



Interdisciplinary

LINKSCIENCEPLACE

DOI: 10.17115

ISSN: 2358-8411

Scientific Journal



Interdisciplinary Scientific Journal. ISSN: 2358-8411

Nº 2, volume 10, article nº 05, April/June 2023

D.O.I: <http://dx.doi.org/10.17115/2358-8411/v10n2a5>

Accepted: 01/03/2022 Published: 22/04/2023

## DEPRESSION AND TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION: THERAPEUTIC EFFECT ON COGNITIVE FLEXIBILITY

## DEPRESSÃO E ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA: EFEITO TERAPÊUTICO NA FLEXIBILIDADE COGNITIVA

**Thiago Correa Oliveira**

Pós-graduando lato sensu em Neurociências Aplicadas a Reabilitação, Rio de Janeiro, UFRJ.

[thiago1ngb@hotmail.com](mailto:thiago1ngb@hotmail.com)

### Abstract

Depression is one of the most frequent psychiatric disorders in the world and the pharmacological approach is the first line of treatment. However, this modality has some disadvantages, such as: side effects, risk of dependence or tolerance, problems with drug interactions, long time to respond to treatment and possibility of disease recurrence after drug withdrawal. Thus, we intend to investigate an alternative strategy, namely: transcranial magnetic stimulation therapy; and with the aim of filling a gap in the production of knowledge, this intervention was investigated on an executive function in particular, cognitive flexibility. About depression, it is intended to understand its diagnostic investigation, origins and neuropsychological alterations, as well as the main interventions adopted in this situation; then executive functions and their changes during depressive episodes will be addressed; finally, a presentation of transcranial magnetic stimulation applied to the clinical context, highlighting its effects on depression. The initial results tend to corroborate the defended hypothesis, in which: transcranial magnetic stimulation has therapeutic effects on the cognitive flexibility of subjects with depressive disorder.

**Keywords:** depression; transcranial magnetic stimulation; cognitive flexibility.

### Resumo

A depressão é um dos transtornos psiquiátricos mais prevalente no mundo, tendo a abordagem farmacológica, geralmente, como a primeira linha de tratamento. Todavia essa modalidade apresenta algumas desvantagens, tais como: efeitos colaterais, risco de dependência ou tolerância, problemas de interações entre medicamentos, longo tempo de resposta e possibilidade de reincidência da doença após a remoção do fármaco. Neste contexto, pretende-se investigar uma estratégia alternativa, a terapia por estimulação magnética transcraniana, e com objetivo de preencher uma lacuna na produção de conhecimento investigou-se tal intervenção sobre uma função executiva em particular, a

flexibilidade cognitiva. Acerca da depressão pretende-se compreender seu diagnóstico, etiologia, alterações neuropsicológicas e as principais intervenções adotadas nesse quadro. Em seguida serão abordadas as funções executivas e suas alterações durante os episódios depressivos, concluindo com uma apresentação da estimulação magnética transcraniana aplicada ao contexto clínico salientando seus efeitos na depressão. Os resultados iniciais tendem a corroborar com a hipótese defendida, que a estimulação magnética transcraniana possui efeitos terapêuticos na flexibilidade cognitiva de sujeitos com o transtorno depressivo.

**Palavras-chave:** depressão; estimulação magnética transcraniana; flexibilidade cognitiva.

## INTRODUÇÃO

Geralmente o termo depressão é utilizado de maneira superficial para indicar o transtorno depressivo maior (TDM), entretanto na literatura especializada, como exemplo no DSM-V,<sup>1</sup> o transtorno depressivo é um termo empregado para designar um conjunto de distúrbios, a saber: o transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo persistente (distímia), transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado, o transtorno depressivo não especificado e inclusive o transtorno depressivo maior; os quais possuem em comum a manifestação do humor triste, apático e/ou irritado, bem como modificações cognitivas e fisiológicas que comprometem a capacidade de funcionamento na dinâmica pessoal, profissional e social, além de impactos na satisfação geral com a vida. Por outro lado, as características que diferenciam esses transtornos são: origem, período, duração dos episódios.<sup>1</sup>

Do DSM-V para a investigação neurobiológica da depressão, pode-se notar uma falha característica no processo de neuroplasticidade, mormente um certo grau de atrofia neuronal e depressão sináptica no córtex pré-frontal medial e no hipocampo (Duman, Aghajanian, Sanacora & Krystal, 2016). Já em relação ao aspecto neuropsicológico, o transtorno depressivo está correlacionado com prejuízos na flexibilidade cognitiva, inibição pré-frontal e alterações no funcionamento do sistema límbico, sobretudo nas seguintes estruturas: amígdala, estriado e, novamente, hipocampo (Price & Duman, 2020). Essas perturbações nas redes neurais formam as bases que contribuem para o déficit no controle regulatório do processamento emocional, promovendo vieses negativos que se manifestam em uma ampla gama de domínios implícitos do processamento da informação – avaliações negativas de si mesmo, do meio ambiente e do futuro –, atenção e memória orientadas para estímulos negativos (Price & Duman, 2020). Esses padrões cognitivos neurais associados às disfunções da flexibilidade cognitiva promovem a perpetuação de um estado intenso de afeto negativo, comportamentos desadaptativos e uma superestimação das próprias deficiências, das demandas sociais e dos infortúnios futuros inerentes à vida.

A depressão pode ser investigada a partir de diferentes métodos, tanto por meio das diretrizes do DSM-V, presente principalmente no contexto clínico, quanto através de estratégias anátomo-funcionais, que de maneira breve foram citadas anteriormente e estão inseridas sobretudo no cenário de pesquisa. Além de outras estratégias como: as diretrizes de Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-11), investigação psicológica e/ou psiquiátrica, escalas e inventários, entre outras técnicas complementares. Esse interesse científico para diagnosticar corretamente o transtorno depressivo é justificável, por ser a primeira etapa em direção a estratégias de tratamento que objetive o reestabelecer da saúde, autonomia e bem-estar. Nessa perspectiva, entre os diferentes métodos de tratamento, a terapia por Estimulação Magnética Transcraniana recebe relevância no presente estudo, haja vista ser um recurso não invasivo, não doloroso, que possibilita a ativação e inibição de diferentes partes do cérebro de modo seguro (Müller, Santos, Carnaval, Gomes & Fregni, 2013), além de aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e possuir resolução própria pelo Conselho Federal de Medicina,<sup>2</sup> disponibilizando orientações quanto ao dispositivo e o processo terapêutico.

O presente trabalho justifica-se em razão da depressão ser um dos transtornos mais comumente encontrado ao redor do mundo, dados sugerem que cerca de 280 milhões de pessoas no planeta possuem esse transtorno do humor,<sup>3</sup> a título de ilustração, tal população ultrapassa a quantidade de habitantes do Brasil, que possui 215 milhões de cidadãos.<sup>4</sup> Essa doença mental provoca tanto sofrimento que incapacita o sujeito profissionalmente, academicamente, socialmente e em outras dimensões da vida; levando em casos crônicos e graves ao suicídio. Este último é a causa da morte de mais de 700 mil pessoas no planeta por ano, além de ser a quarta causa principal de morte em jovens de 15 a 29 anos de idade.<sup>3</sup> As causas da depressão são multifatoriais, isto é, envolve a interrelação de complexos elementos como fatores biológicos, psicológicos e/ou sociais, os quais interagem com certos eventos ao longo da vida que podem funcionar como gatilhos: desemprego, luto, divórcio, filhos saindo de casa, comparações, limitações, entre muitos outros estímulos.

Vale ressaltar ainda que além dos prejuízos diretos sobre o sujeito, como exposto anteriormente, a depressão traz consigo danos indiretos as famílias, empresas, sociedade, cofres públicos e em outras partes interessadas que rodeiam o doente, tanto a nível financeiro quanto a nível emocional, de modo que os impactados afetam outras entidades formando uma espécie de sucessão em cadeia, na qual seu estrago total é de difícil mensuração, todavia observado no cotidiano. Pais depressivos podem negligenciar cuidados essenciais ou até mesmo não atender as necessidades afetivas de seus filhos; logo deixando-os predispostos a uma gama de doenças ao longo de seu desenvolvimento (Young, Klosko & Weishaar, 2008); conjugues podem ficar sobrecarregados aumentando as chances de ansiedade, estresse, problemas mentais e divórcio (Greenberg, Tesfazion &

Robinson, 2012); as empresas são prejudicadas devido ao fenômeno de absenteísmos e/ou pelo presenteísmo; enquanto o dinheiro público é impactado principalmente pelo financiamento do tratamento da doença no Sistema Único de Saúde e pelos custos gerados de um profissional afastado do trabalho ao Instituto Nacional do Seguro Social.

