692, 28 abr. 2018.

BORA, E.; YUCEL, M.; PANTELIS, C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. **Journal of Affective Disorders**, v. 113, n. 1–2, p. 1–20, fev. 2009.

BOUCHER, P. O. et al. Sham-derived effects and the minimal reliability of theta burst stimulation. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 21170, dez. 2021.

BRUNONI, A. R. et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. **JAMA psychiatry**, v. 70, n. 4, p. 383–391, abr. 2013.

BRUNONI, A. R. et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, v. 74, n. 2, p. 143, 1 fev. 2017.

BURDICK, K. E. et al. Assessing Cognitive Function in Bipolar Disorder: Challenges and Recommendations for Clinical Trial Design: (Consensus Statement). **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 76, n. 03, p. e342–e350, 25 mar. 2015.

CARBAJAL, I. et al. Hemisphere-specific effects of prefrontal theta-burst stimulation on visual recognition memory accuracy and awareness. **Brain and Behavior**, v. 9, n. 4, p. e01228, abr. 2019.

CARLÉN, M. What constitutes the prefrontal cortex? **Science**, v. 358, n. 6362, p. 478–482, 27 out. 2017.

CARVALHO, A. F. et al. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. **Psychotherapy and Psychosomatics**, v. 85, n. 5, p. 270–288, 2016.

CHARNEY, A. W. et al. On the diagnostic and neurobiological origins of bipolar disorder. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 118, dez. 2020.

CHENG, C.-M. et al. Different forms of prefrontal theta burst stimulation for executive function of medication-resistant depression: Evidence from a randomized sham-controlled study. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 66, p. 35–40, 3 abr. 2016.

CHENG, C.-M.; LI, C.-T.; TSAI, S.-J. Current Updates on Newer Forms of Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1305, p. 333–349, 2021.

CHU, C.-S. et al. Cognitive effects and acceptability of non-invasive brain stimulation on Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a component network meta-analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 92, n. 2, p. 195–203, fev. 2021.

CONFORTO, A. B. et al. Estimulação magnética transcraniana. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n. 1, p. 146–152, mar. 2003.

DE DIOS, C. et al. Bipolar disorders in the new DSM-5 and ICD-11 classifications. **Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition)**, v. 7, n. 4, p. 179–185, out. 2014.

DECKER, H. S. How Kraepelinian was Kraepelin? How Kraepelinian are the neo-Kraepelinians? — from Emil Kraepelin to DSM-III. **History of Psychiatry**, v. 18, n. 3, p. 337–360, set. 2007.

FARHAT, L. C. et al. Evidence-based umbrella review of cognitive effects of prefrontal tDCS. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, v. 17, n. 1, p. 43–60, 3 fev. 2022.

FUNAHASHI, S. Working Memory in the Prefrontal Cortex. **Brain Sciences**, v. 7, n. 5, p. 49, maio 2017.

GOLD, A. K. et al. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in bipolar disorder. **Brain and Behavior**, v. 9, n. 10, p. e01419, out. 2019.

GOLDBERG, J. F. et al. Manic Symptoms During Depressive Episodes in 1,380 Patients With Bipolar Disorder: Findings From the STEP-BD. **American Journal of Psychiatry**, v. 166, n. 2, p. 173–181, fev. 2009.

GRAHAM, R. K.; TAVELLA, G.; PARKER, G. B. Is there consensus across international evidence-based guidelines for the psychotropic drug management of bipolar disorder during the perinatal period? **Journal of Affective Disorders**, v. 228, p. 216–221, mar. 2018.

HAGHIGHI, M. et al. Levels of mania and cognitive performance two years after ECT in patients with bipolar I disorder – results from a follow-up study. **Comprehensive Psychiatry**, v. 69, p. 71–77, 1 ago. 2016.

HARVEY, P. D. et al. Cognitive Functioning and Acute Sedative Effects of Risperidone and Quetiapine in Patients With Stable Bipolar I Disorder: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 68, n. 08, p. 1186–1194, 15 ago. 2007.

HOLCZER, A. et al. The Effects of Bilateral Theta-burst Stimulation on Executive Functions and Affective Symptoms in Major Depressive Disorder. **Neuroscience**, v. 461, p. 130–139, 1 maio 2021.

ILMONIEMI, R. J.; RUOHONEN, J.; KARHU, J. Transcranial magnetic stimulation--a new tool for functional imaging of the brain. **Critical Reviews in Biomedical Engineering**, v. 27, n. 3–5, p. 241–284, 1999.

KENNEDY, S. H. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 61, n. 9, p. 540–560, set. 2016.

