

Modulação Neurofisiológica através da Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva: Perspetivas no Tratamento da Depressão Resistente

André Luís Caldeira Teixeira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Dr. Vítor Hugo Jesus Santos

fevereiro de 2025

Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, André Luís Caldeira Teixeira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 44189 de Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 24 /02 /2025

A handwritten signature in black ink that reads "André Teixeira". The signature is written in a cursive style with a large initial 'A' and 'T'.

Folha em branco

Dedicatória

“A verdadeira medida de qualquer sociedade encontra-se na maneira como esta trata os seus membros mais vulneráveis”

-Mahatma Gandhi

A todos os que sofreram e sofrem com a estigmatização da sua doença mental.

Folha em branco

Agradecimentos

Ao meu orientador, por todas as sugestões, disponibilidade e paciência, indispensáveis à realização deste trabalho.

Aos meus amigos, mais antigos e mais recentes, por uma vez mais, partilharem comigo o fechar de mais um capítulo.

À Mafalda, que sempre procurou acreditar em mim, mesmo nos dias mais escuros.

Aos meus avós, pelo carinho que nunca me faltou.

Aos meus tios e primos, cujo apoio sentido tão longe me levou.

À minha tia, Patrícia, que, de um lugar melhor, certamente me continua a apoiar.

À minha tia, Énia, cuja palavra amiga e de consolo sempre caminhou lado a lado com o meu sucesso.

E, finalmente, aos meus pais, que nunca, nem por um segundo, duvidaram de mim e tanto trabalharam para que nunca me faltasse nada. Que a minha eterna gratidão sirva de substituto às palavras que tão escassas me são para expressar o quanto gosto de vocês.

A todos, o meu mais sincero obrigado.

Folha em branco

Resumo

A Depressão Major é uma condição incapacitante e cada vez mais prevalente, da qual surge um subgrupo significativo de doentes que desenvolvem Depressão Resistente ao Tratamento. Assim, surge a Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva, uma intervenção promissora naquilo que é o tratamento da Depressão Resistente, oferecendo uma abordagem não invasiva e com menor perfil de efeitos adversos associado, quando comparado com terapias convencionais, como a Eletroconvulsivoterapia. A Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva atua através da modulação da excitabilidade cortical, influenciando circuitos neuronais associados à regulação do humor, particularmente o Córtex Pré-Frontal Dorsolateral. O aumento da investigação e, conseqüentemente, da evidência tem levado a avanços significativos no desenvolvimento de novos protocolos de estimulação, assim como de abordagens cada vez mais personalizadas, de forma a otimizar os resultados terapêuticos. Embora a eficácia da Estimulação Magnética Repetitiva esteja bem documentada, alguns desafios persistem, nomeadamente a variabilidade interindividual de resposta dos doentes e a necessidade de estratégias de manutenção de eficácia a longo prazo. A presente revisão explora as bases neurobiológicas, a evidência clínica atual e as perspectivas futuras desta terapia, destacando o seu papel na gestão da Depressão Resistente.

Palavras-chave

Depressão Resistente; Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva; Neuromodulação; Eletroconvulsivoterapia; Depressão Refratária; Depressão Major; Terapias Físicas;

Folha em branco

Abstract

Major Depressive Disorder is a debilitating and increasingly prevalent condition, from which a significant subgroup of patients develop Treatment-Resistant Depression. In this context, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation emerges as a promising intervention for the treatment of Resistant Depression, offering a non-invasive approach with a lower profile of associated adverse effects compared to conventional therapies, such as Electroconvulsive Therapy. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation acts by modulating cortical excitability, influencing neural circuits associated with mood regulation, particularly the Dorsolateral Prefrontal Cortex. Increased research and, consequently, growing evidence have led to significant advancements in the development of new stimulation protocols, as well as increasingly personalized approaches to optimize therapeutic outcomes. Although the efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation is well-documented, some challenges persist, namely the interindividual variability in patient response and the need for long-term efficacy maintenance strategies. This review explores the neurobiological foundations, current clinical evidence, and future perspectives of this therapy, highlighting its role in the management of Resistant Depression.

Keywords

Treatment Resistant Depression; Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; Neuromodulation; Electroconvulsive Therapy; Refractory Depression; Major Depressive Disorder; Physical Therapies.

Folha em branco

Índice

Dedicatória.....	v
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Palavras-chave	ix
Abstract.....	xi
Índice	xiii
Lista de Acrónimos	xv
1. Introdução	1
2. Objetivos	5
2.1 Revisão do estado atual da EMTr.....	5
2.2 Exploração das Perspetivas Fisiopatológicas	5
2.3 Identificação de Desafios e Limitações.....	5
3. Métodos	7
3.1 Critérios de Seleção de Artigos.....	7
3.2 Fontes e Bases de Dados	7
4. Neuromodulação e Depressão	9
4.1 Bases Neurobiológicas da Depressão	9
4.1.1 Alterações nos Circuitos Neurais.....	9
4.1.1.1 CPFDL.....	9
4.1.1.2 Amígdala.....	9
4.1.1.3 Núcleo <i>Accumbens</i>	10
4.1.2 Plasticidade Sináptica e Neuromodulação.....	10
4.2 Teorias e Mecanismos de Ação da EMTr.....	11
4.2.1 Efeitos no Inibidor GABA e Glutamato.....	11
4.2.2 Modulação de Ritmos Oscilatórios.....	13
5. Intervenções de Neuromodulação no Tratamento da Depressão	15
5.1. Terapias Somáticas Convencionais	15
5.1.1. ECT	15
5.1.2 ENV	16
5.2 ETCC	17

5.2.1 Mecanismos Neurofisiológicos da ETCC.....	17
5.2.2 Comparação com EMT.....	18
6. EMTr na Depressão.....	19
6.1 Parâmetros Técnicos da EMTr.....	19
6.1.1 Frequências e Localização.....	19
6.1.2 Protocolos de Tratamento.....	20
6.2 Evidências Clínicas Atuais.....	22
6.2.1 Ensaios Clínicos Randomizados (ECR).....	22
6.2.2 Meta-Análises e Revisões Sistemáticas.....	23
6.3 Efeitos Adversos e Segurança.....	25
6.3.1 Efeitos Cognitivos e Neuropsiquiátricos.....	25
6.3.2 Impacto na Função Cognitiva.....	26
7. Perspetivas Futuras e Limitações da EMTr.....	27
7.1 Terapias Combinadas.....	27
7.1.1 EMTr e Psicoterapia.....	27
7.1.2 EMTr e Farmacoterapia.....	27
7.2 Inovações Tecnológicas.....	28
7.2.1 EMTr Personalizada.....	28
7.2.2 Protocolos de Manutenção e Novos Alvos.....	30
8. Conclusão.....	33
8.1 Integração da Evidência.....	33
8.2 Recomendações Clínicas e de Investigação.....	34
9. Referências.....	35

Lista de Acrónimos

DM	Depressão Major
DRT	Depressão Resistente ao Tratamento
ECT	Eletroconvulsivoterapia
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
ENV	Estimulação do Nervo Vago
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva
TBS	<i>Theta-Burst Stimulation</i>
iTBS	<i>Intermittent Theta-Burst Stimulation</i>
cTBS	<i>Continuous Theta-Burst Stimulation</i>
ETCC	Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua
ECP	Estimulação Cerebral Profunda
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
CPFDL	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
POC	Perturbação Obsessivo Compulsiva
HF-rTMS	<i>High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation</i>
LF-rTMS	<i>Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation</i>
EEG	Eletroencefalografia
RMNf	Ressonância Magnética Funcional
CPF	Córtex Pré-Frontal
TEP	Tomografia por Emissão de Positrões
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
VGLUT1	Transportador Vesicular de Glutamato 1
MECT	Eletroconvulsivoterapia Modificada
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
arTMS	<i>Accelerated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation</i>
CCAsg	Córtex Cingulado Anterior Subgenual
HDRS	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
MADRS	Escala de Avaliação da Depressão de <i>Montgomery-Asberg</i>
SAINT	<i>Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy</i>
ECR	Ensaio Clínico Randomizados
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental
ISRSN	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina
IA	Inteligência Artificial
CCS	Córtex Cingulado Subgenual
COF	Córtex Orbitofrontal

Folha em branco

1. Introdução

A depressão major (DM) é uma das principais causas de incapacidade global, afetando centenas de milhões de pessoas em todo o mundo. Caracteriza-se por sintomas persistentes de humor deprimido, anedonia, alterações no apetite e sono, fadiga, dificuldade de concentração, pensamentos negativos e, em casos mais graves, ideação suicida. A elevada taxa de suicídio associada à DM, bem como a sua natureza recorrente, tornam-na um desafio significativo na prática clínica. Adicionalmente, dados epidemiológicos indicam que, até 2030, a DM será a principal causa de incapacidade em países desenvolvidos, contribuindo enormemente para a carga global de doença (1,2).

Entre os doentes diagnosticados com DM, estima-se que 30% a 50% não respondam aos tratamentos tradicionais, evoluindo assim para depressão resistente ao tratamento (DRT). Esta define-se como a falha em obter uma resposta clínica adequada após a administração de, pelo menos, dois antidepressivos de classes diferentes, em doses e durações apropriadas. Este subgrupo representa um dos maiores desafios na gestão da depressão, com impacto significativo na qualidade de vida e um risco substancialmente elevado de recaídas, mesmo após alcançar uma remissão inicial (3). Estudos apontam que até 43% dos doentes que atingem remissão sofrem recaídas no prazo de um ano de tratamento, evidenciando a necessidade urgente de intervenções mais eficazes e sustentáveis (4).

Nesse contexto, a neuromodulação, que se refere a técnicas que utilizam estímulos elétricos ou magnéticos para alterar a atividade de circuitos neuronais específicos, tem emergido como uma ferramenta promissora. A crescente compreensão da depressão como uma condição neurobiológica, associada a disfunções específicas em circuitos neuronais, reforça a relevância destas intervenções (5).

A neuromodulação tem, ao longo do tempo, demonstrado benefícios consideráveis na gestão da DRT, desde a introdução da Eletroconvulsivoterapia (ECT) na década de 1930, até ao mais recente uso de técnicas baseadas na Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e estimulação do nervo vago (ENV). Ao longo do tempo foram elaboradas várias técnicas e protocolos que, ao se basearem nos princípios da neuromodulação, alcançaram resultados promissores, tornando-se mesmo alternativas terapêuticas viáveis na DRT (6–8). Para efeitos de melhor compreensão do leitor, resume-se abaixo as mais relevantes para o propósito desta revisão.

Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr)

Este Subtipo de EMT é utilizado amplamente no tratamento da DRT, por não ser invasivo e ser capaz de gerar impulsos magnéticos no couro cabeludo, modulando assim a excitabilidade cortical, de forma a diminuir a sintomatologia depressiva. Esta é, geralmente, bem tolerada, tendo menos efeitos secundários do que a ECT (4,9–11).

Theta-Burst Stimulation (TBS)

Trata-se de um protocolo especializado de EMTr que fornece rajadas de alta frequência (50 Hz) repetidas a um ritmo teta (5 Hz), quer intermitentemente (iTBS) para efeitos excitatórios, quer continuamente (cTBS) para efeitos inibitórios. Ademais, os protocolos TBS podem alcançar uma eficácia semelhante ou mesmo superior à da EMTr padrão em muito menos tempo (12).

ECT

Utiliza impulsos elétricos breves transmitidos através de elétrodos no couro cabeludo, de forma a induzir uma convulsão controlada. Apesar de continuar a ser o tratamento agudo mais eficaz para a DRT, exige anestesia e corre o risco de causar efeitos cognitivos adversos (10).

Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)

Aplica uma corrente direta de baixa intensidade (1-2 mA) através de elétrodos colocados no couro cabeludo, modulando assim a excitabilidade cortical de forma sublimiar (anódica = excitatória, catódica = inibitória). A ETCC é portátil, relativamente barata e pode ser utilizada em casa, mas normalmente os seus efeitos são mais modestos do que a EMT ou a ECT (6).

Estimulação do nervo vago (ENV)

Trata-se de um dispositivo implantável no tórax com um eléctrodo à volta do nervo vago, de forma a fornecer impulsos elétricos regulares. Esta técnica, embora seja invasiva e possa demorar meses a obter benefícios clínicos, está aprovada pela FDA para o tratamento da DRT (6,7).

Estimulação cerebral profunda (ECP)

Envolve a implantação cirúrgica de elétrodos intracranianos em alvos cerebrais subcorticais específicos, ligados a um gerador de impulsos no peito. A ECP pode proporcionar uma estimulação contínua e está a ser investigada para a depressão grave e refratária, mas é altamente invasiva e ainda muito experimental (7,13).

A EMTr surge, então, como uma ferramenta promissora na gestão da DRT. Esta técnica de neuromodulação, aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, utiliza pulsos magnéticos gerados por uma bobina posicionada no couro cabeludo, de forma a induzir correntes elétricas no tecido cerebral subjacente. Essas correntes têm a capacidade de modular a atividade neuronal em áreas específicas do cérebro, como o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL), uma região intimamente ligada à regulação do humor e frequentemente disfuncional em casos de depressão (1,10). A EMTr oferece uma abordagem não invasiva, sendo uma alternativa viável à ECT, especialmente em doentes que não toleram ou rejeitam os efeitos adversos associados à anestesia e sedação necessárias para a ECT (4).

A administração padrão da EMTr requer sessões diárias ao longo de quatro a seis semanas, com duração média de trinta a quarenta minutos por sessão. Apesar disso, a resposta à EMTr não é uniforme, sendo necessário individualizar os parâmetros de estimulação, como a localização exata da bobina e a intensidade do campo magnético, com base nas características neuroanatômicas de cada paciente (14,15).

Além da depressão resistente ao tratamento, a EMTr também foi aprovada pela FDA para a cessação tabágica e para o tratamento de perturbação obsessivo-compulsiva (POC), com investigações em andamento para outras condições, como adições, perturbação de ansiedade, perturbação de pânico, dor crónica e perturbação de stress pós-traumático. A versatilidade dessa técnica reflete o seu potencial para se tornar uma intervenção terapêutica de amplo alcance no campo da psiquiatria e da neurologia (16).

A eficácia da EMTr no tratamento da DRT é amplamente apoiada pela evidência científica, demonstrando taxas de resposta entre 50% a 80% (4). Os protocolos mais estudados incluem a *high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation* (HF-rTMS) no hemisfério esquerdo que visa aumentar a excitabilidade do DLPFC, e a *low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation* (LF-rTMS) no hemisfério direito, que reduz a hiperatividade neuronal nesta região. Protocolos bilaterais também

têm mostrado benefícios em casos específicos, particularmente em doentes com perfis clínicos heterogêneos (4,17).

Embora a EMTr ofereça uma abordagem menos invasiva e mais aceitável para os doentes, a ECT continua a ser considerada *Gold-standard* para DRT, particularmente em casos graves, como depressão psicótica ou risco iminente de suicídio. No entanto, o estigma associado, os custos logísticos e os potenciais efeitos adversos cognitivos limitam o uso generalizado da ECT (4).

Os avanços na EMTr, particularmente a nível de protocolos de estimulação ou, até mesmo, de *designs* de bobinas, têm ampliado o seu potencial terapêutico para além da DRT, com investigações contínuas em outras condições neuropsiquiátricas e no desenvolvimento de protocolos personalizados. A combinação de EMTr com técnicas como eletroencefalografia (EEG) e ressonância magnética funcional (RMNf) promete otimizar ainda mais a seleção de doentes e a personalização dos parâmetros de tratamento, maximizando a eficácia e minimizando efeitos adversos. Além disso, esforços para aumentar a acessibilidade à EMTr, como a implementação em ambientes ambulatoriais e a redução dos custos associados, são essenciais para expandir o impacto dessa tecnologia inovadora (2,7).

Perante o paradigma apresentado, surge o mote para a revisão narrativa abaixo. A correta gestão da DM, enquanto patologia emergente e frequente, é fulcral na minimização da carga de doença. Assim, torna-se imprescindível explorar as novas técnicas terapêuticas, com foco na EMTr, uma vez que estas podem representar uma alternativa importante na gestão de doentes com DM de difícil controlo.

2. Objetivos

2.1 Revisão do estado atual da EMTr

Analisar criticamente a evidência disponível sobre a eficácia, mecanismos e indicações clínicas da EMTr no tratamento da depressão, comparando-a com outras formas de neuromodulação e terapias somáticas.

2.2 Exploração das Perspetivas Fisiopatológicas

Investigar como a EMTr interage com redes neurais específicas associadas à depressão, com foco nas implicações neurobiológicas e terapêuticas.

2.3 Identificação de Desafios e Limitações

Avaliar as barreiras atuais na aplicação da EMTr, incluindo a variabilidade na resposta dos doentes e limitações técnicas, propondo direções futuras de investigação.

3. Métodos

3.1 Critérios de Seleção de Artigos

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre 1 de outubro de 2022 e 15 de outubro de 2024; escritos em inglês ou português; artigos disponíveis para acesso completo; artigos que envolvam adultos (18-65 anos).

Os critérios de exclusão foram: publicação fora do intervalo de tempo definido, o título e o resumo fora do âmbito da dissertação; artigos em outras línguas que não o inglês ou português; artigos não disponíveis para acesso completo.

3.2 Fontes e Bases de Dados

A pesquisa de informação para realização desta revisão bibliográfica foi efetuada, com recurso às bases de dados da PubMed e Scopus, tendo por base o seguinte algoritmo: (("Transcranial Magnetic Stimulation"[Title] OR "rTMS"[Title] OR "Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation"[Title] OR "Neurostimulation"[Title] OR "Neuromodulation"[Title])) AND (("Depression"[Title] OR "Treatment-Resistant Depression"[Title] OR "Resistant Depression"[Title] OR "Refractory Depression"[Title] OR "Major Depressive Disorder"[Title]))

Em ambas as plataformas foram selecionados artigos desde outubro de 2022 a outubro de 2024, escritos em inglês ou português.

Na plataforma PubMed obteve-se um resultado inicial de 195 artigos, sendo que, após leitura de todos os títulos e resumos, foram selecionados 46 para leitura aprofundada. Na plataforma Scopus, obteve-se, numa pesquisa inicial, 268 resultados, sendo que, destes, se selecionaram através da leitura dos títulos e resumos, 30 artigos. Durante a leitura completa foram excluídos 29 artigos que não abordavam temáticas relevantes para a realização da presente revisão. Para análise, foram então contabilizados um total de 47 artigos. A pesquisa foi complementada através de sete artigos que se consideraram relevantes para elaboração da introdução e para enriquecimento do restante trabalho. Pela sua relevância na área, foram incluídos alguns artigos com data de publicação prévia à janela temporal supracitada.

4. Neuromodulação e Depressão

4.1 Bases Neurobiológicas da Depressão

4.1.1 Alterações nos Circuitos Neurais

A depressão é uma condição multifacetada, marcada por alterações em múltiplos circuitos neuronais. Essas alterações, muitas vezes, refletem disfunções nas redes que regulam emoções, recompensas e cognição. A neuromodulação, enquanto abordagem terapêutica, oferece a possibilidade de modular a atividade de regiões específicas do cérebro, bem como de redes funcionais associadas. Apesar disso, o avanço dessas intervenções enfrenta desafios, como a compreensão incompleta da etiopatogenia e fisiopatologia da depressão, além da variabilidade interindividual na resposta ao tratamento (18).

4.1.1.1 CPFDL

O CPFDL é um dos alvos mais amplamente estudados na neuromodulação para depressão. Estudos sugerem que a depressão está associada a uma hipoatividade no CPFDL esquerdo e uma hiperatividade no CPFDL direito. Essas alterações contribuem para os sintomas depressivos, visto afetarem o funcionamento executivo, a regulação emocional e a capacidade de resolução de problemas. Como consequência, doentes com depressão frequentemente apresentam défices cognitivos, pensamentos negativos persistentes e humor deprimido (19). Assim, e tendo em consideração as alterações do CPFDL previstas na DM, a estimulação de alta frequência no hemisfério esquerdo, por ser excitatória, tem se mostrado eficaz na melhoria dos sintomas depressivos, enquanto protocolos de baixa frequência no hemisfério direito, por serem inibitórios, são indicados para reduzir a sua hiperatividade (19). Por ser uma região fulcral da rede de controlo executivo, o CPFDL, tornou-se então um alvo de estimulação excitatória com o intuito de melhorar a sintomatologia depressiva, visto estar diretamente envolvido no processo de tomada de decisões, regulação da atenção, memória de trabalho e controlo cognitivo (19).