A partir dessas informações é possível observar que cada vez mais se faz necessário novos esforços em conjunto com a área da pesquisa experimental e clínica para aprimorar e elaborar métodos de tratamento da depressão que promovam resultados eficientes e eficazes que resgatem a independência, saúde mental e qualidade de vida do doente. As estratégias de farmacoterapia se inserem geralmente como a primeira linha de tratamento nos casos depressivos (MacQueen, Santaguida, Keshavarz, Jaworska, Levine, Beyene & Raina, 2017), todavia essa modalidade apresenta muitas desvantagens: efeitos colaterais, risco em potencial de dependência e/ou tolerância, falta de aderência da administração medicamentosa, probabilidade de interações entre medicamentos, longo tempo de resposta e possibilidade aumentada para reincidência da doença durante a remoção do fármaco (Apóstolo, Bobrowicz, Rodrigues, Castro, & Cardoso, 2016). É nesse contexto que o presente trabalho surge buscando uma estratégia alternativa à medicação, a saber, a terapia por estimulação magnética transcraniana. Com objetivo de acrescentar algo novo na produção de conhecimento acadêmico, investigar-se-á essa intervenção terapêutica sobre uma função executiva em particular, a flexibilidade cognitiva, durante a depressão.

O presente estudo tem como objetivo geral averiguar os efeitos da estimulação magnética transcraniana como estratégia terapêutica em portadores do transtorno depressivo, ressaltando as condicionantes que propiciam cada vez mais a consolidação dessa técnica para os diferentes transtornos, mas em especial na depressão. Com o propósito de cumprir com a finalidade expressa, esse artigo tem por objetivo específico cobrir alguns subtópicos, tais como: uma perspectiva geral do transtorno depressivo, destacando os principais métodos de investigação diagnóstica, suas respectivas origens neurobiológicas e alterações neuropsicológicas, bem como as principais intervenções terapêuticas adotadas diante desse distúrbio; em seguida será abordada as funções executivas e suas alterações durante episódios depressivos; por fim, uma apresentação da estimulação magnética transcraniana aplicada ao contexto clínico, salientando seus efeitos sobre as funções executivas, mormente na flexibilidade cognitiva de pacientes com transtorno depressivo. O presente estudo tem como hipótese que o uso da estimulação magnética transcraniana possui efeitos terapêuticos na função de flexibilidade cognitiva de sujeitos com o transtorno depressivo.

## 1. Depressão: diagnóstico, aspectos neurobiológicos e principais terapêuticas

O diagnóstico do transtorno depressivo é realizado por meio de métodos taxonômicos, ou seja, a partir de sistemas de classificações, uma vez que a depressão não possui sintomas patognomônicos e, portanto, cada um de seus sinais também fazem parte de outros distúrbios psiquiátricos ou condições médicas.<sup>1</sup> Dessa maneira, a conclusão clínica da depressão como transtorno baseia-se nos sintomas que formam uma síndrome que cause impactos funcionais, sendo alguns indicativos mais específicos do transtorno como variação diurna, culpa intensificada por estar doente e anedonia (Malhi & Mann, 2018). Outros indícios, tais como os tipicamente neurovegetativos, incluindo perda de apetite ou peso, fadiga e insônia já são comuns também em outras doenças sem quaisquer relações com a depressão (Malhi & Mann, 2018). Os principais sistemas de classificação de diagnóstico para a depressão são dois: o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, em sua quinta edição (DSM-V); e a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com à Saúde, em sua décima primeira edição.<sup>5</sup> Ambos sistemas possibilitam a investigação por meio de uma certa quantidade de sintomas-chave.

As duas taxonomias são usadas amplamente para diagnosticar o transtorno depressivo em hospitais, consultórios e em instituições comunitárias, todavia no campo da pesquisa científica, o DSM é o sistema de classificação predominante (Malhi & Mann, 2018), logo, receberá mais atenção neste trabalho. Complementando a lista de sintomas do DSM e do CID, recomenda-se utilizar instrumentos como escalas e inventários para avaliar a severidade da depressão. No DSM-V, o transtorno depressivo foi separado do transtorno Bipolar cuja distinção básica é pautada nos sintomas maníacos que ocorrem exclusivamente neste último.<sup>1</sup> Alguns autores recomendam que a investigação dos sintomas depressivos comece com inquérito dos sintomas neurovegetativos (Chand & Arif, 2022), incluindo mudanças no padrão de sono, apetite e nível de energia de maneira que respostas afirmativas a esse inquérito inicial deve envolver novas questões focadas na avaliação do transtorno depressivo maior pela presença de sintomas que formam o diagnóstico.

A depressão clássica é sinônimo quase sempre daquilo que o DSM-V denomina de Transtorno Depressivo Maior e sua investigação, segundo esse mesmo manual, envolve nove sintomas principais, dos quais cinco ou mais devem estar presentes por um período mínimo de duas semanas ou mais, praticamente todos os dias, na maior porção do dia, de acordo com exposição subjetiva e/ou observação feita por terceiros, representando uma alteração no funcionamento prévio do indivíduo para formar tal diagnóstico, sendo que um dos sintomas deve ser humor depressivo ou perda de interesse em atividades anteriormente prazerosas,<sup>1</sup> vale ressaltar ainda que esses dois sintomas podem se manifestar conjuntamente. Além desses dois indicadores, os sete demais que precisam ser investigados são: perda ou ganho de peso sem fazer dieta ou ainda redução ou aumento do apetite, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia,

sentimentos de inutilidade ou culpa em excesso ou de modo incomum, capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou ainda em tomar decisões, pensamentos recorrentes de morte como medo de morrer ou ideação suicida sem planos específicos, com planos, ou após tentativa de suicídio.<sup>1</sup>

Além da apuração acerca desses nove sintomas principais do transtorno depressivo maior, outras esferas de investigação das quais Chand & Arif (2022) ressaltam como boa-prática são: o passado histórico medicamentoso do paciente, de sua família e suas medicações atuais; história social com ênfase em estressores e o uso de drogas ou álcool; além de exames físicos para desconsiderar causas orgânicas. Finalmente, especificações e subtipos são relevantes para definir as propriedades de cada episódio depressivo, preferencialmente o período atual ou mais recente do transtorno. Esse propósito é alcançado pelo uso de indicadores que determinam o padrão da doença, severidade, sua característica clínica, tempo de início e se houve alguma remissão anterior. A caracterização da depressão deste modo é frequentemente útil e o uso dos especificadores para descreve episódios depressivos com riqueza de detalhes é uma recomendação que deve ser procedimento habitual e adotado sempre que possível, pois fornece o conhecimento acerca do funcionamento atual da doença, promovendo assim bases adequadas para a realização de um tratamento personalizado, eficaz e eficiente com maiores chances de remissão do transtorno e melhora na qualidade de vida do sujeito.

O DSM-V conta ainda com uma estrutura para diagnóstico diferencial, elencando os principais transtornos e condições médicas que podem facilmente confundir o especialista clínico e, portanto, maior atenção é requerido do profissional, esses distúrbios são: transtorno do humor devido a outra condição médica, episódios maníacos vs episódios mistos, transtorno depressivo ou bipolar induzido por substâncias, Transtorno de Déficit de atenção/hiperatividade, transtorno de adaptação com humor deprimido ou ainda tristeza.<sup>1</sup> Acrescenta-se que a depressão pode emergir simultaneamente a essas condições ou outras, um exemplo é o transtorno de ansiedade que é tão comum no contexto da depressão que aproximadamente dois terços dos sujeitos diagnosticados com o transtorno depressivo maior também apresentam ansiedade clínica (Goldberg & Fawcett, 2012). A ansiedade geralmente aparece 1 ou 2 anos após o início da depressão maior e com o avanço da idade tornam-se mais pronunciadas as características dos episódios depressivos (Malhi & Mann, 2018). Assim sendo, o transtorno de ansiedade pode se manifestar como comorbidade e/ou como uma característica predominante na depressão maior, denominado depressão ansiosa e descrito no DSM-V a partir do especificador: com sintomas ansiosos.<sup>1</sup>

Apesar das classificações taxonômicas apresentarem grande validade na investigação dos transtornos psiquiátricos na prática clínica, esse método parte dos efeitos da depressão e não da sua causa, permitindo que o diagnóstico dependa do julgamento, muitas vezes arbitrário, do profissional, além de possibilitar dúvidas envolvendo outras

condições médicas que compartilhem sintomas semelhantes. Na realidade ainda não há um consenso acerca da etiologia do transtorno depressivo maior (Chand & Arif, 2022), em especial um biomarcador consistente ou origens neurobiológicas convincentes. Embora as descobertas em torno da fisiopatologia do transtorno depressivo maior tenham progredido de modo considerável, nenhum modelo ou mecanismo sozinho pode explicar de modo satisfatório todos aspectos da doença (Malhi & Mann, 2018). Pesquisas acerca da neurobiologia da depressão têm envolvido extensas investigações com animais, mas a extrapolação do modelo animal da depressão e a transposição dos achados da ciência básica para a prática clínica tem se provado complexa e difícil (Nestler & Hyman, 2010). Dessa forma, apresentar-se-á as teorias mais relevantes envolvendo as possíveis origens neurobiológicas da depressão a seguir.

