# INSTITUTO DE PSIQUIATRIA - IPUB

Centro de Ciências da Saúde - CCS

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Tathiana Pires Baczynski

Estimulação Magnética Transcraniana na Psiquiatra: De Seu Histórico a Dois Estudos

Experimentais em Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica e Transtorno de Ansiedade

Social

# Estimulação Magnética Transcraniana na Psiquiatria: De Seu Histórico a Dois Estudos Experimentais em Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica e Transtorno de Ansiedade Social

# Tathiana Pires Baczynski

Dissertação de Mestrado submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental - PROPSAM - do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Psiquiatria.

Orientador: Professor Antonio Egidio Nardi, professor titular de Psiquiatria do IPUB/UFRJ

Rio de Janeiro Março / 2016

B116e

Baczynski, Tathiana Pires

Estimulação Magnética Transcraniana na Psiquiatra: De Seu Histórico a Dois Estudos Experimentais em Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica e Transtorno de Ansiedade Social / Tathiana Pires Baczynski. -- Rio de Janeiro, 2016.

99 f.

Orientador: Antonio Egidio Nardi. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental, 2016.

1. Estimulação Magnética Transcraniana. 2. Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica. 3. Transtorno de Ansiedade Social. 4. Depressão. 5. Estudos experimentais. I. Nardi, Antonio Egidio, orient. II. Título.

#### Tathiana Pires Baczynski

Estimulação Magnética Transcraniana na Psiquiatra: De Seu Histórico a Dois Estudos

Experimentais em Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica e Transtorno de Ansiedade

Social

Dissertação de Mestrado submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental - PROPSAM - do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Psiquiatria.

	Aprovada por:
Antonio Egidio Nardi	
Professor Titular de Psiquiatria do IPUB	/UFRJ
Marco André Urbach Mezzasalma	
Doutor em Psiquiatria pelo IPUB/UFRJ	
Sergio Machado	
Doutor em Saúde Mental pelo IPUB/UF	RJ

Rio de Janeiro, março de 2016

# Dedicatória

Ao Raphael, companheiro em tudo, e aos meus pais, exemplos de integridade.

#### **Agradecimentos:**

Primeiramente, a D'us por todas as oportunidades que me permitiram chegar a esse momento.

À minha maravilhosa família (meu marido, meus pais, irmãos e avós), sempre presente de forma incondicional.

Ao professor Antonio Egidio Nardi por ter me recebido no seu grupo de pesquisa e a quem admiro por competência e conhecimento.

À Débora Sena e à Patricia Cirillo, cujas participações ativas foram imprescindíveis para a concretização desse projeto.

Aos demais colegas do grupo de pesquisa, em especial à Marina Mochcovitch e Sergio Machado, grandes incentivadores dessa dissertação.

Aos preceptores do IPUB, entre eles, Allan Gonçalves Dias, Marco André Mezzasalma, Liliane Villete e Julio Verztman, cujas qualidades distintas enriqueceram tanto meu aprendizado profissional.

Aos professores Marco André Mezzasalma, Sergio Machado, William Berger e Fernando Volpe por cederem parte do seu escasso tempo e aceitarem o convite de participar dessa defesa de mestrado.

Aos pacientes, sempre tão gentis, e que permitiram que esse trabalho fosse possível.

Ao Ricardo e o ao Osiris pelo fundamental apoio à parte logística desse projeto.

À Alice por trazer novas esperanças.