4.1.1.2 Amígdala

A amígdala desempenha um papel central na resposta ao medo e na regulação do sistema nervoso autónomo. Em doentes com depressão, é comum observar uma hiperativação persistente da amígdala, que amplifica a perceção de ameaças e contribui para altos

níveis de ansiedade e sintomas depressivos. Essa hiperativação também está associada à incapacidade de processar adequadamente estímulos emocionais e de regular respostas ao stress.

O córtex pré-frontal (CPF) interage com a amígdala, ao modular a sua atividade com base na avaliação de ameaças. Contudo, na depressão, essa interação é prejudicada, resultando numa maior predominância da atividade amigdalar sobre o CPF. Técnicas, como a ETCC, têm sido investigadas, de maneira a restaurar a conectividade entre essas regiões, com o objetivo de reduzir a ansiedade e melhorar a regulação emocional (18).

4.1.1.3 Núcleo *Accumbens*

O núcleo *accumbens* é uma estrutura chave no sistema de recompensa do cérebro, responsável por processar prazer, motivação e reforço positivo. Na depressão, a atividade do núcleo *accumbens* é frequentemente reduzida, especialmente durante tarefas que envolvem recompensas, o que explica a anedonia frequentemente observada em doentes deprimidos (18).

Além disso, há evidências de que processos inflamatórios no núcleo *accumbens* desempenham um papel na manutenção de sintomas depressivos, incluindo a falta de motivação. Estudos emergentes sugerem que a ECP, direcionada ao núcleo *accumbens*, pode ser eficaz em casos graves de DRT, promovendo uma recuperação parcial da função de recompensa (18).

4.1.2 Plasticidade Sináptica e Neuromodulação

A plasticidade sináptica, definida como a capacidade do sistema nervoso de modificar a força das conexões sinápticas em resposta a estímulos, é um mecanismo fundamental subjacente à aprendizagem, memória e regulação emocional. Na depressão, estudos indicam que há uma redução significativa da plasticidade sináptica, particularmente em circuitos relacionados ao CPFDL, hipocampo e núcleo *accumbens*, contribuindo para sintomas como anedonia, humor deprimido e déficits cognitivos (20).

A neuromodulação, particularmente a EMTr, atua diretamente nesses circuitos, promovendo alterações na plasticidade sináptica que podem restaurar padrões de atividade neural. Estudos recentes que utilizam neuroimagem funcional, como RMNf e tomografia por emissão de positrões (TEP), têm demonstrado a capacidade da EMTr de induzir alterações duradouras na conectividade cerebral, reforçando a sua eficácia no tratamento da DRT (20).

4.2 Teorias e Mecanismos de Ação da EMTr

4.2.1 Efeitos no Inibidor GABA e Glutamato

A EMTr afeta o equilíbrio excitatório-inibitório no cérebro, modulando a neurotransmissão de ácido gama-aminobutírico (GABA) e Glutamato, que são, respectivamente, os principais neurotransmissores inibitório e excitatório no sistema nervoso central. Essas alterações são especialmente relevantes no contexto da depressão, uma vez que os desequilíbrios na atividade desses neurotransmissores estão associados a sintomas depressivos e défices neurocognitivos. Assim, a EMTr parece ter a capacidade de desencadear uma cascata de eventos neuroquímicos que culminam em importantes efeitos antidepressivos (21).

Diferentes protocolos de EMTr, como a HF-rTMS (≥ 10 Hz) e a LF-rTMS (≤ 1 Hz), têm impactos distintos nos níveis de GABA e Glutamato:

- HF-rTMS (excitatória): Aumenta os níveis relativos de Glutamato, promovendo maior atividade excitatória nas regiões alvo, como o CPFDL esquerdo.
- LF-rTMS (inibitória): Leva a um aumento relativo nos níveis de GABA, reduzindo a hiperatividade neuronal, especialmente em regiões como o CPFDL direito (17,21).

Esses efeitos diferem conforme o protocolo aplicado, sugerindo que a EMTr pode ser adaptada para corrigir desequilíbrios neuroquímicos em diferentes subgrupos de doentes.

Vários estudos têm, ainda, documentado alterações específicas no GABA e Glutamato induzidas pela EMTr:

1. Aumento do GABA no CPFDL

- Estudos relataram que a estimulação do CPFDL esquerdo, a 10 Hz, resultou num aumento significativo (~13,8%) dos níveis de GABA no córtex pré-frontal medial de indivíduos deprimidos. Este aumento foi mais pronunciado em doentes que responderam ao tratamento, sugerindo que o GABA pode ser um marcador de resposta clínica à EMTr (17).

2. Aumento de Glutamato e Resposta Clínica

- O Glutamato também aumenta em doentes tratados com EMTr, particularmente no CPFDL esquerdo. Em indivíduos responsivos ao tratamento, esse aumento correlacionou-se com melhorias nos scores da *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS). Por outro lado, em doentes não responsivos, observou-se um decréscimo nos níveis de Glutamato, indicando que os níveis basais deste neurotransmissor podem prever a eficácia da EMTr (17).

3. Libertação de Dopamina no Núcleo Caudado

- A EMTr também demonstrou induzir a libertação de dopamina no núcleo caudado, uma região distante do local de estimulação no CPF. Este efeito é atribuído à projeção corticoestriatal excitatória mediada por glutamato. A dopamina, por sua vez, desempenha um papel crucial na motivação, prazer e regulação do humor, todos estes comprometidos na depressão (17).

A evidência sugere, então, que o nível basal de glutamato pode ser um indicador de resposta ao tratamento, visto que os doentes com níveis iniciais mais baixos de glutamato tendem a responder melhor à EMTr do que aqueles com níveis elevados, reforçando o potencial uso de biomarcadores neuroquímicos para personalizar os protocolos de tratamento (17).

Em doentes que sofrem de DRT, cerca de 50% atingem remissão após um curso de EMTr, e os benefícios são sustentados por meses. Este efeito duradouro relaciona-se com a indução de alterações neuroplásticas em circuitos excitatórios e inibitórios, o que facilita uma reorganização funcional duradoura (21).

O Glutamato, por sua vez, também afeta a função glial, influenciando processos como a remoção de Glutamato das sinapses e a regulação de transportadores vesiculares de glutamato, como o VGLUT1. Esses mecanismos podem contribuir para a melhoria clínica observada com a EMTr, especialmente considerando que doentes deprimidos apresentam redução na densidade glial no CPF (17).

4.2.2 Modulação de Ritmos Oscilatórios

No que diz respeito aos ritmos cerebrais, estes também podem ser modulados pela EMTr, impactando assim a sintomatologia depressiva. Um bom exemplo recai sobre a sincronização da EMTr com o ritmo *alfa* pré-frontal individual e como esta pode amplificar a resposta cerebral, levando a um forte arrastamento de fase no decorrer de várias semanas (22). O mesmo efeito de arrastamento não se verifica quando a EMTr não é sincronizada com o ritmo *alfa*, o que sugere que esta sincronização pode otimizar a resposta ao tratamento (22).

A TBS, por sua vez, é também capaz de alterar a plasticidade neuronal de forma duradoura, fortalecendo ou enfraquecendo os neurónios (23). A modulação de amplitude *teta-alfa* torna-se então outro exemplo, visto que ao ser induzida em protocolos como a iTBS, este padrão de alteração na atividade cerebral mostrou uma relação positiva para com a eficácia antidepressiva da iTBS, demonstrando, ainda, potencial para funcionar como biomarcador preditivo do grau de recuperação e extensão da melhoria clínica (23).

Em suma, a EMTr, ao conseguir modular os ritmos cerebrais, nomeadamente *alfa* e *teta*, demonstra potencial promissor no tratamento da depressão, sendo que, através dos possíveis biomarcadores previamente descritos (arrastamento de fase *alfa* e a modulação de amplitude *teta-alfa*), facilita a criação de abordagens cada vez mais personalizadas e eficazes (22,23).

5. Intervenções de Neuromodulação no Tratamento da Depressão

5.1. Terapias Somáticas Convencionais

5.1.1. ECT

A ECT é uma técnica de neuromodulação convulsiva, já bem estabelecida, que visa o tratamento de doentes que sofrem de DRT. A EMTr, por sua vez, é também uma terapia física de neuromodulação, mas que, ao permitir uma abordagem não invasiva e não convulsiva ao tratamento da DRT, tem vindo a ganhar espaço naquilo que é o tratamento padrão da DRT. Enquanto a ECT consiste na aplicação de uma corrente elétrica difusa no cérebro, através da colocação de elétrodos bilateralmente no couro cabeludo, na zona temporal ou frontal, com o intuito de provocar uma convulsão generalizada em doentes previamente anestesiados, a EMTr baseia-se na geração de campos eletromagnéticos aplicados sobre a superfície do crânio para induzir uma corrente elétrica focal no tecido cerebral, sem necessidade de anestesia ou indução de convulsões (10).

Embora a ECT seja considerada o *Gold Standard* para o tratamento da DRT, com taxas de resposta que rondam os 57%, recentemente tem-se questionado se a eficácia da EMTr não será semelhante, permitindo assim aos doentes uma nova opção terapêutica, igualmente eficaz, mas significativamente menos invasiva (10). Embora algumas comparações diretas entre ECT e EMTr indiquem que a ECT tem maior eficácia geral na redução de sintomas depressivos graves, como por exemplo uma revisão sistemática que revelou que, enquanto sete de nove estudos sobre ECT confirmaram eficácia superior ao placebo ou farmacoterapia, apenas três de seis estudos de EMTr alcançaram resultados semelhantes (24), recentemente, uma meta-análise não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre as taxas de resposta da ECT bilateral, ECT unilateral de alta dose e HF-rTMS (10).

Quando comparadas, estas duas terapias físicas exibem eficácias semelhantes, pelo que se torna fulcral a inclusão de critérios como a tolerabilidade do tratamento, a durabilidade dos efeitos terapêuticos e o quão invasivas são estas duas técnicas. Ao pesar todos estes critérios, torna-se evidente a superioridade da EMTr em muitos deles, particularmente nos acima descritos (10). Contudo, importa também esclarecer que a

EMTr se trata de uma técnica cujos protocolos são heterogêneos, isto é, nem todos os seus protocolos têm a mesma eficácia.

Quando falamos de terapias físicas de neuromodulação importa esclarecer que, tal como outras terapêuticas, estas também possuem efeitos adversos, dentro dos quais é possível destacar os efeitos a nível cognitivo. A ECT, por exemplo, embora muito eficaz enquanto tratamento para a DRT, por vezes pode-se associar a efeitos secundários cognitivos, sendo que alguns estudos indicam a possibilidade da ECT levar a dificuldades de memória de curto prazo, que geralmente ocorrem pouco depois do início do tratamento, e a um declínio na linguagem (5,25).