A hipótese monoaminérgica da depressão emergiu no meado do século XX, a partir das observações que o anti-hipertensivo Reserpina poderia desencadear o transtorno depressivo e diminuir a quantidade de monoaminas, o que fomentou o interesse da época nos neurotransmissores monoaminérgicos (serotonina, noradrenalina e dopamina) na patogênese do transtorno depressivo maior (Malhi & Mann, 2018). Essa teoria tem sido suportada pelas descobertas das quais antidepressivos tricíclicos e os baseados em inibição da monoaminoxidase melhoram a neurotransmissão das monoaminas por diferentes mecanismos (Segal, Kuczenski & Mandell, 1974) sugerindo que essa teoria explicaria como os antidepressivos funcionam. Esse modelo é corroborado também por estudos (Delgado, Charney, Price, Aghajanian, Landis & Heninger, 1990) que examinaram os neurotransmissores e seus metabolitos, tanto in vivo quanto em post mortem; bem como a eficácia antidepressiva de medicações mais seletivas, os agonistas da serotonina. No entanto, esse modelo não explica as diferentes variações clínicas dos episódios depressivos maiores, até no mesmo paciente, e porque alguns sujeitos respondem a certo tipo de antidepressivo enquanto outros não. De igual modo, essa teoria não esclarece porque os antidepressivos necessitam de semanas para funcionar (Willner, Scheel-Krüger & Belzung, 2013).

Outra hipótese de importante relevância na depressão, sobretudo a severa com característica melancólica, é da alteração funcional do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) cujo distúrbio está associado ao aumento nos níveis de cortisol devido ao estresse e prejuízo na inibição por feedback negativo mediada pelos receptores glicocorticoides (Malhi & Mann, 2018). É sabido que mudança na função normal do eixo HPA correlaciona-se com prejuízos nas funções cognitivas (Keller, Gomez, Williams, Lembke, Lazzeroni, Murphy & Schatzberg, 2017) e problemas na normalização desse eixo durante o tratamento está associado a uma resposta clínica diminuída e a recaídas frequentes (Nelson & Davis, 1997). Stetler & Miller (2011) relacionam os eventos traumáticos da primeira infância como um fator de predisposição para depressão durante fases posteriores da vida por meio de alterações

no funcionamento do eixo HPA, fornecendo base para demonstrar a atuação do ambiente na formação do quadro depressivo. Entringer, Buss & Wadhwa (2015) apontam ainda que a exposição precoce a adversidades na infância provoca mudanças epigenéticas a partir da metilação do DNA de regiões importantes no gene do receptor de glicocorticoide, reduzindo sua expressão. Logo, exposições traumáticas: abuso sexual, violência física, abandono e negligência na infância aumenta a probabilidade, severidade e cronicidade da depressão maior (Kendler, Karkowski & Prescott, 1998).

Mudanças encefálicas estruturais e funcionais podem estar na raiz do transtorno depressivo, na medida que estudos post-mortem evidenciam que o volume do giro dentado em pacientes sem tratamento com depressão é aproximadamente a metade em relação aos pacientes depressivos tratados e aqueles sem o distúrbio (Boldrini et al., 2013). Indivíduos depressivos sob intervenção terapêutica têm substancialmente mais divisões de células progenitoras neurais em comparação com grupo depressivo não tratado e até mesmo com grupos sem depressão (Gururajan, Clarke, Dinan & Cryan, 2016). Pesquisadores como Schmaal et al. (2017) têm demonstrado um menor volume hipocampal em pacientes com depressão maior em comparação com pessoas sem depressão. Cole, Costafreda, McGuffin & Fu (2011) descobriram que quanto maior a duração do transtorno sem o devido tratamento ao longo da vida, tanto maior o grau de perda volumétrica do hipocampo. Outra região relevante é o córtex pré-frontal dorsolateral, que está envolvido com habilidades cruciais das funções executivas: planejamento, aprendizagem, resolução de problemas, julgamento, atenção e flexibilidade cognitiva (Malloy-Diniz, 2015), na depressão tal estrutura se encontra hipoativa (Hamilton et al., 2012).

A neuroplasticidade e neurogênese estão se tornando temas centrais no campo das neurociências nas últimas décadas, enquanto a neurogênese é todo o processo pelo qual novos neurônios são gerados, até mesmo no encéfalo adulto, a neuroplasticidade está envolvida com o processo de reorganização, logo readaptação neural (Malhi & Mann, 2018). Ambos os mecanismos se encontram modificados diante de processos inflamatórios e/ou devido à disfunção do eixo HPA, esses dois últimos causados por estresse ambiental (Egeland, Zunszain & Pariante, 2015). A atuação da neurogênese baseia-se em proteínas reguladoras, como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF, do inglês Brain-derived neurotrophic factor), que está atenuado em pacientes com transtorno depressivo maior (Malhi & Mann, 2018). Primordial é o fato da redução da quantidade de BDNF em pessoas depressivas poder ser restaurada por meio de terapias, farmacoterapia ou psicoterapia (Molendijk et al., 2014). Estudiosos, como Kraus, Castrén, Kasper & Lanzenberger (2017), ao conduzirem estudos com animais verificaram que limitar a neurogênese impediu a intervenção antidepressiva, além de promover sintomas de depressão, sobretudo em situações estressantes. Portanto, a neurogênese foi sugerida para facilitar os mecanismos de resiliência contra o estresse, que pode ser a base dos efeitos clínicos antidepressivos.



Acerca do tratamento, o objetivo primário é a completa remissão dos sintomas depressivos e para tanto recomenda-se a intervenção psicoterápica ou medicamentosa ou ainda a combinação (Gelenberg et al., 2010). Sendo indispensável a suspensão de drogas que possuem a capacidade de piorar o humor e a estimulação de hábitos saudáveis como: rotina do sono, atividades físicas e boa alimentação. Malhi & Mann (2018) expõem que em casos leves de transtorno depressivo maior apenas o tratamento psicoterapêutico pode ser suficiente, caso o grau seja moderado, se faz necessário a complementação farmacoterápica, já no transtorno depressivo maior severo, a medicação deve ser considerada a primeira-linha de tratamento enquanto que a eletroconvulsoterapia é uma alternativa para pacientes que não responderem bem aos remédios. Em pacientes com depressão leve a moderada a psicoterapia é efetiva tão quanto a farmacoterapia, na depressão severa esses efeitos não estão presentes, pois os pacientes estão doentes demais para se engajarem (Gartlehner et al., 2017). Digno de atenção são os efeitos psicoterápicos que têm se mantido por um ano ou mais após o tratamento, ao passo que os medicamentos antidepressivos apenas funcionam enquanto estão sendo usados (Malhi & Mann, 2018).

Acerca da intervenção farmacológica dos antidepressivos, seu agrupamento em categorias a partir de seus mecanismos químicos embora útil na prática, é de certo modo simplista, haja vista que as atuações clínicas dos antidepressivos são variadas e sobrepostas. Os antidepressivos tricíclicos têm um longo registro de eficácia no tratamento de depressão, mas possuem muitos efeitos colaterais e toxicidade em overdose (Chand & Arif, 2022), já os inibidores da monoaminoxidase são também efetivos contra sintomas ansiosos, mas provocam efeitos colaterais incluindo: ganho de peso, ansiedade, insônia e disfunção sexual (Chand & Arif, 2022). As drogas tricíclicas e os inibidores da monoaminoxidase têm sido substituídos por medicamentos mais modernos – com ação seletiva, logo com menores efeitos colaterais (Peretti, Judge & Hindmarch, 2000) – tais como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina que são a primeira linha de medicamentos para depressão de início tardio e apresenta baixa toxicidade em casos de overdose e os inibidores da recaptção de serotonina/norepinefrina que podem ser usados em primeira linha para pacientes com fadiga ou dores relevantes associadas com episódios de depressão, além de terem também uma importante atuação de segunda linha em pacientes que não responderam de modo adequado aos inibidores seletivos de serotonina (Chand & Arif, 2022).