#### Resumo:

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é um técnica de neuromodulação e neuroestimulação cortical baseada no princípio de indução eletromagnética de Faraday (1891). Consiste de um procedimento não invasivo, que não requer anestesia e possui poucos efeitos colaterais. A literatura científica apresenta forte evidência de eficácia para tratamento da depressão maior e tem revelado resultados promissores para outros transtornos psiquiátricos com essa técnica. Mas, apesar da primeira máquina de EMT datar de 1985, existem várias lacunas de conhecimento sobre seu uso como recurso terapêutico no próprio transtorno depressivo e um vasto campo de pesquisa a ser explorado para os outros transtornos. Os objetivos dessa dissertação são contextualizar o que se sabe sobre a estimulação magnética transcraniana, explorando deste seu histórico, conjuntura atual até futuras frentes de pesquisa, e usar esse embasamento para apresentar dois estudos inéditos e experimentais com EMT. Nessa construção, são apresentados um capítulo de livro e dois artigos científicos. O capítulo de livro, "Estimulação Magnética Transcraniana de Repetição na Psiquiatria", conceitua e descreve o procedimento da EMT, expõe indicações e contraindicações, e discorre sobre efeitos colaterais, segurança e uso em populações específicas. Já o primeiro artigo, "High-Frequency rTMS to Treat Refractory Binge Eating Disorder and Comorbid Depression: A Case Report", relata o caso de uma paciente com transtorno de compulsão alimentar periódica refratário e depressão comórbida tratada com EMT de alta frequência em córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo de forma pioneira com boa resposta para redução de sintomas de compulsão alimentar e depressivos. No segundo artigo, "High-Frequency TMS over the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Social Anxiety Disorder with Comorbid Depression: A Case Series", 6 pacientes com transtorno de ansiedade social (TAS) e comorbidade com depressão são submetidos à EMT de alta frequência em CPFDL esquerdo, protocolo nunca usado para TAS. Todos os pacientes apresentaram resposta satisfatória dos sintomas depressivos e 5 pacientes apresentaram redução significativa dos sintomas fóbicos sociais. Em ambos os artigos, o uso da EMT é justificado por revisão da neurobiologia dos transtornos a serem tratados.

**Palavras-chaves:** estimulação magnética transcraniana, transtorno de compulsão alimentar periódica, transtorno de ansiedade social, depressão, estudos experimentais, córtex pré-frontal dorsolateral.

#### **Abstract:**

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a neuromodulation and neurostimulation technique based on the principle of Faraday's electromagnetic induction (1891). It is a non-invasive procedure, which does not require anesthesia and has few side effects. The scientific literature provides strong evidence of the TMS efficacy for treatment of major depression and it has also shown promising results for other psychiatric disorders with this technique. Although the first TMS machine dates from 1985, there are several gaps in knowledge about its application as a therapeutic resource in depressive disorder, and there is a wide field of research to be explored for other disorders. The purposes of this work are to contextualize what is known about transcranial magnetic stimulation, exploring it from its pre-inception to its current status and future directions in scientific research, and use this to introduce two new and experimental studies with TMS. In this construction, a book chapter and two papers are presented. The book chapter, "Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatry", conceptualizes and describes the TMS procedure, exposes its indications and contraindications, and discusses side effects, safety and TMS use in specific populations. The first article, "High-frequency rTMS to Treat Refractory Binge Eating Disorder and Comorbid Depression: A Case Report", is the first one to report the case of a patient with refractory binge eating disorder and comorbid depression treated with high frequency TMS over left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), with a good response to reduce binge eating and depressive symptoms. The second article, "High-frequency TMS over the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Social Anxiety Disorder with Comorbid Depression: A Case Series", describes 6 patients with social anxiety disorder (SAD) and comorbid depression who are submitted to high frequency TMS over left DLPFC, a new protocol used for TAS. In this last study, all patients had a satisfactory response in depressive symptoms and 5 of them showed a significant reduction of social phobic symptoms. In both articles, the use of TMS is justified by review of the neurobiology of the disorders to be treated.

**Key words:** transcranial magnetic stimulation, binge eating disorder, social anxiety disorder, depression, experimental studies, dorsolateral prefrontal cortex.

# Sumário:

Apresentação:	8
Introdução:	10
Desenvolvimento:	
Capítulo de livro	18
Primeiro artigo	47
Segundo artigo	60
Conclusões:	
Referências:	80
Anexos:	83

#### Apresentação:

Não é incomum que a escolha pela Medicina ocorra de forma precoce na vida de muitos médicos por várias razões. Alguns escolhem essa carreira por uma questão ideológica e de vocação, tem aqueles que são influenciados pela presença de uma figura médica na família, outros pelo valor/status que ser "médico" ainda representa na nossa sociedade por exemplo. Não consigo me identificar exatamente em nenhum desses casos, principalmente pela influência familiar direta. A verdade é que não pensei em ser médica antes de começar a faculdade. A minha escolha veio antes pela Psiquiatria do que pela Medicina. Na época, escutava pessoas próximas dizendo que iria acabar trocando de especialidade durante o curso médico, mas isso não ocorreu. Talvez por pouco. Não posso negar o fascínio que o internato em Clínica Médica durante a graduação na Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) me gerou. Todavia, a Psiquiatria se mostrava como a possível forma de conciliação do meu interesse entre as ciências mais exatas e humanas, entre o objetivo e o subjetivo, o físico e o emocional.