KESSLER, U. et al. The Effect of Electroconvulsive Therapy on Neurocognitive Function in Treatment-Resistant Bipolar Disorder Depression. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 75, n. 11, p. e1306–e1313, 24 nov. 2014.

KLOMJAI, W.; KATZ, R.; LACKMY-VALLÉE, A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 58, n. 4, p. 208–213, set. 2015.

KOLAR, D. Current status of electroconvulsive therapy for mood disorders: a clinical review. **Evidence Based Mental Health**, v. 20, n. 1, p. 12–14, fev. 2017.

KOLLER-SCHLAUD, K. et al. EEG Frontal Asymmetry and Theta Power in Unipolar and Bipolar Depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 276, p. 501–510, nov. 2020.

KRAUZLIS, R. J. et al. What is attention? **WIREs Cognitive Science**, v. 14, n. 1, jan. 2023.

KUMAR, S. et al. Effects of bilateral transcranial direct current stimulation on working memory and global cognition in older patients with remitted major depression: A pilot randomized clinical trial. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 35, n. 10, p. 1233–1242, out. 2020.

KURTZ, M. M.; GERRATY, R. T. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: Profile and effects of clinical state. **Neuropsychology**, v. 23, n. 5, p. 551–562, 2009.

LEFAUCHEUR, J.-P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clinical Neurophysiology**, v. 125, n. 11, p. 2150–2206, nov. 2014.

LI, C.-T. et al. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. **Brain**, v. 137, n. 7, p. 2088–2098, jul. 2014.

MANSUR, C. G. Estimulação magnética transcraniana em psiquiatria. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, p. 28–30, 2009.

MAGVENTURE. **Bobina de EMT dupla**. Imagem. Disponível em: https://img.medicaexpo.com/pt/images_me/photo-mg/84839-15498680.jpg. Acesso em: 21 jan. 2023.

MARTIN, D. M. et al. Cognitive enhancing effects of rTMS administered to the prefrontal cortex in patients with depression: A systematic review and meta-analysis of individual task effects. **Depression and Anxiety**, v. 34, n. 11, p. 1029–1039, nov. 2017.

MARTIN, D. M. et al. Cognitive effects of transcranial direct current stimulation treatment in patients with major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis of randomised, sham-controlled trials. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 90, p. 137–145, jul. 2018.

MARTINEZ-ARAN, A.; VIETA, E. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. **European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 2, p. 151–157, fev. 2015.

MATSUDA, R. H. et al. Estimulação magnética transcraniana: uma breve revisão dos princípios e aplicações. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 13, n. 1, p. 49, 1 set. 2019.

MCCLINTOCK, S. M. et al. Neurocognitive effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar and bipolar depression: Findings from an international randomized controlled trial. **Depression and Anxiety**, v. 37, n. 3, p. 261–272, mar. 2020.

MCELROY, S. L.; KECK, P. E. Dysphoric mania, mixed states, and mania with mixed features specifier: are we mixing things up? **CNS Spectrums**, v. 22, n. 2, p. 170–176, abr. 2017.

MCINTYRE, R. S. et al. The prevalence and illness characteristics of DSM-5-defined “mixed feature specifier” in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: Results from the International Mood Disorders Collaborative Project. **Journal of Affective Disorders**, v. 172, p. 259–264, fev. 2015.

MCINTYRE, R. S. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for cognitive function in adults with bipolar disorder: A pilot study. **Journal of Affective Disorders**, v. 293, p. 73–77, 1 out. 2021.

MedicalExpo. **Bobina de EMT dupla MC-P-B70**. Disponível em: <<https://www.medicaexpo.com/pt/prod/magventure/product-84839-749634.html>>. Acesso em: 11 de fev. de 2023.

MOCAIBER, I. et al. Neurobiologia da regulação emocional: implicações para a terapia cognitivo-comportamental. **Psicologia em Estudo**, v. 13, n. 3, p. 531–538, set. 2008.

MOREIRA, F. DE S. et al. Mini Exame do Estado Mental: instrumento adequado para triagem de deficiência intelectual? **Neuropsicología Latinoamericana**, v. 10, n. 2, 31 ago. 2018.

MORENO, M. L. et al. Cognitive changes after tDCS and escitalopram treatment in major depressive disorder: Results from the placebo-controlled ELECT-TDCS trial. **Journal of Affective Disorders**, v. 263, p. 344–352, 15 fev. 2020.

MÜLLER, V. T.; CARNAVAL, T. O que é estimulação magnética transcraniana? v. 49, p. 12, 2013.

MYCZKOWSKI, M. et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on clinical, social, and cognitive performance in postpartum depression. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, p. 491, out. 2012.