Da intervenção medicamentosa para a psicológica se destacam as psicoterapias baseadas em evidências, as quais pode-se citar a Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) e a Terapia Interpessoal (TIP), ambas demonstram achados efetivos no tratamento da depressão (Cuijpers, Quero, Dowrick & Arroll, 2019). A TCC é uma abordagem estruturada que visa o suporte individual via a identificação e modificação de pensamentos, bem como

padrões comportamentais mal adaptativos, de acordo com a premissa que pacientes depressivos manifestam a tríade cognitiva da depressão cuja qual inclui: visão negativa de si, do mundo e do futuro, além de exibirem distorções cognitivas que ajudam a manter suas crenças negativas (Beck & Beck, 2013). TCC para depressão inclui estratégias comportamentais, assim como reestruturação cognitiva para mudar pensamentos automáticos negativos e esquemas disfuncionais. A TCC é eficaz contra recaídas e válida para todas as idades, sendo relevante para idosos que apresentam efeitos colaterais à medicação (Chand & Arif, 2022). Já a TIP é um tratamento de tempo limitado, tipicamente de 16 sessões para a depressão, baseada na teoria do apego e foca o papel das relações interpessoais, enfatizando as dificuldades atuais através de áreas específicas, incluindo: transição de papéis, luto, deficiências e disputas interpessoais (Weissman, Klerman & Markowitz, 2009).

Por fim, a intervenção baseada em eletroconvulsoterapia (ECT) que é um tipo de tratamento altamente efetivo para o transtorno depressivo maior cujo início dos resultados terapêuticos, geralmente, é percebido mais precocemente do que os efeitos dos tratamentos medicamentosos citados anteriormente com os benefícios frequentemente observados ainda entre a segunda à quarta semana de início da intervenção para a maioria dos pacientes (Quevedo, Nardi & Silva, 2018). O curso de tratamento da ECT no geral ultrapassa de 12 sessões e é recomendado principalmente para os pacientes que não responderam a terapia farmacológica ou são psicóticos, suicidas e/ou ainda que podem provocar algum dano para eles mesmos ou a terceiros (Quevedo et al., 2018). Desse modo, a indicação para o uso da ECT deve investigar os seguintes parâmetros: necessidade de uma rápida resposta antidepressiva, falha de terapias medicamentosas/psicológicas, histórico de boas respostas com ECT, preferência do paciente, alto risco de suicídio, alto risco de morbidade ou mortalidade, entre outras (Chand & Arif, 2022). Embora muitos avanços ocorreram acerca da segurança e tolerância do ECT, essa modalidade possui numerosos riscos, incluindo aqueles associados a anestesia, confusão pós-ictal e mais raramente dificuldades na memória de curto-prazo (Chand & Arif, 2022).

## **2. Flexibilidade Cognitiva: seu lugar nas funções executivas**

As funções executivas são um agrupamento de processos cognitivos que se inter-relacionam e que em conjunto possibilitam ao ser humano a capacidade de iniciar um comportamento direcionado a um determinado objetivo, enquanto ajustes simultâneos estão sendo realizados, de modo que estratégias ineficazes são abandonadas a favor de outras que sejam mais vantajosas e adaptativas para o contexto em questão com a finalidade de resolver problemas a curto, médio e longo prazo (Malloy-Diniz, 2015). As funções executivas são também conhecidas como controle executivo ou ainda controle cognitivo de maneira que essas habilidades se relacionam com um grupo de processos mentais do tipo “top-

down”, as quais são requisitadas tanto diante de momentos de atenção, quanto em momentos que o comportamento automático ou intuitivo poderia ser impossível, imprudente ou insuficiente (Diamond, 2013). Existe um consenso geral no qual há três funções executivas que são principais: controle inibitório, memória operacional e flexibilidade cognitiva (Lehto, Juujärvi, Kooistra & Pulkkinen, 2003). Por meio dessas três funções centrais, as demais habilidades mentais de ordem superior podem ser manifestadas, a saber: raciocínio, resolução de problemas e planejamento (Diamond, 2013).

Conforme exposto, o controle inibitório faz parte das funções executivas centrais e diz respeito a capacidade de controlar sua própria atenção, pensamentos, emoções e comportamentos, interrompendo processos com um alto grau de predisposição em prol de respostas adaptativas e requeridas pelo contexto (Diamond, 2013). A inibição associada ao controle de interferência vincula-se à habilidade de exercer atenção seletiva, atentando-se para aquilo que se escolhe ao mesmo tempo que interrompe o curso da atenção para qualquer outra informação irrelevante (Diamond, 2013). Estímulos intrusivos, visuais ou sonoros, podem conquistar a atenção independentemente da vontade por meio de mecanismos “bottom-up” a partir de propriedades atrativas no elemento em si (Posner & DiGirolamo, 1998). Um outro aspecto importante do controle de interferência diz respeito ao domínio da inibição cognitiva, essa refere-se à capacidade de interromper pensamentos e memórias intrusivas e indesejadas, promovendo em alguns casos o esquecimento intencional de determinada informação (Anderson & Levy, 2009).

O autocontrole é outro aspecto da inibição denominado como a capacidade de controlar o próprio comportamento e reações emocionais, em outras palavras, é a habilidade de resistir as respostas preponderantes, evitando agir de modo impulsivo (Diamond, 2013). Ademais, o autocontrole também é responsável pela disciplina de permanecer em uma tarefa e concluí-la apesar de estímulos distratores, desejo de desistir, procrastinar ou fazer algo mais interessante. Esse aspecto do autocontrole é descrito como a capacidade de postergar a gratificação, ou seja, o ato de abandonar o prazer imediato em prol de uma satisfação futura, porém maior e melhor. A impulsividade é uma condição que está relacionada com a incapacidade de se autocontrolar e esperar, sendo o núcleo subtalâmico a estrutura crítica na inibição de impulsos e respostas preponderantes (Frank, 2006). Acerca dos sistemas neurais dos diferentes tipos de inibições, esses demonstram ser bastante difusos, enquanto o controle inibitório da atenção parece partilhar seu circuito neural com a inibição comportamental ou autocontrole (Diamond, 2013), isso não se aplica a inibição cognitiva, nem aos mecanismos de postergação da gratificação (Diamond & Lee, 2011).

A memória de trabalho é categorizada também como uma das funções executivas centrais e denominada como a habilidade de manter uma dada informação armazenada na memória enquanto se realiza uma manipulação mental simultânea sobre tais dados dispensando sua presença sensorial imediata no ambiente (Baddeley & Hitch, 1994). Tal

capacidade permite o senso de continuidade dos eventos que ocorrem ao longo do tempo, isto é, permite manter na consciência os fatos do passado recente e relacioná-los com aquilo que está sucedendo no tempo e espaço. Para tal atuação, essa função executiva é subdividida em um executivo central, alça fonológica e uma alça visuoespacial conforme o modelo inicialmente proposto pelos teóricos Baddeley & Hitch (1994), sendo atualizado com um “buffer episódico” em um momento posterior (Baddeley, 2000). O executivo central teria a função de gerenciar as informações, inibindo estímulos distratores ao mesmo tempo que coordena o desempenho dos sistemas de apoio: alça fonológica, alça visuoespacial e buffer episódico, os quais fornecem suporte na manutenção temporária de conteúdos verbais, visuo-espaciais e recordações de longo-prazo respectivamente (Malloy-Diniz, 2015).

Acerca do envolvimento da memória de trabalho e controle inibitório, pode-se afirmar que de maneira geral ambos atuam simultaneamente e um processo depende e apoia o outro, ou seja, para que informações importantes sejam rearranjadas (memória de trabalho), há a necessidade de inibição de estímulos intrusivos (controle inibitório); ao passo que para inibir uma tendência natural (controle inibitório), o indivíduo deve manter e manipular informações de acordo com seus próprios objetivos (memória de trabalho), recordando o que é significativo, adequado e o que, portanto, deve-se inibir (Diamond, 2013). Vale ressaltar que há diferenças entre a memória de trabalho e a memória de curto prazo, enquanto que a primeira se ocupa em armazenar e manejar as informações, a segunda apenas armazena dados. Existem também significativas diferenças nas atividades de suas respectivas áreas anátomo-funcionais, enquanto que o simples armazenamento de dados ativa o córtex pré-frontal ventrolateral, a manipulação de informações exige a ativação do córtex pré-frontal dorsolateral (Malloy-Diniz, 2015). Ambas habilidades também se diferenciam no ritmo de desenvolvimento, a memória de curto prazo tem sua maturação mais rápida ao longo do desenvolvimento humano, enquanto a memória de trabalho requer mais tempo (Davidson, Amso, Anderson & Diamond, 2006).