Quanto ao mestrado, esse sim tem uma inegável influência familiar, ou melhor, paterna. A educação é um dos mais importantes legados passados por meu pai a mim e meus irmãos. Meu pai é um pesquisador não só profissionalmente, mas em suas atividades mais rotineiras de vida. Naturalmente, seu exemplo desenvolveu em nós o hábito do questionamento e da curiosidade científica. Considero ter crescido em um privilegiado equilíbrio de estímulo educacional incutido por meu pai, balanceado pela afetividade da minha mãe.

Durante a residência em Psiquiatria no Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), deparei-me com um dos casos mais desafiadores até hoje da minha prática médica, um caso de pica em paciente psicótico. O desafio vinha desde a classificação nosológica, passando pela riqueza e gravidade psicopatológicas, pelo contexto psicossocial, pelo vínculo entre médico-paciente, chegando à refratariedade à medicação. Nada era simples e tudo era extremamente motivador. Esse caso tão grave e interessante me fez entrar mais em contato com grandes qualidades de meus preceptores e despertou a minha curiosidade em relação à neuromodulação a partir da eletroconvulsoterapia (ECT), tratamento que considero ter sido o mais eficaz a esse paciente.

Daí para a estimulação magnética transcraniana foi uma questão de oportunidade. O interesse pela pesquisa me levou ao grupo do professor Antonio Egidio Nardi e à chance de trabalhar com uma máquina de estimulação magnética transcraniana recém adquirida e muito pouco conhecida, principalmente aqui no Rio de Janeiro. Era a possibilidade, mesmo que incipiente, de

investigar e tentar relacionar funções mentais a funções cerebrais, buscar integração entre emoções e sentimentos e circuitos neuronais.

Essa dissertação de mestrado reflete esse caminho pela estimulação magnética transcraniana, desde o aprendizado de conceitos básicos dessa nova ferramenta em Psiquiatria até trabalhos preliminares experimentais que podem representar, assim espero, novas frentes para o entendimento fisiopatológico dos transtornos psiquiátricos e também novos recursos terapêuticos.

#### Introdução:

Pode se dizer que a estimulação magnética transcraniana (EMT) foi consequência da aplicação de dois conceitos importantes: o da localização funcional e do princípio da indução eletromagnética (lei de Faraday) (George e Belmarker, 2007).

Embora muito em voga hoje, o conceito de localização funcional, que associa comportamentos, emoções e movimentos a regiões cerebrais, pode ser considerado algo bastante recente na história da civilização ocidental (George e Belmarker, 2007). Por muitos séculos, as teorias de Hipócrates e Galeno fizeram com que se acreditasse que o temperamento e o comportamento fossem consequência da interação de quatro fluidos corporais (humores): sanguíneo, fleumático, colérico e melancólico, precedentes, respectivamente, do coração, cérebro, fígado e baço (Dalgalarrondo, 2000; George e Belmarker, 2007) (Tabela 1).

Tabela 1: Temperamentos baseados na escola hipocrática-galênica.

Temperamentos	Sanguíneo	Linfático ou fleumático	Colérico	Melancólico
Fluido	Sangue	Linfa ou fleuma	Bílis	Bílis negra
Órgão	Coração	Cérebro	Fígado	Baço
	Expansivo	Sonhador	Com vontade tenaz e poderosa	Pessimista
Características	Otimista	Pacífico	Com ambição e desejo de domínio	Rancoroso
	Irritável	Dócil	Com reações abruptas e explosivas	Solitário
	Impulsivo			

Fonte: Adaptado de Dalgalarrondo, 2000.