MYCZKOWSKI, M. L. et al. Cognitive outcomes of TMS treatment in bipolar depression: Safety data from a randomized controlled trial. **Journal of Affective Disorders**, v. 235, p. 20–26, ago. 2018.

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH (UK). **Bipolar Disorder: The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care**. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2014.

NGETICH, R. et al. Continuous theta-burst stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex impairs visuospatial working memory performance in medium load task. **NeuroReport**, v. 32, n. 9, p. 808–814, 9 jun. 2021.

OBERMAN, L. et al. Safety of Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation: A Systematic Review of the Literature. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 28, n. 1, p. 67–74, fev. 2011.

OLIVEIRA, W. F. DE. Eletroconvulsoterapia (ECT) / Eletrochoque: A produção de evidências sobre seu uso, eficácia e eficiência. **Cadernos Brasileiros de Saúde Mental/Brazilian Journal of Mental Health**, v. 11, n. 28, p. 46–68, 1 jun. 2019.

PARK, Y.-M. The Mixed-Features Specifier of Major Depressive Disorder in DSM-5: Is It Practical? **Psychiatry Investigation**, v. 15, n. 11, p. 1009–1010, 25 nov. 2018.

PASSOS, I. C. et al. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 134, n. 2, p. 91–103, ago. 2016.

PHILLIPS, M. L.; KUPFER, D. J. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. **The Lancet**, v. 381, n. 9878, p. 1663–1671, maio 2013.

PICHOT, P. Tracing the origins of bipolar disorder: From Falret to DSM-IV and ICD-10. **Journal of Affective Disorders**, v. 96, n. 3, p. 145–148, dez. 2006.

PINTO, N. F. C. et al. Theta-Burst Stimulation Is Able to Impact Cognitive Processing: A P300 and Neuropsychological Test Study. **Neuropsychobiology**, v. 80, n. 4, p. 288–298, 2021.

PIPER, B. et al. Evaluation of the validity of the Psychology Experiment Building Language tests of vigilance, auditory memory, and decision making. **PeerJ**, v. 4, p. e1772, 15 mar. 2016.

PIPER, B. J. et al. Executive function on the Psychology Experiment Building Language tests. **Behavior Research Methods**, v. 44, n. 1, p. 110–123, mar. 2012.

Portale Agenti Fisici.. **Machine technical sheet**. Disponível em: <https://www.portaleagentifisici.it/fo_campi_elettromagnetici_viewer_for_macchianario.php?lg=EN&objId=21656&page=3>. Acesso em: 11 de fev. de 2023.

PREZENSKI, S. et al. A Cognitive Modeling Approach to Strategy Formation in Dynamic Decision Making. **Frontiers in Psychology**, v. 8, 2017.

RAKESH, G. et al. Theta Burst for Cognitive Remediation in Schizophrenia: A Case Series and Feasibility Study. **The Journal of ECT**, v. 36, n. 1, p. 72–74, mar. 2020.

RAZZA, L. B. et al. Combined effects of theta-burst stimulation with transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex: study protocol of a randomized, double-blinded, sham-controlled trial using 99mTc-ECD SPECT. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, 2021.

ROSA, A. R. et al. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. **Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 13, n. 8, p. 984–988, dez. 2010.

RYBAKOWSKI, J. Etiopathogenesis of bipolar affective illness – the status of knowledge for 2021. **Psychiatria Polska**, v. 55, n. 3, p. 481–496, 30 jun. 2021.

SACHS, G. S.; DUPUY, J. M.; WITTMANN, C. W. The Pharmacologic Treatment of Bipolar Disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 72, n. 05, p. 704–715, 15 maio 2011.

SAFAVI, S. et al. Is the frontal lobe involved in conscious perception? **Frontiers in Psychology**, v. 5, 19 set. 2014.

SAMPOGNA, G. et al. Diagnosis, Clinical Features, and Therapeutic Implications of Agitated Depression. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 43, n. 1, p. 47–57, mar. 2020.

SCARPINA, F.; TAGINI, S. The Stroop Color and Word Test. **Frontiers in Psychology**, v. 8, 12 abr. 2017.

SHANE T. MUELLER. **Psychology Experiment Building Language (PEBL)**. , 2014. Disponível em: <<http://pebl.sourceforge.net>>

SIMPSON, E. H.; BALSAM, P. D. The Behavioral Neuroscience of Motivation: An Overview of Concepts, Measures, and Translational Applications. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**, v. 27, p. 1–12, 2016.