Por sua vez, a EMTr tem sido associada não só a um menor número de efeitos cognitivos adversos, mas também a efeitos cognitivos positivos, embora exista alguma carência de estudos que abordem diretamente esta temática, particularmente a nível de efeitos cognitivos a longo prazo, sendo que alguns estudos referem até que a EMTr pode apresentar um efeito cognitivo terapêutico de curta duração (5,25). Um estudo em particular, comparou diretamente a ECT modificada (MECT) com HF-rTMS associada a tratamento farmacológico com escitalopram em doentes com DRT, tendo os resultados demonstrado que, embora ambos os tratamentos tenham reduzido a sintomatologia e melhorado significativamente a qualidade de vida, a MECT foi associada a um declínio na linguagem, enquanto a HF-rTMS melhorou significativamente a função cognitiva em todos os domínios do *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (25).

Sumariamente, podemos concluir que a escolha entre ECT e EMTr deverá ter em conta as necessidades individuais de cada doente, assim como os seus possíveis efeitos adversos e que, embora a ECT seja a terapia física dita *gold standard* para DRT, a EMTr tem vindo a fazer progressos significativos naquilo que é a maneira como se aborda o tratamento da DRT não só pela eficácia que tem demonstrado, mas também devido à sua melhor tolerabilidade por parte dos doentes (25).

5.1.2 ENV

A ENV é outra opção neuromoduladora para o tratamento da DRT que, através da implantação cirúrgica de um dispositivo ao nível do pescoço, permite o envio de impulsos elétricos ao nervo vago, influenciando assim múltiplas regiões cerebrais e diversas funções corporais, incluindo o humor (18,25). Apesar de ser uma alternativa terapêutica cujas evidências são mistas, em alguns estudos, a ENV, tem demonstrado resultados promissores, principalmente no que toca ao tratamento da DRT, sendo que as suas taxas

de remissão a longo prazo, que se definem por uma redução de 50% ou mais na sintomatologia depressiva, variam entre 42% e 53.1% após dois anos de tratamento com ENV (18).

O mecanismo exato através do qual a ENV exerce o seu efeito antidepressivo ainda não está totalmente esclarecido, contudo pensa-se que a estimulação do nervo vago desencadeie uma cascata de eventos neurobiológicos, que incluem alterações na atividade de neurotransmissores como a serotonina e a noradrenalina, assim como a modulação de fatores neurotróficos, tal como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (18). Outro aspeto interessante desta terapêutica é a aparente redução da neuroinflamação, processo muitas vezes associado à DM e que a ENV combate, tanto periféricamente, através de alterações dos níveis de citocinas, como centralmente, através da redução da ativação microglial. Contudo importa também referir que, ao contrário da EMTr, este é um procedimento invasivo e que, como tal, está associado a vários riscos e efeitos adversos, pelo que a sua utilização deve ter por base uma avaliação individualizada dos riscos e benefícios da mesma (18,26).

Em suma, embora a ENV tenha sido aprovada pela FDA para o tratamento da DRT em 2005, muito se deve à gravidade da doença e escassez de opções terapêuticas neste grupo de doentes, pelo que a sua eficácia em doentes com DM está ainda em estudo, visto evidências atuais sugerirem a necessidade de mais estudos, de forma a determinar a eficácia e segurança desta terapêutica em doentes deprimidos (18).

5.2 ETCC

5.2.1 Mecanismos Neurofisiológicos da ETCC

À semelhança da EMTr, a ETCC é uma técnica de neuromodulação não invasiva que, através da aplicação de correntes elétricas de baixa intensidade ao couro cabeludo, consegue modular a atividade neuronal. Embora esta não gere potenciais de ação ao estimular os neurónios, a ETCC modula a excitabilidade neuronal através da despolarização e hiperpolarização subliminar tónica (15).

A sua aplicação no CPFDL esquerdo é a abordagem terapêutica mais comum no que toca à DM, tendo esta demonstrado potencial no tratamento da sintomatologia depressiva, possivelmente através da sua capacidade de restaurar a integridade das redes frontais e normalizar a conectividade entre regiões pré-frontais e outras regiões envolvidas na

regulação afetiva (15). Importa também referir que a ETCC permite um aumento do efeito das intervenções farmacológicas, maximizando os seus efeitos antidepressivos e melhorando a cognição de doentes deprimidos, nomeadamente através da facilitação da fluência verbal, melhoria da memória de trabalho, do controlo inibitório e da aprendizagem motora (15).

A ETCC, embora uma técnica terapêutica não invasiva promissora, carece ainda de pesquisas e estudos que esclareçam totalmente os seus mecanismos de ação e de que forma os podemos otimizar, assim como os seus parâmetros de estimulação (15).

5.2.2 Comparação com EMT

Embora a ETCC, tal como a EMTr, seja uma técnica de neuromodulação não invasiva, importa fazer a sua distinção. A EMTr utiliza pulsos magnéticos para induzir correntes elétricas no cérebro, enquanto a ETCC aplica diretamente correntes elétricas de baixa intensidade, sendo que uma grande diferença entre estas técnicas é a geração de potenciais de ação nos neurónios estimulados, o que apenas acontece na EMTr (15).

Ao compararmos os efeitos adversos de ambas as técnicas, chegamos à conclusão de que ambas são relativamente seguras, não necessitando de anestesia ou sedação durante o procedimento. A ETCC, por sua vez, não teve efeitos adversos graves documentados em mais de dezoito mil sessões de estimulação, sendo que os efeitos secundários mais comuns foram ligeiros: dor de cabeça, fadiga e parestesias no local de estimulação. Adicionalmente, a incidência destes efeitos adversos não se parece relacionar com o aumento da estimulação (15).

6. EMTr na Depressão

6.1 Parâmetros Técnicos da EMTr

6.1.1 Frequências e Localização

Primeiramente, importa distinguir EMT de EMTr. EMT refere-se à aplicação de um único pulso magnético ou pulsos em pares, sendo frequentemente utilizada em estudos neurofisiológicos, de forma a avaliar a excitabilidade cortical e a conectividade cerebral. Quando nos referimos à aplicação sequencial de impulsos magnéticos, denominamos EMTr (11,16). Esta trata-se de um subtipo de EMT que, através da utilização de impulsos sequenciais, permite modular a atividade cerebral, de forma a tratar condições neurológicas e psiquiátricas, como a DRT (11,16). Aos dias de hoje, o protocolo de EMTr aprovado pela FDA para o tratamento da depressão é dirigido ao CPFDL, área que, ao se ter demonstrado hipoativa na DM, ganhou crescente importância no seu tratamento (19).

Estudos demonstraram a importância que a localização do CPFDL tem nas respostas à EMTr no tratamento da depressão, sendo que quando esta não era precisa, a resposta terapêutica diminuiu (27). Com base nisto, investigaram-se diferentes abordagens de localização do CPFDL, sendo estas divididas em medições com base no couro cabeludo e medições baseadas na imagiologia (3).

O método de cinco centímetros é um exemplo de um tipo de medição que, tendo por base o couro cabeludo, permite localizar o alvo como estando localizado cinco centímetros à frente da área onde o estímulo melhor permite resposta motora do músculo abductor curto do polegar contralateral.

Outro exemplo de um método que tem por base o couro cabeludo é o método *Beam F3*, que se refere à localização do CPFDL ao combinar o sistema internacional 10-20 com a posição F3 do eletroencefalograma. Por sua vez, a grande desvantagem destas duas metodologias é a desconsideração da estrutura individual do doente, algo que a neuroimagiologia permite adaptar individualmente, evitando não só uma eficácia insatisfatória, mas também a possibilidade de desconforto físico causado pela estimulação indevida de outras regiões cerebrais (3).

A neuroimagiologia por sua vez consiste na reconstrução cerebral do paciente com base na informação fornecida pela ressonância magnética e, em seguida, à utilização de

tecnologia de neuronavegação, de forma a conseguir precisar a área alvo. Este método, embora muito mais preciso, também acarreta algumas desvantagens, entre as quais o custo associado e a difícil realização da ressonância magnética a que os doentes têm que ser submetidos previamente, visto que não só esta é de difícil cooperação, mas é também incomportável para doentes com contraindicações para este tipo de exame (3).

Quando falamos de EMTr, importa referir que esta pode ter diferentes abordagens, particularmente no que toca a frequências utilizadas. Sabemos que a HF-rTMS (superior a 5 Hz) permite um efeito excitatório no córtex cerebral, enquanto a LF-rTMS (inferior a 1 Hz) permite um efeito inibitório, o que se torna particularmente relevante se tivermos em consideração que estudos demonstram a hipoativação do CPFDL esquerdo e hiperativação do CPFDL direito em doentes deprimidos (19). Atualmente, o protocolo mais comum para tratamento da depressão envolve a EMTr com uma frequência de 10 Hz, dirigida ao DLPFC esquerdo, contudo estudos também validam a EMTr de baixa frequência dirigida ao DLPFC direito, assim como a estimulação bilateral sequencial que se destina a ambos os lados do CPF (4,5).

6.1.2 Protocolos de Tratamento

A HF-TMS dirigida ao CPFDL esquerdo é considerada um protocolo padrão para tratamento da DRT, contudo a sua eficácia por vezes não é ideal quando comparada ao tempo e custo despendido, pelo que se tornou pertinente a procura por diferentes métodos e protocolos de EMT que permitissem taxas de resposta e remissão mais otimizadas (28–30). A LF-rTMS dirigida ao CPFDL direito ou os protocolos de *Accelerated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (arTMS), que envolvem várias sessões diárias, assim como a TBS, são exemplos de protocolos modificados de EMTr (4,10,29).