Apenas no século XVII, iniciou-se um movimento que contrariava o pensamento de Galeno (George e Belmarker, 2007). Um importante nome para Psiquiatria nessa época foi o de Thomas Willis, primeiro autor a associar a doença mental com o funcionamento cerebral (George e Belmarker, 2007). Em suas obras *Pathologiae Cerebri et Nervosi Generis Specimen* (Patologia do Cérebro e da Matéria Genérica Cerebral) e *De Anima Brutorum* (Sobre as Almas dos Animais), o autor do "polígono de Willis" discorre sobre a patologia do sistema nervoso, incluindo a histeria e hipocondria, e faz as primeiras exposições sistemáticas sobre as doenças neuropsiquiátricas (Villanueva-Meyer, 2015).

Outros estudiosos se destacaram no século XIX, como Franz Joseph Gall, chegando a Pierre Paul Broca, John Hughlings Jackson e Carl Wernicke (George e Belmarker, 2007; Bocchi, 2010). Gall foi o criador da frenologia, primeira teoria completa do localizacionismo cerebral (George e Belmarker, 2007; Bocchi, 2010). Apesar de ter se mostrado equivocada posteriormente, haja vista

que Gall deixou de lado uma exploração mais profunda da anatomia cerebral para correlacionar as faculdades mentais e intelectuais a dados antropométricos do crânio, a teoria de Gall representou base para a ciência moderna (George e Belmarker, 2007; Bocchi, 2010).

Os primeiros estudos de aplicabilidade clínica do conceito de localização funcional vieram anos mais tarde com Broca, Jackson e Wernicke (George e Belmarker, 2007; Bocchi, 2010). Enquanto Broca e Wernicke associaram afasias a lesões em regiões específicas do cérebro, Jackson seguiu um caminho intermediário entre o conceito de localização absoluta e visões mais sistemáticas da função cerebral (George e Belmarker, 2007). Jackson acreditava que era mais fácil localizar uma lesão do que uma função e exemplificava isso ressaltando que uma lesão em uma mesma região cerebral poderia causar sintomas diferentes (George e Belmarker, 2007). George e Belmarker (2007) destacam em seu livro sobre EMT "que muitos pesquisadores de EMT fazem bem em se lembrar de duas ideias de Jackson: que as lesões podem ser localizadas muito mais facilmente do que as funções, e que lesões (ou EMT) podem ter diferentes efeitos dependendo se a função normal é interrompida ou aumentada" (George e Belmarker, 2007).

De forma interessante, o próprio Sigmund Freud (1891) escreveu "Sobre a Concepção das Afasias" influenciado pelas ideias de Jackson (Bocchi, 2010; Simanke et al., 2010). Nesse texto, Freud rejeita o localizacionismo restrito e adota a teoria de concomitância de Jackson, na qual os fenômenos mentais seriam concomitantes aos processos cerebrais, sem necessariamente serem consequência deles (Bocchi, 2010; Simanke et al., 2010). No entanto, Freud fala sobre a necessidade de separação dos processos psíquicos e físicos já que suas propriedades seriam diferentes (Simanke et al., 2010). Algo simples do ponto de vista psicológico corresponderia sempre a algo complexo do ponto de vista neurológico (Simanke et al., 2010). Como exemplo, uma ideia se correlacionaria a um intricado processo cortical (Simanke et al., 2010). Freud defendia uma concepção dinâmica, não haver um centro específico e sim uma localização geral para funções mentais complexas da linguagem que seriam funcionalmente dependentes umas das outras (Bocchi, 2010; Simanke et al., 2010). Por isso, lesões em locais diferentes poderiam acarretar um mesmo sintoma (Bocchi, 2010; Simanke et al., 2010). Segundo Bocchi (2010), essa ampliação do ponto de vista funcional, derivada da rejeição do localizacionismo absoluto, será aplicada no desenvolvimento do aparelho psíquico de Freud em "A Interpretação dos Sonhos" (1900) (Bocchi, 2010).