Acerca da Flexibilidade Cognitiva, essa também é uma das habilidades centrais das funções executivas, evoluindo mais tardiamente, pois sua manifestação se apoia nas duas funções executivas abordadas anteriormente, a saber: controle inibitório e memória de trabalho (Davidson et al., 2006). A flexibilidade cognitiva promove a aptidão de alterar a própria perspectiva anterior assumindo uma nova, para tal é necessário a atuação do controle inibitório desativando/suspendendo o ponto de vista prévio e preponderante, ao mesmo tempo que um outro entendimento é experimentado por meio de sua condução para a memória de trabalho (Diamond, 2013). Assim, essa função permite que indivíduo altere a forma como ele interpreta as informações e eventos, tal processo é fundamental para a adaptação em todos os contextos, pois a partir da flexibilidade cognitiva o sujeito pode compreender que a estratégia “A” não funciona e adotar uma nova intervenção “B”. Um instrumento neuropsicológico bastante conhecido – estabelecendo-se como um clássico na

avaliação da qualidade do funcionamento da flexibilidade cognitiva correlacionando essa habilidade ao seu correlato anátomo-funcional, abrangentemente, o córtex pré-frontal (Diamond, 2013) – é o teste Wisconsin de seleção de cartas.<sup>6</sup>

A Flexibilidade Cognitiva é um dos domínios que mais exige as funções executivas, possuindo um alto custo para o seu adequado funcionamento, haja vista que o cérebro humano tem preferência por tendências inerciais – pensar ou agir conforme já se vem pensando ou agindo – ainda que tais tendências sejam contrárias a um comportamento inato ou contraintuitivo, pois inibir uma disposição e mantê-la inibida demanda menos do que o processo de ora inibir, ora ativar uma dada tendência (Diamond, 2013), intercambiações essas que são fundamentais para a flexibilidade cognitiva e, conseqüentemente, para a habilidade de alterar a perspectiva, emoção e/ou comportamento. Assim como as funções executivas centrais abordadas anteriormente, a flexibilidade cognitiva tem a sua evolução durante a infância, bem como o seu declínio na velhice, devido a essa condição e o alto custo energético demandado durante sua atuação, crianças mais novas e idosos têm uma propensão a serem reativos, ativando as funções executivas quase sempre após a necessidade ambiental se impor; enquanto que crianças mais velhas e adultos jovens têm uma maior disposição a serem proativos, ativando essas mesmas habilidades cognitivas em antecipação e de maneira planejada antes de determinadas exigências contextuais (Karayanidis, Whitson, Heathcote & Michie, 2011).

O transtorno depressivo maior está correlacionado com déficits no processamento das funções executivas, principalmente nas funções centrais acrescidas do processamento verbal (Knight & Baune, 2018). Teóricos, como Baune et al. (2010), sugerem ainda que os impactos nessas funções podem persistir até mesmo durante o processo de remissão dos sintomas. Assim, além das convencionais intervenções sobre os processos afetivos, ressalta-se a importância do tratamento dessas disfunções executivas, pois esses comprometimentos podem promover distúrbios nas funções sociais, profissionais, pessoais e favorecer a ideação suicida (Richard-Devantoy, Ding, Lepage, Turecki & Jollant, 2016). Vale ressaltar que além dos prejuízos já citados, impactos residuais nas funções executivas poderão funcionar como gatilhos para vulnerabilidades socioemocionais promovendo o risco de recaídas em novos episódios depressivos maiores (Knight & Baune, 2018). A inflexibilidade cognitiva, especificamente, promove menor consciência acerca de mudanças no contexto, diminuição da percepção de respostas alternativas, propicia menor repertório de habilidades diante de cada cenário, ineficiência na combinação de estratégias, dificuldades de perceber que seus métodos não são mais eficazes e pode favorecer a incapacidade de modificar os pensamentos ou ações em prol de uma atuação mais efetiva para alcançar suas metas (Stange, Alloy & Fresco, 2017).

De maneira geral, a interação entre as funções executivas e a depressão é bidirecional de modo que impactos sobre tais funções podem ser considerados fatores de

risco para a depressão, ao passo que o início da depressão, geralmente, acompanha déficits nas funções executivas (Knouse, Barkley & Murphy, 2013). Sujeitos com prejuízos em tais faculdades são mais vulneráveis a apresentar o estado de humor disfórico, logo mais suscetíveis a sintomas depressivos e suas respectivas recaídas (Segal, Williams & Teasdale, 2012). Quando o domínio da flexibilidade cognitiva se encontra deficitário, nota-se menor capacidade de resiliência, dificuldade de adaptação e maior propensão a desistência diante de obstáculos (Stange et al., 2017), características marcantes em muitas doenças mentais, principalmente na depressão. O déficit na flexibilidade cognitiva como predisposição para o transtorno depressivo maior ainda é um modelo em debate entre os diversos estudos acerca desse tema, mas via de regra os estudos apontam que essa capacidade está correlacionada à manifestação do episódio depressivo, bem como a possibilidade de vulnerabilidade futura à depressão (Stange et al., 2017).

### **3. Estimulação Magnética Transcraniana aplicada ao contexto clínico**

A Estimulação Magnética Transcraniana, ou TMS do inglês: Transcranial Magnetic Stimulation, consiste em uma técnica que faz uso de um dispositivo composto internamente por uma bobina de cobre a qual induz uma breve e altíssima corrente elétrica, proporcionando assim um campo magnético que pode atingir valores máximos de 2 teslas em um período curto de tempo da grandeza de 100 microsegundos (Lefaucheur, 2019). Essa indução magnética pode ser redirecionada para regiões específicas da cabeça por meio da bobina de estimulação, não havendo atenuação significativa das propriedades ósseas do crânio, gerando um campo elétrico no encéfalo que promove disparos de potenciais de ação neurais, ativando circuitos cerebrais de modo indolor e seguro (Lefaucheur, 2019). Esse recurso tem sido usado de maneira ampla em diversas aplicações, como: estudar as funções desempenhadas por certas regiões encefálicas, bem como suas respectivas conexões; investigar a relação entre o cérebro e o comportamento; identificar os possíveis substratos anatômicos das doenças mentais e propiciar intervenções terapêuticas para uma variedade de doenças neurológicas e psiquiátricas (Burke, Fried & Pascual-Leone, 2019).

A TMS foi utilizada pela primeira vez com finalidades clínicas em meado dos anos oitenta (Barker, Jalinous & Freeston, 1985) e a partir da década de 90 foi desenvolvida a técnica de Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva, ou rTMS do inglês: repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, a qual demandava uma configuração particular de estimuladores que em conjunto poderia vencer o tempo de recarga do equipamento e, assim, produzir um efeito magnético constante de saída. Rossi, Hallett, Rossini, Pascual-Leone & Safety of TMS Consensus Group (2009) compreendem que a TMS repetitiva é útil para diferentes indicações, apresenta segurança para o usuário, podendo modular a excitabilidade do córtex produzindo efeitos para além do momento da estimulação. No ano

de 2008, a agência federal dos Estados Unidos, Food and Drug Administration, propôs o primeiro aparelho para o tratamento do transtorno depressivo maior baseado na TMS e atualmente há uma variedade de equipamentos e diretrizes para tal finalidade (Garnaat, Yuan, Wang, Philip & Carpenter, 2018). No Brasil, a TMS foi validada pelo conselho federal de medicina em 2010 e se encontra aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento de algumas condições médicas, destacando-se o Transtorno Depressivo Maior (Quevedo et al., 2018).