Quando falamos de EMTr, importa referir que esta envolve a estimulação do CPFDL esquerdo com uma frequência de 10 Hz, uma vez por dia, cinco vezes por semana, com a duração total de tratamento a rondar as quatro a seis semanas, de forma a combater a sintomatologia depressiva (4,28). A resposta antidepressiva da EMTr associa-se a diversos fatores, tais como um aumento do BDNF ou alterações na libertação de neurotransmissores (4). Alguns estudos concluíram também, com base na neuroimagem, que existe uma conectividade inibitória indireta do CPFDL esquerdo ao córtex cingulado anterior subgenual (CCAsg), que está envolvido no processamento emocional anormal, tristeza, gravidade da depressão e resposta a várias terapias antidepressivas (4). Embora considerada uma terapêutica tradicional, a EMTr está longe

de ser ideal para todos os doentes, visto que os seus efeitos antidepressivos não são evidentes em doentes com elevada resistência a tratamentos antidepressivos anteriores. Assim sendo, atendendo a que o protocolo de EMTr convencional, aprovado pela FDA, envolve uma carga diária de transporte e incómodo a tempo inteiro para os doentes, a sua viabilidade clínica é prejudicada (1,29).

Geralmente, a melhoria sintomática é observada na segunda a quarta semana de tratamento, podendo até ser mais tardia, pelo que este é um fator que deverá influenciar a abordagem terapêutica num doente sujeito a um grande sofrimento e comprometimento funcional aquando do início do tratamento (4). Com base nesta premissa, desenvolveu-se uma forma inovadora de estimulação cerebral não invasiva, a arTMS, que permite aumentar a eficácia, reduzindo simultaneamente os períodos de tratamento, tornando-se numa escolha terapêutica apetecível num doente agudo (4,29). A arTMS envolve múltiplas sessões diárias durante dias consecutivos e baseia-se no pressuposto de que esta abordagem acelerada, num período temporal mais condensado é capaz de produzir uma eficácia sustentada. Não obstante, as evidências que suportam a sua superioridade em relação a protocolos padrão são ainda inconclusivas (4). Embora existam poucos estudos que comparem diretamente a EMTr padrão com a arTMS, um estudo recente verificou uma melhoria global da sintomatologia em ambos os grupos, sendo que a resposta do grupo arTMS foi significativamente mais rápida, atingindo uma redução significativa nas pontuações da *Hamilton Depression Scale* (HAM-D) na semana seguinte ao início do tratamento, assim como pareceu ser mais eficaz no acompanhamento dos doentes aos três meses, reduzindo significativamente as pontuações da Escala de Avaliação da Depressão de *Montgomery-Asberg* (MADRS) (4).

A TBS, por sua vez, quando comparada à EMTr, seja esta de alta ou baixa frequência, acaba por ter um efeito maior e mais rápido na plasticidade sináptica, visto ter por base a imitação do padrão endógeno teta do hipocampo (10). Podemos subdividir a TBS em duas grandes componentes: a cTBS e a iTBS, que se caracterizam por efeitos inibitórios e excitatórios, respetivamente (1,10,16). No que toca à iTBS, esta tem a capacidade de produção de 600 impulsos em apenas três minutos de estimulação, sendo que estudos comprovaram que a sua eficácia para tratamento da DRT é comparável ao da HF-rTMS padrão que oferece cerca de 3000 impulsos em 37 minutos (1,23,30), o que, aliado às boas condições de segurança exibidas, culminou na sua aprovação em 2018, pela FDA, para o tratamento adjuvante da DRT (1,16). Ainda sobre a iTBS, é relevante referir que quando aplicado ao CPFDL direito permitiu uma melhoria significativa da sintomatologia depressiva e ansiosa, contudo esta vertente excitatória do CPFDL direito, embora emergente, carece ainda de estudo e exploração (29).

Por sua vez, a cTBS, tipicamente direcionada ao CPFDL direito, tem demonstrado resultados mistos, dado que embora alguns estudos relatem boa eficácia antidepressiva, outros não encontraram diferenças significativas quando comparado com estimulação simulada (12). Um bom exemplo do referido são os achados de um grupo de investigação que, ao compararem a eficácia da cTBS do CPFDL direito, iTBS do CPFDL esquerdo, a sua combinação e estimulação simulada, chegaram à conclusão de que, após duas semanas de tratamento, a resposta antidepressiva foi significativamente melhor nos grupos tratados com iTBS do CPFDL esquerdo ou TBS bilateral. Em oposição, o grupo tratado com cTBS do CPFDL direito teve uma resposta antidepressiva muito semelhante ao grupo de estimulação simulada (12).

Os achados previamente referidos, aliados às taxas de resposta (36.7% vs 33.3%) e remissão (18.5% vs 14.8%) semelhantes, avaliados pela MADRS, permitem concluir que o protocolo iTBS de três minutos parece ser uma proposta terapêutica otimizada para reduzir a sintomatologia depressiva, dada a sua melhor aceitabilidade e menor tempo despendido, quando comparado com a HF-rTMS tradicional (1).

Finalmente, importa referir o protocolo SAINT (*Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy*), que envolve múltiplas sessões de EMTr por dia, ao contrário dos protocolos tradicionais, que normalmente consistem em apenas uma sessão diária. Os doentes recebem dez sessões de tratamento por dia, durante 5 dias consecutivos, totalizando 50 sessões, resultando num tratamento muito mais rápido quando comparado aos protocolos convencionais. Este protocolo, torna-se então um exemplo das técnicas e protocolos previamente referidos, visto ser um protocolo acelerado, que utiliza estimulação iTBS, de forma a obter taxas de remissão significativamente mais altas (90%). Adicionalmente, este protocolo conta com o auxílio da RMNf, conseguindo assim uma adaptação individual do local do CPFDL a ser estimulado em cada doente (15,16,31).

6.2 Evidências Clínicas Atuais

6.2.1 Ensaio Clínicos Randomizados (ECR)

A análise de ECR sobre a EMTr na depressão, particularmente em casos de DRT, revela avanços significativos, com resultados promissores, mas também desafios significativos, devido à variabilidade clínica e metodológica, pelo que importa explorar alguns destes progressos e obstáculos (15).

Eficácia da EMTr na DRT

Recentes estudos têm apontado a EMTr como terapêutica eficaz na redução da gravidade dos sintomas depressivos, tendo-se obtido melhorias significativas, aferidas através das escalas de depressão, como a HDRS (32). No entanto, a magnitude do efeito terapêutico varia consideravelmente entre estudos, o que se pode atribuir a diversos fatores, tais como as características individuais de cada doente, os protocolos de estimulação utilizados ou, até mesmo, a definição de resposta e remissão (32–34).

Apesar dos desafios previamente referidos, a EMTr demonstrou ser eficaz na redução da gravidade dos sintomas depressivos em comparação com a estimulação simulada, sendo que estudos naturalistas indicam que o seu benefício clínico, demonstrado em ambiente de investigação, é transponível às condições clínicas gerais (35,36).

Adicionalmente, a evidência sugere benefícios significativos em doentes com DRT, tornando possível uma boa resposta sintomática, com remissão completa em doentes que respondam bem ao tratamento, assim como um impacto positivo na função cognitiva (2,25,35). A resposta e remissão da DRT à EMTr é, inclusive, comparável ou superior à farmacoterapia, o que se torna particularmente relevante dada a refratariedade destes doentes ao tratamento farmacológico (2).

Outra opção, que se tem vindo a tornar cada vez mais relevante, é a combinação da EMTr com a farmacoterapia, particularmente inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), resultando em melhorias superiores às da monoterapia com antidepressivos (34).

A EMTr tem-se, então, estabelecido como uma opção terapêutica adicional à farmacoterapia, dada a sua proveitosa combinação terapêutica, ou até mesmo em monoterapia para doentes com DRT (2,12,37).

6.2.2 Meta-Análises e Revisões Sistemáticas

As meta-análises que investigam a eficácia da EMTr no tratamento da DRT apresentam largas evidências da sua eficácia, tanto em comparação com antidepressivos, quanto com outras terapias físicas.

Comparação com Antidepressivos

A EMTr demonstrou eficácia antidepressiva comparável à da farmacoterapia, sendo particularmente relevante em casos de DRT, onde a sua utilização pode ser tão ou mais eficaz que os antidepressivos (2). Nesse contexto, a EMTr pode ser aplicada tanto como monoterapia quanto como terapia complementar. Estudos também avaliaram a combinação de EMTr com antidepressivos, indicando que essa abordagem pode ser mais eficaz do que as intervenções isoladas (37,38). Contudo, algumas meta-análises sugerem que não há diferença significativa na eficácia quando a EMTr é combinada com antidepressivos, em comparação com sua aplicação isolada (12). Além disso, a EMTr, mesmo em monoterapia, apresentou efeitos terapêuticos antidepressivos significativos, sendo superior à estimulação simulada e demonstrando a sua capacidade de induzir remissão clínica em doentes com depressão (6).

Comparação com outras Terapias Físicas

Em relação à ECT, as meta-análises desafiam a sua posição enquanto tratamento *Gold Standard*, sugerindo que, embora a ECT possa ser superior em alguns casos, a EMTr oferece vantagens significativas, tais como a menor invasividade, melhor tolerabilidade e eficácia antidepressiva mais duradoura (10). Além disso, alguns protocolos específicos de EMTr demonstraram eficácia semelhante à da ECT. Ademais, a EMTr destaca-se pela sua segurança e praticabilidade em comparação com outras abordagens, como a estimulação do nervo vago e a estimulação cerebral profunda, que são mais invasivas e requerem procedimentos cirúrgicos (25).

Em relação à ETCC, a evidência indica que esta pode potenciar os efeitos de intervenções farmacológicas e oferecer benefícios cognitivos, mas os seus efeitos antidepressivos ainda são menos significativos quando comparados à EMTr (15,39). A combinação de EMTr com ETCC tem vindo a ser estudada, sendo que se observou melhorias significativas em índices de memória e visuoespaciais quando ambas as técnicas foram utilizadas em conjunto (39).

Outras Considerações

Apesar do avanço nas pesquisas, a heterogeneidade entre estudos é um desafio significativo, dificultando a comparação direta de resultados (12,15). Adicionalmente, ainda não existe consenso sobre os protocolos ideais de EMTr, sendo que faltam dados suficientes sobre a manutenção a longo prazo da sua eficácia (12).

A investigação futura deve-se focar no desenvolvimento de biomarcadores preditivos e na individualização dos tratamentos, com o objetivo de otimizar os alvos e parâmetros de estimulação. Protocolos como a EMTr bilateral, TBS e arTMS continuam a ser explorados, de forma a aumentar a eficácia do tratamento (32,34).

Sendo assim, as principais meta-análises reforçam que a EMTr é uma opção segura e eficaz para o tratamento da DRT, com eficácia comparável à dos antidepressivos e vantagens em relação à ECT em termos de tolerabilidade e durabilidade. A evolução das técnicas e protocolos continua a expandir o seu potencial terapêutico, consolidando a EMTr como uma ferramenta indispensável no tratamento da depressão, particularmente em casos de DRT.