Paralelamente, já a partir século XVIII, a estimulação elétrica de músculos e fibras nervosas começava a ser utilizada (Sabbatini, 2003; Janicak e Dokucu, 2015). Luigi Galvani foi pioneiro nessa área ao demonstrar contração muscular após estimulação elétrica de músculos e nervos de sapos (Sabbatini, 2003). Inspirado nos experimentos de Galvani, Alessandro Volta desenvolveu a

pilha elétrica ainda nesse mesmo século, que funcionaria como mola propulsora para a estimulação elétrica cerebral (Sabbatini, 2003).

O século seguinte se iniciou com os experimentos de Giovanni Aldini. Aldini replicou os experimentos realizados por Galvani, usando cadáveres humanos no lugar de sapos (Sabbatini, 2003). Em 1809, Luigi Rolando realizou os primeiros experimentos de estimulação elétrica no cérebro exposto após retirada da calota craniana de animais vivos com equipamentos elétricos bastante rudimentares com pilha voltaica, mas capazes de observar efeitos motores (Sabbatini, 2003). Nos anos consequentes, Carlo Mateucci e Emil Heinrich du Bois-Reymond aprimorariam a técnica usada por Rolando (Sabbatini, 2003). Mateucci e du Bois-Reymond foram responsáveis pelo desenvolvimento da estimulação farádica, substituindo a estimulação galvânica/voltaica usada anteriormente (Sabbatini, 2003). Baseados na lei criada por Michael Faraday em 1831 sobre a indução de corrente elétrica por um campo magnético, eles desenvolveram a estimulação única ou repetitiva com pulsos breves e de intensidade controlada produzidos por indutores eletromagnéticos (Sabbatini, 2003). Somente em 1874, aconteceria a primeira estimulação elétrica em humano, quando Robert Bartholow estimulou o córtex pré-frontal, observando movimentos contralaterais (Sabbatini, 2003).

Wilder G. Penfield, em meados do século XX, com a colaboração de Herbert Jasper e Theodore Brown Rasmussen, realizou as primeiras estimulações elétricas corticais sistemáticas em pacientes epilépticos que seriam submetidos a cirurgia cerebral (Sabbatini, 2003; George e Belmarker, 2007). A partir da associação dos conceitos de estimulação elétrica e localização funcional, Penfield não somente descreveu efeitos motores e sensoriais que originaram o homúnculo de Penfield, mas também observou respostas cognitivas complexas que representavam memórias associadas aos sentidos do olfato, visão e audição ao estimular o córtex temporal (Sabbatini, 2003; George e Belmarker, 2007) (Figura 1).

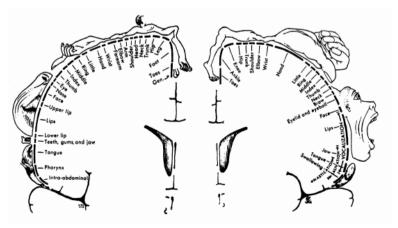


Figura1: Homúnculo motor e sensorial de Penfield.

Fonte: Retirado de Penfield e Rasmussen, 1950.

Finalmente, em 1985, Anthony Barker, Reza Jalinous e Ian Freeston publicaram um artigo sobre a criação da primeira máquina de estimulação magnética transcraniana capaz de produzir potenciais motores evocados através da combinação dos conceitos de localização funcional e indução eletromagnética (Barker *et al.*, 1985; Janicak e Dokucu, 2015). Poucos anos depois, por volta de 1987, a máquina de EMT já seria utilizada para tratamento de transtornos psiquiátricos, mais especificamente para depressão, cujo trabalho pioneiro foi de Mark George (Janicak e Dokucu, 2015).