Deng, Lisanby & Peterchev (2014) exibem algumas características que modificam o campo elétrico induzido na região cerebral dependendo das propriedades específicas do dispositivo, pode-se citar: a utilização de bobina de estimulação única ou em par; o ângulo de disposição entre as bobinas que estão organizadas em pares; o(s) diâmetro(s) da(s) bobina(s); o tipo de formato de onda do pulso magnético, geralmente monofásico ou bifásico; além de outras questões. Essas características são importantes para definir se a ativação neural será mais ampla ou focal, essa última geralmente alcançada por bobinas de estimulação dupla com diâmetros menores, úteis para mapeamento cerebral e fins terapêuticos, todavia a desvantagem de bobinas de diâmetro menor está no seu rápido aquecimento nos casos de estimulação repetida, sendo necessário alguma estratégia de refrigeração (Lefaucheur, 2019). A rTMS, geralmente, é aplicada de duas formas: a primeira ocorre por meio de baixa frequência, da ordem de 1HZ ou menos; e a segunda forma diz respeito à rTMS de alta frequência, da ordem de 5HZ ou mais (Lefaucheur, 2019).

A depender do protocolo utilizado, a TMS pode ser administrada na forma de pulso único, pulsos pareados ou ainda em trens de pulsos repetitivos. A técnica de pulso único é utilizada principalmente no córtex motor como método de verificação do limiar motor de repouso do paciente, o qual refere-se à quantidade mínima de excitabilidade cortical requerida para provocar uma contração muscular visível ou potencial motor evocado, do inglês MEP - Motor Evoked Potential (Rossini et al., 2015). Tal técnica pode ainda ser utilizada no córtex motor para mensurar o período de silêncio cortical, do inglês cSP - Cortical Silent Period, que indiretamente proporciona a medida de inibição cortical mediada pelo receptor GABA B (Ziemann et al., 2015). O paradigma de pulsos pareados é aplicado comumente para determinar medidas de excitabilidade intracortical, ou seja, medir o nível de conectividade de áreas cerebrais (Burke et al., 2019). Dois pulsos pareados são induzidos com intervalo e intensidade variada de modo que um pulso funcione como estímulo condicionado e o outro como estímulo de teste, e assim medindo: o intervalo de inibição cortical breve, intervalo de inibição cortical longo, facilitação intracortical, inibição inter-hemisférica e inibição aferente de curta latência (Valero-Cabré, Amengual, Stengel, Pascual-Leone & Coubard, 2017).

Os trens de pulsos repetitivos, ou a rTMS, é uma expressão que caracteriza uma variedade de padrões que tem por base 3 pulsos ou mais em uma frequência de pelo menos

0,5 pulsos por segundo (Burke et al., 2019). O tempo médio de uma sessão terapêutica de TMS repetitiva é de 20 minutos, tempo suficiente para alterar a excitabilidade cortical durante minutos ou horas após a sessão, isso ocorre provavelmente devido a manifestação da Depressão de Longa Duração, do inglês LTD: long-term depression, na comunicação sináptica após rTMS de baixa frequência; além da manifestação da Potenciação de Longa Duração, do inglês LTP: long-term potentiation, sobre as sinapses estimuladas com TMS repetitiva de alta frequência (Lefaucheur, 2019). A TMS repetitiva é utilizada principalmente para produzir alterações na atividade e metabolismo encefálico, tais alterações podem ser divididas em duas grandes categorias: de efeito “online”, ocorrendo mudanças na atividade cortical somente durante a sessão e possuindo propriedades disruptivas, muito utilizada em determinadas áreas cerebrais para produzir lesões virtuais; e de efeito “offline”, conhecida por duração prolongada e havendo características de neuromodulação, mais utilizada para fins terapêuticos (Burke et al., 2019).

O córtex pré-frontal dorsolateral é o principal alvo para intervenção terapêutica na depressão, conforme Buchsbaum et al. (1986) em um estudo utilizando tomografia computadorizada por emissão de fóton único verificou-se uma hipofrontalidade da região pré-frontal dorsolateral esquerda no transtorno depressivo maior, isto é, uma diminuição da atividade e do processo metabólico na região anatômica. Mayberg et al. (2000) sugerem ainda o aumento da atividade cortical pré-frontal dorsolateral esquerdo após tratamento medicamentoso em pacientes depressivos. Neste contexto, ambas as frequências podem ser usadas na TMS para alcançar a finalidade terapêutica na depressão: pulsos de alta frequência, ao redor de 10 Hz, direcionado para o córtex pré-frontal dorsolateral do hemisfério esquerdo (George et al., 2010); ou o pulso de baixa frequência, em torno de 1 Hz, direcionado para área anatômica análoga do lado direito; há ainda a possibilidade de combinação dessas abordagens havendo uma intervenção bilateral no córtex pré-frontal dorsolateral, essa última têm demonstrado eficácia para os transtornos depressivos resistentes a farmacoterapia (Zhang, Zhu, Zhou, Liu, Qin, Ren & Xie, 2015).

Na depressão, portanto, a estratégia tem como foco elevar a excitabilidade do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo de modo a modular a atividade cerebral de forma local ou de seus circuitos e conexões. O primeiro ensaio controlado com pacientes depressivos resistentes a medicação ocorreu em 1996 exibindo principalmente a lateralidade dos efeitos no córtex pré-frontal dorsolateral (Pascual-Leone, Rubio, Pallardó & Catalá, 1996). O protocolo mais comumente adotado (Lefaucheur et al., 2014) com esses pacientes é a rTMS de 10 Hz no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo com duração de 37,5 minutos ao longo de 5 dias por semana em um período de 4 a 6 semanas. Também há o protocolo de estimulação do córtex pré-frontal dorsolateral direito a partir da rTMS de baixa frequência, todavia Lefaucheur et al. (2014) têm mostrado que a eficácia é menos robusta. Estudos recentes, com pacientes diagnosticados com o transtorno depressivo maior resistentes à



medicação após tratamento com rTMS induzido na região do córtex pré-frontal, demonstraram que houve um aumento de performance nos processos cognitivos, principalmente devido a melhorias no desempenho da memória de trabalho e da atenção (Guse, Falkai & Wobrock, 2010), (Martin, McClintock, Forster, Lo & Loo, 2017).

Vanderhasselt, De Raedt, Baeken, Leyman & D'haenen (2006a) investigando a atuação do córtex pré-frontal relacionado ao desempenho das funções executivas, como controle inibitório e flexibilidade cognitiva, verificaram que a rTMS de 10 Hz induzida no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo melhora o desempenho de tempo de reação no teste Stroop, tanto na etapa de estímulos congruentes, quanto na etapa de estímulos incongruentes (Vanderhasselt, De Raedt, Baeken, Leyman & D'haenen, 2007); enquanto que a mesma indução no lado direito promove um aprimoramento da performance em testes baseados em paradigmas de troca de tarefas (Vanderhasselt, De Raedt, Baeken, Leyman & D'haenen, 2006b). Pesquisadores, Smirni et al. (2017), fazendo o uso da rTMS de 1 Hz verificaram que quando aplicado ao córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo diminuía o desempenho da fluência verbal, enquanto que aplicado ao lado direito, a performance tendia a aumentar. Esses achados são promissores e apontam o porquê do balanço adequado da atividade cortical inter-hemisférica na região pré-frontal dorsolateral ser tão essencial para o tratamento do transtorno depressivo resistente à medicação, já que tal área cerebral está envolvida com as três habilidades centrais das funções executivas, a saber: controle inibitório, memória operacional e flexibilidade cognitiva.

A Estimulação Magnética Transcraniana no contexto clínico possui o potencial para intervir terapêuticamente sobre uma variedade de problemas neurológicos e psiquiátricos. No presente trabalho o transtorno depressivo maior recebeu claramente maior destaque, por ser o transtorno mais bem documentado na literatura científica com validade terapêutica para a TMS (Brunoni et al., 2017), todavia outras condições exibem respostas favoráveis diante desse recurso, como: a doença de Alzheimer, acidente vascular cerebral, transtorno obsessivo compulsivo, sintomas negativos da esquizofrenia, anorexia nervosa, transtorno pós-traumático, dor crônica, epilepsia e transtornos do movimento (Burke et al., 2019). Tal tecnologia está sendo promissora para vários quadros de doenças mentais que até o momento possuem opções limitadas de intervenções, sendo um dispositivo de estimulação do encéfalo não invasivo que tem possibilitado uma melhor compreensão acerca do entendimento do cérebro, sua correspondência com o comportamento, sobretudo do funcionamento do córtex pré-frontal e sua relação de estrutura-função.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A depressão é um transtorno identificado por meio de sistemas de classificações, destacando-se o DSM-V e o CID-10, ambas viabilizando o diagnóstico a partir de um grupo de sintomas essenciais. Tal quadro de humor é detectado quando minimamente cinco

sintomas característicos incluindo: humor depressivo e/ou perda de interesses estão presentes. Essas classificações são úteis na prática clínica, mas esse método parte dos efeitos e não da sua causa. De fato, ainda não há um consenso acerca da etiologia do transtorno depressivo, em especial um biomarcador consistente e fidedigno. Nenhum modelo único pode explicar totalmente a depressão, todavia determinadas hipóteses possuem a sua relevância, como os modelos: monoaminérgico da depressão, disfunção do eixo HPA e alterações encefálicas a nível estrutural e funcional. Acerca do tratamento, o objetivo é a completa remissão dos sintomas; no caso leve, apenas o tratamento psicológico é satisfatório; na manifestação moderada, é necessário a complementação com fármacos; no quadro grave, a farmacoterapia é a primeira-linha de intervenção, enquanto que a eletroconvulsoterapia é uma alternativa; entretanto, ressalvas são necessárias, haja visto que essa abordagem pode apresentar alguns riscos como: anestesia, confusão mental e alterações na memória.