6.3 Efeitos Adversos e Segurança

6.3.1 Efeitos Cognitivos e Neuropsiquiátricos

A EMTr é geralmente considerada um procedimento seguro com uma taxa de abandono inferior à dos antidepressivos, mesmo quando aplicado um elevado número de pulsos num curto período de tempo, como nos protocolos acelerados. No entanto há sempre a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos indesejados, os quais, na sua maioria, são de baixa gravidade (28).

Como principal efeito adverso comum, temos a ocorrência de cefaleias, relatadas em cerca de 30% dos doentes, cuja causa poderá estar relacionada com a postura mantida durante o tratamento e exposição ao campo magnético, contudo são geralmente transitórias e de intensidade leve (28,38). Seguem-se as contrações musculares faciais e a dor no local de estimulação, relatadas também por 30% e 20% dos doentes, respetivamente (28,35). Finalmente, relataram-se ainda tonturas e vertigens após o tratamento, com uma ocorrência de 20%. Embora incomodativos, estes efeitos adversos são habitualmente leves e diminuem ao longo do tratamento, podendo ser controlados com recurso a analgésicos de venda livre, como paracetamol ou ibuprofeno (28).

Outros sintomas além dos previamente mencionados podem incluir: fadiga, parestesias, dormência do couro cabeludo e síncope vasovagal predominantemente no início do tratamento. Contudo importa destacar o risco de crises convulsivas que, embora reduzido em pessoas sem historial prévio (0.01%), é uma preocupação séria, pelo que se torna crucial a adesão às recomendações da Federação Internacional de Neurofisiologia

Clínica, assim como a avaliação abrangente da história clínica do doente, com recurso a rastreio de fatores de risco, tais como a história pessoal ou familiar de convulsões ou epilepsia ou a história de eventos neurológicos prévios, e a monitorização clínica contínua das sessões de EMTr, de forma a minimizar o risco (6,9,28,35,36).

6.3.2 Impacto na Função Cognitiva

A EMTr, para além dos benefícios no tratamento das perturbações psiquiátricas previamente falados, tem sido associada, por diversos estudos neuropsicológicos, a melhorias cognitivas, tais como atenção, memória, linguagem ou funções executivas. Contudo, estes benefícios e potenciais efeitos ainda não estão totalmente estabelecidos, uma vez que a resposta cognitiva à EMTr é heterogénea, com alguns doentes a demonstrar melhorias significativas, enquanto outros demonstram poucas ou nenhuma alteraçãoes (40–42).

Embora necessário ter em consideração esta heterogeneidade, causada por fatores como a localização do estímulo, protocolo utilizado ou características individuais dos doentes, estudos verificaram que a EMTr fortalece a ligação entre redes frontoparietais quando aplicada ao CPFDL, melhorando consequentemente a função cognitiva (41,42). Além disso, esta, quando aplicada ao CPFDL esquerdo, também melhora o desempenho global dos doentes no teste de *Stroop* (43).

No que toca à memória, um estudo demonstrou melhorias na memória verbal, três meses após iniciar tratamento, em doentes com DRT que apresentaram disfunção neurocognitiva basal associada a uma resposta humoral positiva ao tratamento. O mesmo estudo sugeriu a hipótese de se dever a uma maior neuroplasticidade nestes doentes, tornando-os mais suscetíveis às alterações induzidas pela EMTr nas vias neurais afetivas e cognitivas. Outros estudos referiram que a estimulação de alta frequência do CPFDL esquerdo está associada a ganhos na função executiva, principalmente na memória operacional, contudo os testes cognitivos foram realizados poucos dias após o fim do tratamento, pelo que não se sabe como evoluíram estas alterações, sendo que há uma grande possibilidade de serem apenas um efeito transitório (40).

Embora haja necessidade de se compreender melhor os mecanismos neurais da melhoria cognitiva, estas descobertas podem ter importantes implicações no tratamento de sintomas cognitivos (40).

7. Perspetivas Futuras e Limitações da EMTr

7.1 Terapias Combinadas

7.1.1 EMTr e Psicoterapia

A necessidade de aumentar a eficácia do tratamento da DRT levou também à exploração da conjugação entre a EMTr e intervenções psicoterapêuticas, das quais importa destacar a Terapia Cognitivo-Comportamental, obtendo-se resultados promissores, ainda que com algumas limitações (12,44). A premissa de base destes estudos assenta sobre a potencialização dos efeitos antidepressivos através desta combinação terapêutica, sendo que esta provou ser mais eficaz do que a aplicação de EMTr isoladamente (12,45).

Contudo, é importante referir que alguns estudos não foram capazes de demonstrar um efeito superior desta combinação, em detrimento da psicoterapia isolada, o que também poderá ser justificado pela influência da variabilidade nos protocolos de tratamento, nas populações estudadas e na intensidade de estímulos (12,44).

Embora promissora, esta combinação carece ainda de algum estudo, de forma a que se possa compreender melhor os seus mecanismos de ação e se, de facto, existe um benefício cumulativo nesta combinação (12,44).

7.1.2 EMTr e Farmacoterapia

Outra possível abordagem terapêutica à DRT é a utilização da EMTr adjuvante à farmacoterapia, particularmente ISRS. Esta combinação tem vindo a resultar em significativas reduções dos *scores* de depressão, concomitantemente aumentando as taxas de resposta e remissão, quando comparada à utilização da monoterapia com ISRS (46).

Para melhor esclarecimento do método de funcionamento desta técnica, importa referir que os ISRS aumentam a disponibilidade de serotonina na fenda sináptica, influenciando a neurotransmissão e tendo também efeito na neuroplasticidade (46), ao passo que a EMTr, como já previamente referido, modula a atividade neuronal através da aplicação de pulsos magnéticos, que podem excitar ou inibir regiões específicas do cérebro, como o CPFDL, induzindo ainda, alterações na plasticidade sináptica e na excitabilidade cortical (39,46). Sendo assim, a eficácia superior desta sinergia parece estar relacionada

com um aumento da neuroplasticidade, através da ação dos ISRS, associado a um aumento da excitabilidade cortical induzida pela EMTr (39,46).

Estes resultados são apoiados por diversas meta análises, que ao analisar variados ensaios clínicos, concluíram que mesmo em doses reduzidas, os ISRS, podem ser eficazes quando combinados com a EMTr, tornando-se particularmente relevante na abordagem à DRT (17,46). Contudo, nem todas as terapêuticas farmacológicas indicadas na depressão beneficiam da associação à EMTr, destacando-se os inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSN), que não demonstraram benefícios adicionais quando combinados com a EMTr (46).

Finalmente, importa apelar à exploração de outras combinações terapêuticas, de forma a poder, cada vez mais, individualizar e otimizar os tratamentos aplicados, assim como aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos neurobiológicos subjacentes a estes efeitos sinérgicos (46).

7.2 Inovações Tecnológicas

7.2.1 EMTr Personalizada

A EMTr nos últimos anos tem evoluído significativamente naquilo que é o tratamento da DRT, contudo carece ainda de uma otimização da resposta individual, pelo que se tem vindo a estudar a utilização de métodos de neuroimagem e inteligência artificial (IA), de forma a aumentar a taxa de resposta terapêutica (16).

A localização do alvo, a EEG ou a conectividade funcional são exemplos sugestivos daquilo que são as técnicas de personalização baseadas em neuroimagem, pelo que importa explorar, individualmente, cada uma destas (16).

Métodos baseados em Neuroimagem

- **Conectividade Funcional**

Esta técnica tem por base a premissa de que a eficácia da EMTr pode ser melhorada ao direcionar áreas do CPFDL, com base na sua conectividade funcional com outras regiões do cérebro, como o Córtex Cingulado Subgenual (CCS). Isto explica-se pelo facto de o CPFDL ter forte conectividade negativa para com o CCS, que geralmente está hiperativo na depressão, pelo que a estimulação do CPFDL poderá permitir a inibição eficaz de alguma atividade do CCS, o que poderá levar a uma otimização da resposta terapêutica

(42). Alguns estudos têm utilizado a RMNf, de forma a identificar alvos de estimulação personalizados, com base na conectividade funcional individual (15).

- **Eletroencefalografia**

A sincronização dos pulsos da EMTr com o ritmo do EEG individual, de forma a aumentar a eficácia terapêutica também tem demonstrado resultados promissores, na medida em que o EEG pode ser utilizado para medir o estado de excitabilidade cerebral em tempo real, tornando possível a sincronização da EMTr com a atividade neuronal, direcionando os impulsos para momentos de maior receptividade cerebral (12,31). Outros estudos, por sua vez, também têm examinado as mudanças na conectividade no EEG após o tratamento com EMTr, o que poderá fornecer uma melhor compreensão dos efeitos do tratamento (22).

- **Localização do alvo**

Ao abordar a localização do alvo de estimulação no CPFDL, importa referir que esta é muito variável, contudo é possível reduzir estas diferenças se recorremos a sistemas de navegação baseados em RMNf, permitindo assim uma diminuição da variabilidade de estimulação (47). Estas diferenças funcionais e anatómicas levaram a que alguns estudos se focassem em modelos que permitem ter em consideração esta heterogeneidade funcional e anatómica do CPFDL, contudo outros estudos demonstraram que a localização com base no couro cabeludo é comparável e a diferença de eficácia clínica entre ambos os métodos não é tão significativa quanto era expectável (47).

IA

Esta pode, por sua vez, vir também a ter um papel fundamental na evolução da EMTr enquanto tratamento eficaz da DRT, isto porque através da IA poderá ser possível a aprendizagem automática, de forma a analisar grandes conjuntos de dados, não só clínicos, mas também de neuroimagem, estabelecendo-se assim padrões preditivos de resposta à EMTr. O uso destes modelos de aprendizagem automática poderão ainda personalizar ainda mais o tratamento, na medida em que podem também ser importantes na seleção dos doentes que mais beneficiarão de EMTr (48,49). A otimização dos parâmetros de estimulação ou até mesmo a criação de atlas cerebrais personalizados para cada doente são ainda outras possibilidades às quais a IA nos abre as portas (49).

7.2.2 Protocolos de Manutenção e Novos Alvos

A investigação da EMTr no tratamento da DRT tem vindo a suscitar novas áreas de interesse e possível exploração futura, entre as quais, a existência de possíveis novos alvos anatómicos, como o córtex orbitofrontal (COF) e a ínsula, assim como outros tipos de protocolos, como os de manutenção a longo prazo (19,50).