A EMT é uma técnica de neuroestimulação e neuromodulação não invasiva, que não requer anestesia e que possui poucos efeitos colaterais (George e Belmarker, 2007). Ela altera o ambiente elétrico cerebral através da indução de um campo magnético que passa com atenuação insignificante pelo couro cabeludo e calota craniana, de modo a despolarizar neurônios, aumentando ou diminuindo a excitabilidade cortical de acordo com os parâmetros utilizados (por exemplo: alta frequência tem ação excitatória, enquanto baixa frequência, inibitória) (Rossi et al., 2009; Lefaucheur et al., 2014; Janicak e Dokucu, 2015). Esse campo magnético é criado por um gerador de pulsos que produz uma corrente de milhares de amperes, que, por sua vez, flui até a bobina de estimulação gerando um pulso magnético de curta duração de vários Teslas (Lefaucheur et al., 2014). As bobinas podem ser, entre outras, em formato circular, em forma de oito, cônica e em formato de capacete (por exemplo: bobina H), cuja diferenciação está principalmente na capacidade de foco e alcance de estímulo (Lefaucheur et al., 2014). Os pulsos podem ser administrados como únicos ou pareados, mais usados para pesquisa de excitabilidade cortical e para diagnóstico, ou como milhares de pulsos aplicados por minutos ou horas, conhecida como estimulação magnética transcraniana de repetição (EMTr), forma com aplicabilidade terapêutica em neuropsiguiatria (Janicak e Dokucu, 2015).

Em revisão de 2014, um grupo de especialistas europeus, Lefaucheur *et al.*, elaboraram diretrizes de EMT baseadas em revisão de estudos de maior nível de evidência disponíveis na literatura (Lefaucheur *et al.*, 2014) (Tabela 2). Entre os transtornos psiquiátricos pesquisados, foi avaliada eficácia da EMT para depressão, transtornos ansiosos, transtorno obsessivo-compulsivo, esquizofrenia, abuso de substância, adição e fissura, e transtorno conversivo (Lefaucheur *et al.*, 2014).

O transtorno depressivo maior permanece sendo o transtorno mais estudado em EMT. Entretanto, os ensaios ainda são bastante heterogêneos, o que restringe algumas respostas mais definitivas (Lefaucheur *et al.*, 2014). A literatura corrobora de forma robusta o efeito antidepressivo dos protocolos de estimulação de alta frequência em córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo e de baixa frequência em CPFDL direito para, ao menos, fases agudas de episódios

depressivos unipolares (Lefaucheur *et al.*, 2014). Contudo, apesar de haver resultados positivos, essa revisão orienta para a necessidade de melhores e maiores estudos sobre uso de EMT para depressão bipolar, uso em pacientes com depressão resistente, uso para potencialização de efeito antidepressivo à medicação pela EMT e tratamento de manutenção da depressão (Lefaucheur *et al.*, 2014). Outro aspecto que ainda permanece em aberto sobre o tratamento dos episódios depressivos com EMT diz respeito à otimização dos parâmetros aplicados (número de estímulos, duração de tratamento, uso de qual bobina, etc) (Lefaucheur *et al.*, 2014). Ademais, as diretrizes europeias não recomendam o uso de EMT, e sim de ECT, para tratamento de episódios depressivos com sintomas psicóticos (Lefaucheur *et al.*, 2014), o que vai de encontro com a revisão de Janicak e Dokucu (2014) (Janicak e Dokucu, 2014).

Poucos são os ensaios controlados sobre EMT e transtornos ansiosos, o que não permite uma recomendação do uso da EMT nesses transtornos ainda (Paes *et al.*, 2011; Machado *et al.*, 2012; Lefaucheur *et al.*, 2014). A única exceção refere-se ao transtorno de estresse pós-traumático (Lefaucheur et al., 2014). Estudos controlados pequenos, mas homogêneos, indicam a eficácia do protocolo de alta frequência em CPFDL direito na redução da pontuação de escalas que avaliam sintomas de transtorno de estresse pós-traumático (Lefaucheur *et al.*, 2014). No entanto, estudos maiores e de melhor qualidade são necessários (Lefaucheur *et al.*, 2014).

Em relação ao tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo, não há recomendação sobre o uso da EMT para esse fim com os protocolos mais estudados até hoje, alta ou baixa frequência em CPFDL direito ou esquerdo (Lefaucheur *et al.*, 2014). Apesar da grande produção de estudos com essa temática, os resultados são conflitantes (Lefaucheur *et al.*, 2014). Sugere-se, no entanto, que protocolos de estimulação com baixa frequência em outras áreas, como área motora suplementar e córtex orbitofrontal, possam ser promissores e necessitam de mais estudos para tal confirmação (Berlim *et al.*, 2013; Lefaucheur *et al.*, 2014).