As funções executivas são um conjunto de habilidades cognitivas que permitem o estabelecimento de metas, planejamento, adaptação e solução de problema; havendo três funções elementares: controle inibitório, memória operacional e flexibilidade cognitiva; esta se apoia nas duas anteriores, habilita a mudança no curso do pensamento e do comportamento, tendo o córtex pré-frontal dorsolateral como o principal substrato anatômico. Na depressão, há uma inflexibilidade cognitiva, prejudicando a consciência da necessidade de mudança diante do contexto, diminuição da percepção de respostas alternativas, ineficiência na combinação de estratégias, dificuldades de compreender que sua conduta é ineficaz e prejuízo na mudança de ideias ou ações. Normalmente a interface entre as funções executivas e a depressão é bidirecional tanto que danos sobre tais funções podem ser considerados predispositores para a depressão, ao mesmo tempo que o início da depressão acompanha déficits nas funções executivas. Notadamente, há uma diminuição na capacidade de resiliência, dificuldade de adaptação e propensão a desistência diante de obstáculos quando a flexibilidade cognitiva está deficiente; tais características são marcantes principalmente no transtorno depressivo.

A intervenção terapêutica via estimulação magnética transcraniana na depressão tem se voltado principalmente para o córtex pré-frontal dorsolateral, pois há uma hipoatividade do hemisfério esquerdo na síndrome. O tratamento, portanto, baseia-se em uma indução de alta frequência na área dorsolateral esquerda ou de baixa frequência em seu análogo a direita. Em ambas as abordagens, a estratégia tem a finalidade de elevar a excitabilidade da região dorsolateral esquerda em comparação com o seu análogo à direita, modulando a atividade neural local e de seus circuitos, reestabelecendo o balanço de atividade intracortical. Pacientes depressivos submetidos a estimulação magnética transcraniana repetitiva induzida no córtex pré-frontal exibem um aumento de performance da memória de trabalho e da atenção. Enquanto que especificamente na região dorsolateral

esquerda, a TMS repetitiva de 10 Hz melhora a performance dos processos cognitivos automáticos e controlados, a mesma indução no lado direito promove um aprimoramento da performance em atividades que envolvam paradigmas de alternância de tarefas de maneira tal que em ambas as induções é possível observar melhor atuação de certas propriedades envolvidas com a flexibilidade cognitiva.

Conclui-se que as evidências científicas disponíveis até o presente momento corroboram com a hipótese inicial, que a estimulação magnética transcraniana possui efeitos terapêuticos na função de flexibilidade cognitiva de sujeitos com o transtorno depressivo. Acrescenta-se que o principal substrato anatômico dessa função executiva central também é o alvo fundamental da TMS no quadro do transtorno depressivo maior. Além disso, essa região cerebral, córtex pré-frontal dorsolateral, igualmente está relacionada as duas outras funções executivas centrais e essenciais para manifestação posterior da flexibilidade cognitiva; logo, uma vez que a estimulação magnética transcraniana melhore a performance da memória de trabalho e do controle inibitório na depressão, haverá também indiretamente um maior aprimoramento da flexibilidade cognitiva em indivíduos diagnosticados com o transtorno. Dessarte, a estimulação magnética transcraniana é um recurso promissor no tratamento da depressão, e as evidências apontam que a flexibilidade cognitiva é aprimorada nesse processo; no entanto, mais trabalhos empíricos são necessários para corroborar essa perspectiva a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

- Anderson, M. C., & Levy, B. J. (2009). Suppressing Unwanted Memories. *Current Directions in Psychological Science*, 18(4), 189–194. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2009.01634.x>
- Apóstolo, J., Bobrowicz-Campos, E., Rodrigues, M., Castro, I., & Cardoso, D. (2016). The effectiveness of non-pharmacological interventions in older adults with depressive disorders: A systematic review. *International journal of nursing studies*, 58, 59–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2016.02.006>
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 485–493. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.8.4.485>
- Baddeley A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends in cognitive sciences*, 4(11), 417–423. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01538-2)
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* (London, England), 1(8437), 1106–1107. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92413-4)
- Baune, B. T., Miller, R., McAfoose, J., Johnson, M., Quirk, F., & Mitchell, D. (2010). The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. *Psychiatry research*, 176(2-3), 183–189. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.12.001>
- Beck, J. S., & Beck, A. T. (2013). *Terapia Cognitivo-Comportamental: Teoria E Prática*. 2ª ed., Porto Alegre: Artmed
- Brunoni, A. R., et al. (2017). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 74(2), 143–152. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3644>
- Boldrini, M., Santiago, A. N., Hen, R., Dwork, A. J., Rosoklija, G. B., Tamir, H., Arango, V., & John Mann, J. (2013). Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacology : official*

- publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 38(6), 1068–1077. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.5>
- Buchsbaum, M. S. et al. (1986). Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [18F]2-deoxyglucose in affective illness. *Journal of affective disorders*, 10(2), 137–152. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(86\)90036-4](https://doi.org/10.1016/0165-0327(86)90036-4)
- Burke, M. J., Fried, P. J., & Pascual-Leone, A. (2019). Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *Handbook of clinical neurology*, 163, 73–92. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7>
- Chand, S. P., & Arif, H. (2022). Depression. In StatPearls. *StatPearls Publishing*.
- Cole, J., Costafreda, S. G., McGuffin, P., & Fu, C. H. (2011). Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Journal of affective disorders*, 134(1-3), 483–487. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.05.057>
- Cuijpers, P., Quero, S., Dowrick, C., & Arroll, B. (2019). Psychological Treatment of Depression in Primary Care: Recent Developments. *Current psychiatry reports*, 21(12), 129. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1117-x>
- Davidson, M. C., Amso, D., Anderson, L. C., & Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, 44(11), 2037–2078. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.02.006>
- Delgado, P. L., Charney, D. S., Price, L. H., Aghajanian, G. K., Landis, H., & Heninger, G. R. (1990). Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of general psychiatry*, 47(5), 411–418. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810170011002>
- Deng, Z. D., Lisanby, S. H., & Peterchev, A. V. (2014). Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 125(6), 1202–1212. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.11.038>
- Diamond, A., & Lee, K. (2011). Interventions shown to aid executive function development in children 4 to 12 years old. *Science (New York, N.Y.)*, 333(6045), 959–964. <https://doi.org/10.1126/science.1204529>
- Diamond A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Duman, R. S., Aghajanian, G. K., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2016). Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature medicine*, 22(3), 238–249. <https://doi.org/10.1038/nm.4050>
- Egeland, M., Zunszain, P. A., & Pariante, C. M. (2015). Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nature reviews. Neuroscience*, 16(4), 189–200. <https://doi.org/10.1038/nrn3855>
- Entringer, S., Buss, C., & Wadhwa, P. D. (2015). Prenatal stress, development, health and disease risk: A psychobiological perspective-2015 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinology*, 62, 366–375. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.08.019>
- Frank M. J. (2006). Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural networks : the official journal of the International Neural Network Society*, 19(8), 1120–1136. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2006.03.006>
- Garnaat, S. L., Yuan, S., Wang, H., Philip, N. S., & Carpenter, L. L. (2018). Updates on Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, 41(3), 419–431. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.006>
- Gartlehner, G. et al. (2017). Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. *BMJ Open*, 7(1), 1-14
- Gelenberg, A. J. et al. (2010). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3<sup>rd</sup> ed., Washington: *American Psychiatric Association*
- George, M. S. et al. (2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Archives of general psychiatry*, 67(5), 507–516. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.46>