Novos Alvos Anatômicos

- **Ínsula**

Esta região cerebral está envolvida no processamento de emoções, dor e interocepção, sendo que frequentemente se observa uma disrupção do circuito recíproco entre esta e o CPFDL em doentes deprimidos, tornando então a ínsula um alvo apetecível da neuromodulação. Estudos têm, então, sugerido a estimulação combinada do CPFDL e da ínsula, particularmente da sua parte anterior direita, uma vez que o equilíbrio entre estas áreas pode ser preditivo de melhoria sintomática (50).

Além disto, a estimulação direta da ínsula demonstrou potencial para melhorar a comunicação entre hemisférios cerebrais, reforçando a coordenação entre diferentes regiões do cérebro, assim como corrigindo padrões de conectividade que contribuam para a sintomatologia depressiva, aumentando a eficácia do tratamento (27,51).

- **COF**

O COF, particularmente o COF lateral, está envolvido no processamento de recompensas e não recompensas, relacionando-se também com a ruminação de eventos e memórias tristes em doentes depressivos, pelo que também se tornou um alvo promissor para a EMTr no tratamento da DRT (14,19).

A estimulação de baixa frequência do COF tem demonstrado resultados positivos no alívio dos sintomas da POC, sendo que estudos sugerem uma potencial eficácia na depressão, assim como a conexão anatómica do COF com o CCS também sugere um possível impacto no CCS, particularmente no que toca a estímulos desagradáveis e de não recompensa. Ainda assim, a estimulação do COF pode ser desconfortável, pelo que se reitera a importância da utilização de estratégias de

adaptação da intensidade de estimulação e o uso de cTBS como forma de minimizar o desconforto (14).

Protocolos de Manutenção a Longo Prazo

Finalmente, importa referir a importância da evolução do estudo dos protocolos de manutenção a longo prazo da EMTr como forma de prevenir recaídas após um tratamento inicial bem sucedido, contudo não existe ainda um protocolo estabelecido para a EMTr de manutenção, sendo que as abordagens variam no que diz respeito à frequência das sessões e duração do tratamento (32).

- **Reintrodução da EMTr**

Esta abordagem envolve a reintrodução da EMTr quando os sintomas se agravam, o que pode reduzir o número de visitas ao hospital, mas requer mais sessões de tratamento durante a recorrência ou recaída (52).

- **EMTr Agrupada**

Consiste na administração de EMTr várias vezes ao dia durante vários dias consecutivos num mês, o que permite a redução das visitas ao hospital. Em contrapartida, aumenta o tempo de tratamento devido às múltiplas sessões diárias (52).

- **EMTr Semanal ou Bi-Semanal**

Este protocolo, ao aumentar a frequência das visitas hospitalares, mantém o número total de impulsos por dia do tratamento agudo, podendo aumentar a segurança e a tolerabilidade (52).

- **Terapias de manutenção personalizadas**

A investigação aponta para a necessidade de terapias de manutenção individualizadas, com a frequência e o momento ideais de tratamento ajustados às necessidades de cada paciente (12,53).

- **Duração**

Uma revisão sistemática sobre protocolos de manutenção da EMTr para depressão major sugere que os benefícios da EMTr podem ser mantidos por um

período de três a doze meses com uma frequência de sessões semanal ou quinzenal (53).

8. Conclusão

8.1 Integração da Evidência

A EMTr emergiu, nos últimos anos, como uma técnica de neuromodulação não invasiva amplamente estudada para o tratamento da DM, particularmente da DRT. Através da utilização de campos magnéticos, de forma a induzir correntes elétricas em áreas específicas do cérebro, a EMTr permite modular a atividade neuronal, promovendo a melhoria da sintomatologia depressiva, mantendo ainda um ótimo nível de segurança e eficácia, suportados pela evidência clínica (16,54). Contudo, importa referir que a magnitude e consistência dos resultados é variável, estando dependente de diversos fatores, que podem variar entre estudos e contextos clínicos (15,33).

Entre os principais alvos da EMTr, a evidência destaca o CPFDL esquerdo, sendo este o mais amplamente utilizado, muito devido à sua importância na regulação emocional e cognitiva, assim como as melhorias na sua excitabilidade, evidenciadas em diversos protocolos acima descritos (15). Ainda assim, novas abordagens protocolares e diferentes áreas a estimular, tais como o COF, continuam sob investigação atenta, podendo vir a ter um papel cada vez mais ativo naquilo que é a gestão da DRT (14).

No que toca à evolução da técnica, a evidência destaca variantes emergentes, como a iTBS, que oferece uma eficácia comparável, enquanto torna o protocolo mais curto e acessível aos doentes (12,23). Esta marcada evolução é, também, um espelho da crescente compreensão dos mecanismos de ação da EMTr (15,17).

Finalmente, destaca-se a integração da EMTr com outras abordagens, como antidepressivos ou psicoterapia, assim como a crescente utilização de métodos associados a técnicas, como a RMNf ou EEG, cada vez mais individualizados, que representam um passo promissor em direção à otimização de resultados terapêuticos em diferentes perfis de doentes (15,34).

Em síntese, a EMTr, apesar dos desafios significativos que permanecem, consolidou-se como uma ferramenta inovadora e eficaz no arsenal terapêutico para a DM, particularmente em casos de DRT, podendo vir, num futuro próximo a redefinir o tratamento da depressão (14,15,33).

8.2 Recomendações Clínicas e de Investigação

A investigação da EMTr, enquanto tratamento para a DRT, como referido acima, tem tido uma evolução significativa ao longo dos últimos anos, demonstrando ser uma intervenção promissora e eficaz. Contudo, enfrenta desafios que carecem de investigação adicional, assim como de avanços no desenvolvimento de protocolos clínicos (14,15,33).

Uma direção importante para a pesquisa futura é a individualização dos protocolos de manutenção, que pode ser alcançada através do estudo da resposta inicial dos pacientes, com recurso a biomarcadores, como o glutamato, permitindo prever a eficácia desta abordagem (16,32). Adicionalmente, a exploração de novos alvos terapêuticos, como o COF e a ínsula, deverá ser, também, uma prioridade, de forma a tornar a EMTr ainda mais precisa e adaptada às necessidades individuais dos pacientes (33,48).

Além disto, exige-se às futuras investigações uma maior padronização e homogeneidade entre estudos, de forma a facilitar a comparação direta, dificultada pela variabilidade metodológica presente nos ensaios clínicos (15,32,34). Assim sendo, poderão ser usadas técnicas de neuroimagem ou de IA, com o intuito de otimizar a seleção dos alvos de estimulação, parâmetros de tratamento e identificação de doentes mais propensos a beneficiar desta abordagem (16,48).

Em síntese, embora eficaz e em constante evolução, a EMTr, enquanto abordagem terapêutica da DRT, necessita de uma melhor compreensão e exploração dos seus mecanismos de ação, de forma a personalizar cada vez mais a sua utilização, o que poderá ser facilitado por uma melhor padronização de metodologias, assegurando assim uma melhor comparação entre estudos e evidências (16,33,48).

9. Referências

1. Lan XJ, Yang XH, Qin ZJ, Cai DB, Liu QM, Mai JX, et al. Efficacy and safety of intermittent theta burst stimulation versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with treatment-resistant depression: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2023;14:1244289. doi:10.3389/fpsy.2023.1244289.
2. Vida RG, Sághy E, Bella R, Kovács S, Erdősi D, Józwiak-Hagymásy J, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) adjunctive therapy for major depressive disorder (MDD) after two antidepressant treatment failures: meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):545. doi:10.1186/s12888-023-05033-y.
3. Yuan S, Luo X, Zhang B. Individualized repetitive transcranial magnetic stimulation for depression based on magnetic resonance imaging. *Alpha Psychiatry*. 2023;24(6):273–5. doi:10.5152/alphapsychiatry.2023.231412.
4. Prodi T, Pezzullo G, La Monica K, Priori A, Vismara M, Dell’Osso B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression in a real-world setting: findings from a cohort study. *Brain Sci*. 2024;14(9). doi:10.3390/brainsci14090949.
5. Liu C, Zhao N, Dong Y. Editorial: Basic and clinical research on neurostimulation techniques in major depressive disorder. *Front Psychiatry*. 2023;14:1287617. doi:10.3389/fpsy.2023.1287617.
6. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul*. 2016;9:336–46.
7. Idlett-Ali SL, Salazar CA, Bell MS, Short EB, Rowland NC. Neuromodulation for treatment-resistant depression: functional network targets contributing to antidepressive outcomes. *Front Hum Neurosci*. 2023;17:1125074. doi:10.3389/fnhum.2023.1125074.
8. Braga RJ, Petrides G. Somatic therapies for treatment-resistant psychiatric disorders. 2007;77–84.
9. Hassanzadeh E, Moradi G, Arasteh M, Moradi Y. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on the Hamilton Depression Rating Scale-17 criterion in patients with major depressive disorder without psychotic features: a systematic review and meta-analysis of intervention. *BMC Psychol*.