STRELNIK, A. et al. The Effects of Transcranial Magnetic Stimulation on Cognitive Functioning in Bipolar Depression: A Systematic Review. **Psychiatria Danubina**, v. 34, n. Suppl 8, p. 179–188, set. 2022.

SWANN, A. C. et al. Bipolar Mixed States: An International Society for Bipolar Disorders Task Force Report of Symptom Structure, Course of Illness, and Diagnosis. **American Journal of Psychiatry**, v. 170, n. 1, p. 31–42, jan. 2013.

TAVARES, D. F. et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Theta-Burst Stimulation in Mixed Depression: Design, Rationale, and Objectives of a Randomized, Double-Blinded, Sham-Controlled Trial. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, p. 435, 15 maio 2020.

TAVARES, D. F. **Avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade da estimulação magnética transcraniana modalidade theta-burst (TBS) nos transtornos bipolar e depressivo maior com características mistas: um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e de grupo paralelos**. Doutorado Direto em Psiquiatria—São Paulo: Universidade de São Paulo, 23 jul. 2021a.

TAVARES, D. F. **Avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade da estimulação magnética transcraniana modalidade theta-burst (TBS) nos transtornos bipolar e depressivo maior com características mistas: um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e de grupo paralelos**. Doutorado Direto em Psiquiatria—São Paulo: Universidade de São Paulo, 23 jul. 2021b.

TAVARES, D. F. **Avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade da estimulação magnética transcraniana modalidade theta-burst (TBS) nos transtornos bipolar e depressivo maior com características mistas: um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e de grupo paralelos**. text—[s.l.] Universidade de São Paulo, 23 jul. 2021c.

TAVARES, D. F. et al. Treatment of mixed depression with theta-burst stimulation (TBS): results from a double-blind, randomized, sham-controlled clinical trial. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 46, n. 13, p. 2257–2265, dez. 2021.

TOHEN, M. et al. Efficacy of olanzapine monotherapy in the treatment of bipolar depression with mixed features. **Journal of Affective Disorders**, v. 164, p. 57–62, ago. 2014.

TORRES, I. J.; BOUDREAU, V. G.; YATHAM, L. N. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. **Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum**, n. 434, p. 17–26, 2007.

TORTELLA, G. et al. Does non-invasive brain stimulation improve cognition in major depressive disorder? A systematic review. **CNS & neurological disorders drug targets**, v. 13, n. 10, p. 1759–1769, 2014.

TOWNSEND, J.; ALTSHULER, L. L. Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review: Emotion processing and regulation in bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, v. 14, n. 4, p. 326–339, jun. 2012.

VAN HOUT, W. J. P. J.; EMMELKAMP, P. M. G. Exposure in Vivo Therapy. Em: **Encyclopedia of Psychotherapy**. [s.l.] Elsevier, 2002. p. 761–768.

VIETA, E.; TORRENT, C. Functional remediation: the pathway from remission to recovery in bipolar disorder: Functional remediation: the pathway from remission to recovery in bipolar disorder. **World Psychiatry**, v. 15, n. 3, p. 288–289, out. 2016.

VIKTORIN, A. et al. The Risk of Switch to Mania in Patients With Bipolar Disorder During Treatment With an Antidepressant Alone and in Combination With a Mood Stabilizer. **American Journal of Psychiatry**, v. 171, n. 10, p. 1067–1073, out. 2014.

VILELA, J. A. A. et al. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, n. 9, p. 1429–1439, set. 2005.

VOLKERT, J. et al. Cognitive deficits in bipolar disorder: from acute episode to remission. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 266, n. 3, p. 225–237, abr. 2016.

WEIBEL, S.; BERTSCHY, G. Dépression mixte et DSM-5 : mise au point critique. **L'Encéphale**, v. 42, n. 1, p. 90–98, fev. 2016.

WU, C. et al. Continuous theta burst stimulation provides neuroprotection by accelerating local cerebral blood flow and inhibiting inflammation in a mouse model of acute ischemic stroke. **Brain Research**, v. 1726, p. 146488, jan. 2020.

YANG, L.-L. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves neurocognitive function in bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 246, p. 851–856, 1 mar. 2019.

YATHAM, L. N. et al. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC): ISBD-BANC. **Bipolar Disorders**, v. 12, n. 4, p. 351–363, 21 jun. 2010.

YATHAM, L. N. 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: **CANMAT guidelines for bipolar disorder**. **Bipolar Disorders**, v. 15, n. 1, p. 1–44, fev. 2013.

ZHENG, K.-Y. et al. Trends of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation From 2009 to 2018: A Bibliometric Analysis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, p. 106, 26 fev. 2020.