- Goldberg, D., & Fawcett, J. (2012). The importance of anxiety in both major depression and bipolar disorder. *Depression and anxiety*, 29(6), 471–478. <https://doi.org/10.1002/da.21939>
- Greenberg, J., Tesfazion, A. A., & Robinson, C. S. (2012). Screening, diagnosis, and treatment of depression. *Military medicine*, 177(8 Suppl), 60–66. <https://doi.org/10.7205/milmed-d-12-00102>
- Gururajan, A., Clarke, G., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). Molecular biomarkers of depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 64, 101–133. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.011>
- Guse, B., Falkai, P., & Wobrock, T. (2010). Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996), 117(1), 105–122. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0333-7>
- Hamilton, J. P., Etkin, A., Furman, D. J., Lemus, M. G., Johnson, R. F., & Gotlib, I. H. (2012). Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *The American journal of psychiatry*, 169(7), 693–703. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11071105>
- Karayanidis, F., Whitson, L. R., Heathcote, A., & Michie, P. T. (2011). Variability in proactive and reactive cognitive control processes across the adult lifespan. *Frontiers in psychology*, 2, 318. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00318>
- Kraus, C., Castrén, E., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2017). Serotonin and neuroplasticity - Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 77, 317–326. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.007>
- Keller, J., Gomez, R., Williams, G., Lembke, A., Lazzeroni, L., Murphy, G. M., Jr, & Schatzberg, A. F. (2017). HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Molecular psychiatry*, 22(4), 527–536. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.120>
- Kendler, K. S., Karkowski, L. M., & Prescott, C. A. (1998). Stressful life events and major depression: risk period, long-term contextual threat, and diagnostic specificity. *The Journal of nervous and mental disease*, 186(11), 661–669. <https://doi.org/10.1097/00005053-199811000-00001>
- Knight, M. J., & Baune, B. T. (2018). Cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Current opinion in psychiatry*, 31(1), 26–31. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000378>
- Knouse, L. E., Barkley, R. A., & Murphy, K. R. (2013). Does executive functioning (EF) predict depression in clinic-referred adults? EF tests vs. rating scales. *Journal of affective disorders*, 145(2), 270–275. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.05.064>
- Lefaucheur, J. P., et al. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
- Lefaucheur, J. P., Transcranial magnetic stimulation. In: \_\_\_\_ Levin, K. H., & Chauvel, P. (2019) Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects. *Handbook of Clinical Neurology*
- Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, 21, 59-80.
- MacQueen, G., Santaguida, P., Keshavarz, H., Jaworska, N., Levine, M., Beyene, J., & Raina, P. (2017). Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Failed Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder, Dysthymia, and Subthreshold Depression in Adults. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 62(1), 11–23. <https://doi.org/10.1177/0706743716664885>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *Lancet* (London, England), 392(10161), 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Malloy-Diniz, L. F. (2015). *Neuropsicologia: aplicações clínicas*. 1ª ed., Porto Alegre: Artmed
- Martin, D. M., McClintock, S. M., Forster, J. J., Lo, T. Y., & Loo, C. K. (2017). 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*, 34(11), 1029–1039. <https://doi.org/10.1002/da.22658>

- Mayberg, H. S. et al. (2000). Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biological psychiatry*, 48(8), 830–843. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01036-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01036-2)
- Molendijk, M. L., Spinhoven, P., Polak, M., Bus, B. A., Penninx, B. W., & Elzinga, B. M. (2014). Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Molecular psychiatry*, 19(7), 791–800. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.105>
- Müller, V. T., Santos, P. P., Carnaval, T., Gomes, M. M., & Fregni, F. (2013). O que é estimulação magnética transcraniana. *Revista brasileira de neurologia*, 49(1), 20–31. <https://doi.org/10.29384/rbfm.2019.v13.n1.p49-56>
- Nelson, J. C., & Davis, J. M. (1997). DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, 154(11), 1497–1503. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.11.1497>
- Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature neuroscience*, 13(10), 1161–1169. <https://doi.org/10.1038/nn.2647>
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardó, F., & Catalá, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* (London, England), 348(9022), 233–237. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)01219-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)01219-6)
- Peretti, S., Judge, R., & Hindmarch, I. (2000). Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 403, 17–25. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2000.tb10944.x>
- Price, R. B., & Duman, R. (2020). Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Molecular psychiatry*, 25(3), 530–543. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0615-x>
- Posner, M. I., & DiGirolamo, G. J. (1998). Executive Attention: Conflict, Target Detection and Cognitive Control. In: Parasuraman, R., Ed., *The Attentive Brain*, MIT Press, Cambridge.
- Quevedo, J., Nardi, A. E., & Silva, A. G. (2018). *Depressão: Teoria e Clínica*. 2ª ed., Porta Alegre: Artmed
- Richard-Devantoy, S., Ding, Y., Lepage, M., Turecki, G., & Jollant, F. (2016). Cognitive inhibition in depression and suicidal behavior: a neuroimaging study. *Psychological medicine*, 46(5), 933–944. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002421>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of TMS Consensus Group (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
- Rossini, P. M. et al., (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1071–1107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>
- Schmaal, L. et al. (2017). Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular psychiatry*, 22(6), 900–909. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.60>
- Segal, D. S., Kuczenski, R., & Mandell, A. J. (1974). Theoretical implications of drug-induced adaptive regulation for a biogenic amine hypothesis of affective disorder. *Biological psychiatry*, 9(2), 147–159
- Segal, Z. V., Williams, J. M. G., & Teasdale, J. D. (2012). Mindfulness-based cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse. 2ª ed., Guilford Press: New York
- Smirni, D. et al. (2017). Modulating phonemic fluency performance in healthy subjects with transcranial magnetic stimulation over the left or right lateral frontal cortex. *Neuropsychologia*, 102, 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.06.006>
- Stange, J. P., Alloy, L. B., & Fresco, D. M. (2017). Inflexibility as a Vulnerability to Depression: A Systematic Qualitative Review. *Clinical psychology : a publication of the Division of Clinical*

- Psychology of the American Psychological Association*, 24(3), 245–276.  
<https://doi.org/10.1111/cpsp.12201>
- Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine*, 73(2), 114–126.  
<https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820ad12b>
- Valero-Cabr e, A., Amengual, J. L., Stengel, C., Pascual-Leone, A., & Coubard, O. A. (2017). Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 83, 381–404. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.006>
- Vanderhasselt, M. A., De Raedt, R., Baeken, C., Leyman, L., & D'haenen, H. (2006a). The influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on Stroop task performance. *Experimental brain research*, 169(2), 279–282. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-0344-z>
- Vanderhasselt, M. A., De Raedt, R., Baeken, C., Leyman, L., & D'haenen, H. (2006b). The influence of rTMS over the right dorsolateral prefrontal cortex on intentional set switching. *Experimental brain research*, 172(4), 561–565. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0540-5>
- Vanderhasselt, M. A., De Raedt, R., Baeken, C., Leyman, L., Clerinx, P., & D'haenen, H. (2007). The influence of rTMS over the right dorsolateral prefrontal cortex on top-down attentional processes. *Brain research*, 1137(1), 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.12.050>
- Weissman, M. M., Klerman, G. L., Markowitz, J. C. (2009). *Psicoterapia Interpessoal: guia pr tico do terapeuta*. Porto Alegre: Artmed
- Willner, P., Scheel-Kr ger, J., & Belzung, C. (2013). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 37(10 Pt 1), 2331–2371. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.007>
- Young, J. E., Klosko, J. S., & Weishaar, M. E. (2008). *Terapia do esquema: Guia de t cnicas cognitivo-comportamentais inovadoras*. Porto Alegre: Artmed
- Zhang, Y. Q., Zhu, D., Zhou, X. Y., Liu, Y. Y., Qin, B., Ren, G. P., & Xie, P. (2015). Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas m dicas e biol gicas*, 48(3), 198–206. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20144270>
- Ziemann, U., Reis, J., Schwenkreis, P., Rosanova, M., Strafella, A., Badawy, R., & M ller-Dahlhaus, F. (2015). TMS and drugs revisited 2014. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 126(10), 1847–1868. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.08.028>

## NOTAS

- (1) Manual Diagn stico e Estat stico de Transtornos Mentais – 5  edic o. 2014.
- (2) <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2012/1986>. Acesso em 15 out. 2022.
- (3) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em 15 out. 2022.
- (4) <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>. Acesso em 15 out. 2022.
- (5) Classifica o Internacional de Doen as – 11  edic o. 2022.
- (6) Teste Wisconsin de Classifica o de Cartas – 2  edic o. 2019.