- 2024;12(1):480. doi:10.1186/s40359-024-01981-6.
10. Cano M, Lee E, Polanco C, Barbour T, Ellard KK, Andreou B, et al. Brain volumetric correlates of electroconvulsive therapy versus transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* 2023;333:140–6. doi:10.1016/j.jad.2023.03.093.
 11. Chail A, Bhat PS, Singh H, Saini RK. Comparative efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to left dorsolateral prefrontal cortex as an augmentation strategy versus pharmacological augmentation in non-psychotic, unipolar, treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. *Ind Psychiatry J.* 2022;32(1):93–9. doi:10.4103/ipj.ipj_16_22.
 12. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clin Neurophysiol.* 2020;131:474–528.
 13. Marquez-Franco R, Carrillo-Ruiz JD, Velasco AL, Velasco F. Deep brain stimulation neuromodulation for the treatment of mood disorders: obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression. *Front Psychiatry.* 2022;12. doi:10.3389/fpsyt.2021.764776.
 14. Cui H, Ding H, Hu L, Zhao Y, Shu Y, Voon V. A novel dual-site OFC-dlPFC accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for depression: a pilot randomized controlled study. *Psychol Med.* 2024. doi:10.1017/S0033291724002289.
 15. Boscutti A, Murphy N, Cho R, Selvaraj S. Noninvasive brain stimulation techniques for treatment-resistant depression: transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *Psychiatr Clin North Am.* 2023;46(2):307–29. doi:10.1016/j.psc.2023.02.005.
 16. Gogulski J, Ross JM, Talbot A, Cline CC, Donati FL, Munot S, et al. Personalized repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2023;8(4):351–60. doi:10.1016/j.bpsc.2022.10.006.
 17. Gonsalves MA, White TL, Barredo J, Fukuda AM, Joyce HE, Harris AD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-associated changes in neocortical metabolites in major depression: a systematic review. *NeuroImage Clin.* 2022;35. doi:10.1016/j.nicl.2022.103049.
 18. Guo B, Zhang M, Hao W, Wang Y, Zhang T, Liu C. Neuroinflammation mechanisms of neuromodulation therapies for anxiety and depression. *Transl*

- Psychiatry. 2023;13(1). doi:10.1038/s41398-022-02297-y.
19. Liu J, Shu Y, Wu G, Hu L, Cui H. A neuroimaging study of brain activity alterations in treatment-resistant depression after a dual target accelerated transcranial magnetic stimulation. *Front Psychiatry*. 2024;14:1321660. doi:10.3389/fpsyt.2023.1321660.
 20. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(12):2584–96.
 21. Pridmore S, Turnier-Shea Y, Rybak M, Naguy A. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depressive disorder—modus operandi! *Psychopharmacol Bull*. 2023;53(3):55–60.
 22. George MS, Huffman S, Doose J, Sun X, Dancy M, Faller J, et al. EEG synchronized left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment-resistant depression is feasible and produces an entrainment-dependent clinical response: a randomized controlled double-blind clinical trial. *Brain Stimul*. 2023;16(6):1753–63. doi:10.1016/j.brs.2023.11.010.
 23. Tsai YC, Li CT, Liang WK, Muggleton NG, Tsai CC, Huang NE, et al. Critical role of rhythms in prefrontal transcranial magnetic stimulation for depression: a randomized sham-controlled study. *Hum Brain Mapp*. 2022;43(5):1535–47. doi:10.1002/hbm.25740.
 24. Chigareva O, Smirnova D, Astafeva D, Gradinar A, Izmailova O, Sheyfer M, et al. Comparing the anti-depressive effect of electroconvulsive therapy (ECT) versus transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of patients with depression. *Psychiatr Danub*. 2023;35(Suppl 2):48–55.
 25. Yin BW, Yang L. Comparative efficacy of augmenting escitalopram with modified electroconvulsive therapy or high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on depressive symptoms, quality of life, and cognitive function in treatment-resistant depression. *Tohoku J Exp Med*. 2023;262(3):191–9. doi:10.1620/tjem.2023.J103.
 26. Agius M, Agius M. Electrical and magnetic stimulation of the brain; are these methods used appropriately in treating depression? Part 1. Where should transcranial magnetic stimulation be placed in an algorithm for the treatment of resistant depression? *Psychiatr Danub*. 2023;35(Suppl 2):26–35.
 27. Shi R, Wang Z, Yang D, Hu Y, Zhang Z, Lan D, et al. Short-term and long-term efficacy of accelerated transcranial magnetic stimulation for depression: a

- systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):109. doi:10.1186/s12888-024-05545-1.
28. Goodman MS, Vila-Rodriguez F, Barwick M, Burke MJ, Downar J, Hunter J, et al. A randomized sham-controlled trial of high-dosage accelerated intermittent theta burst rTMS in major depression: study protocol. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1). doi:10.1186/s12888-023-05470-9.
 29. Segal SK, Weber CL, Kaplan AM, Wongngamnit N, Avallone AG, Churi KU, et al. A novel sequential bilateral neurostimulation approach for treatment-resistant depression involving high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex and intermittent theta burst stimulation. *Brain Stimul*. 2023;16(6):1719–21. doi:10.1016/j.brs.2023.11.007.
 30. Bulteau S, Laurin A, Pere M, Fayet G, Thomas-Ollivier V, Deschamps T, et al. Intermittent theta burst stimulation (iTBS) versus 10 Hz high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to alleviate treatment-resistant unipolar depression: a randomized controlled trial (THETA-DEP). *Brain Stimul*. 2022;15(3):870–80. doi:10.1016/j.brs.2022.05.011.
 31. Chen L, Klooster DCW, Tik M, Thomas EHX, Downar J, Fitzgerald PB, et al. Accelerated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Treat Major Depression: The Past, Present and Future. *Harv Rev Psychiatry*. 2024;31:142–61. doi:10.1097/HRP.000000000000364.
 32. Adu MK, Shalaby R, Chue P, Agyapong VIO. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Resistant Depression: A Scoping Review. *Behav Sci (Basel)*. 2022;12(6). doi:10.3390/bs12060195.
 33. Brini S, Brudasca NI, Hodkinson A, Kaluzinska K, Wach A, Storman D, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation for treating major depressive disorder: An umbrella review and re-analysis of published meta-analyses of randomised controlled trials. *Clin Psychol Rev*. 2023;100. doi:10.1016/j.cpr.2022.102236.
 34. Zaidi A, Shami R, Sewell IJ, Cao X, Giacobbe P, Rabin JS, et al. Antidepressant class and concurrent rTMS outcomes in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2024;75:102760. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102760.
 35. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5):477–89.

doi:10.4088/JCP.13ro8668.

36. Carpenter LL, Janicak PG, Aaronson ST, Boyadjis T, Brock DG, Cook IA, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: A multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depress Anxiety*. 2012;29(7):587–96. doi:10.1002/da.21996.
37. Liu Z, Yu S, Hu Y, Wang D, Wang S, Tang Z, et al. Efficacy and safety of repeated transcranial magnetic stimulation combined with escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2024;14:1275839. doi:10.3389/fpsy.2023.1275839.
38. Akpınar K, Oğuzhanoglu NK, Uğurlu TT. Efficacy of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Turk J Med Sci*. 2022;52(4):1344–54. doi:10.55730/1300-0144.5441.
39. Li X, Liu J, Wei S, Yu C, Wang D, Li Y, et al. Cognitive enhancing effect of rTMS combined with tDCS in patients with major depressive disorder: a double-blind, randomized, sham-controlled study. *BMC Med*. 2024;22(1). doi:10.1186/s12916-024-03443-7.
40. Gregory EC, Torres IJ, Blumberger DM, Downar J, Daskalakis ZJ, Vila-Rodriguez F. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Shows Longitudinal Improvements in Memory in Patients With Treatment-Resistant Depression. *Neuromodulation*. 2022;25(4):596–605. doi:10.1016/j.neurom.2021.10.001.
41. Scho S, Brüchle W, Schneefeld J, Rosenkranz K. Enhancing neuroplasticity in major depression: A novel 10 Hz-rTMS protocol is more effective than iTBS. *J Affect Disord*. 2024;367:109–17. doi:10.1016/j.jad.2024.08.166.
42. Tan V, Downar J, Nestor S, Vila-Rodriguez F, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on individual variability of resting-state functional connectivity in major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2024;49(3):E172–81. doi:10.1503/jpn.230135.
43. Demiroz D, Cicek IE, Kurku H, Eren I. Neurotrophic Factor Levels and Cognitive Functions before and after the Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment Resistant Depression. *J Coll Physicians Surg Pakistan*. 2022;32(3):335–9. doi:10.29271/jcpsp.2022.03.335.
44. Kozel FA, Motes MA, Didehbani N, DeLaRosa B, Bass C, Schraufnagel CD, et al. Repetitive TMS to augment cognitive processing therapy in combat veterans of recent conflicts with PTSD: A randomized clinical trial. *J Affect Disord*. 2018;229:506–14. doi:10.1016/j.jad.2017.12.092.

45. Mollica A, Ng E, Burke MJ, Nestor SM, Lee H, Rabin JS, et al. Treatment expectations and clinical outcomes following repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Brain Stimul.* 2024;17(4):752–9. doi:10.1016/j.brs.2024.06.006.
46. Zaidi A, Shami R, Sewell IJ, Cao X, Giacobbe P, Rabin JS, et al. Antidepressant class and concurrent rTMS outcomes in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine.* 2024;75:102760. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102760.
47. Hamilton G, Rating D. Connectivity-guided intermittent theta burst versus repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. 2024;30(February).
48. Gonsalves MA, White TL, Barredo J, DeMayo MM, DeLuca E, Harris AD, et al. Cortical glutamate, Glx, and total N-acetylaspartate: potential biomarkers of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment response and outcomes in major depression. *Transl Psychiatry.* 2024;14(1). doi:10.1038/s41398-023-02715-9.
49. Tang SJ, Holle J, Dadario NB, Lesslar O, Teo C, Ryan M, et al. Personalized, parcel-guided rTMS for the treatment of major depressive disorder: Safety and proof of concept. *Brain Behav.* 2023;13(11):e3268. doi:10.1002/brb3.3268.
50. Morriss R, Briley PM, Webster L, Abdelghani M, Barber S, Bates P, et al. Connectivity-guided intermittent theta burst versus repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. *Nat Med.* 2024;30(2):403–13. doi:10.1038/s41591-023-02764-z.
51. Briley PM, Webster L, Lankappa S, Pszczolkowski S, McAllister-Williams RH, Liddle PF, et al. Trajectories of improvement with repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression in the BRIGHtMIND trial. *Npj Ment Heal Res.* 2024;3(1):32. doi:10.1038/s44184-024-00077-8.
52. Yamazaki R, Matsuda Y, Oba M, Oi H, Kito S. Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy for treatment-resistant depression: a study protocol of a multisite, prospective, non-randomized longitudinal study. *BMC Psychiatry.* 2023;23(1):437. doi:10.1186/s12888-023-04944-0.
53. Lan XJ, Cai DB, Liu QM, Qin ZJ, Pridmore S, Zheng W, et al. Stanford neuromodulation therapy for treatment-resistant depression: a systematic review. *Front Psychiatry.* 2023;14:1290364. doi:10.3389/fpsy.2023.1290364.
54. Rodríguez Hernández C, Medrano Espinosa O, Sampieri-Cabrera R, Oviedo Lara

AR. Technical Report: Efficacy and Safety of Low-Intensity Transcranial Magnetic Stimulation in the Remission of Depressive Symptoms in Patients With Treatment-Resistant Depression in Mexico. *Cureus*. 2024;16(5):e59612. doi:10.7759/cureus.59612.