Como veremos mais a frente, uma das indicações de EMT aprovadas pelo Conselho Federal de Medicina do Brasil é o tratamento de alucinações auditivas na esquizofrenia (Conselho Federal de Medicina, 2012). Essa indicação foi fruto de várias metanálises que demonstravam eficácia do protocolo de EMT de baixa frequência em córtex temporoparietal (CTP) esquerdo, com tamanho de efeito variando entre 0,4 e 1 (Conselho Federal de Medicina, 2012; Lefaucheur *et al.*, 2014). Não obstante, metanálises mais recentes, com estudos de amostras maiores, têm evidenciado redução de tamanho de efeito, embora ainda significativo (Lefaucheur *et al.*, 2014). Dessa forma, a recomendação clínica proposta pelas diretrizes europeias é de EMT de baixa frequência em CTP esquerdo como tratamento adjuvante à medicação para alucinações auditivas (Lefaucheur *et al.*, 2014). Quanto aos sintomas negativos da esquizofrenia, observaram-se resultados positivos da EMT

em CPFDL esquerdo com alta frequência em 6 de 7 estudos controlados por placebo. Levando em consideração a escassez de opções terapêuticas para sintomas negativos, recomenda-se o uso desse protocolo, embora haja necessidade de mais estudos para melhor esclarecimento quanto à eficácia e duração de efeito (Lefaucheur *et al.*, 2014).

Como mencionado, existem estudos experimentais da EMT para abuso de substância, adição e fissura. Contudo, os estudos de EMT para fissura de álcool, cocaína e comida ainda são poucos e com resultados preliminares, não havendo dado suficiente para traçar recomendação de uso terapêutico (Baczynski *et al.*, 2014; Lefaucheur *et al.*, 2014; Protasio *et al.*, 2015). Quanto ao emprego para tratamento de tabagismo, apesar de heterogêneos, os estudos têm demonstrado resultados positivos da EMT de alta frequência em CPFDL esquerdo para fissura de cigarro e, principalmente, para consumo de cigarros e dependência de nicotina (Lefaucheur *et al.*, 2014).

Por fim, foi realizada revisão de artigos sobre tratamento de transtorno conversivo com sintomas motores com EMT (Lefaucheur *et al.*, 2014). Os estudos são poucos e não controlados (Lefaucheur *et al.*, 2014). Mas, embora haja necessidade de realização de estudos maiores, as diretrizes europeias ressaltam o difícil manejo desse transtorno e valorizam os resultados iniciais animadores do uso de EMT de baixa frequência em córtex motor contralateral ao sintoma (Chastan *et al.*, 2010; Garcin *et al.*, 2013; Lefaucheur *et al.*, 2014).

Tabela 2: Resumo de recomendações de eficácia de EMTr em Psiquiatria (grau A: eficaz, grau B: provavelmente eficaz, grau C: possivelmente eficaz, sem recomendação: ausência de evidência suficiente até o momento).

Grau de recomendação	Uso em Psiquiatria	Protocolo
A	depressão unipolar	alta frequência em CPFDL esquerdo
В	depressão unipolar	baixa frequência em CPFDL direito
В	depressão em pacientes com doença de Parkinson	alta frequência em CPFDL esquerdo
В	sintomas negativos em esquizofrenia	alta frequência em CPFDL esquerdo
В	efeito antidepressivo aditivo à medicação antidepressiva	baixa e alta frequência em CPFDL
С	alucinação auditiva na esquizofrenia	baixa frequência em CTP esquerdo
C	efeito antidepressivo potencializador à medicação antidepressiva	baixa e alta frequência em CPFDL
С	transtorno de estrsse pós-traumático	alta frequência em CPFDL direito
С	consumo de cigarros	alta frequência em CPFDL esquerdo
Sem recomendação	depressão maior	estimulação bilateral - alta frequência em CPFDL esquerdo e baixa frequência em CPFDL direito
Sem recomendação	depressão bipolar	alta frequência em CPFDL esquerdo e baixa frequência em CPFDL direito
Sem recomendação	transtorno de pânico	baixa frequência em CPFDL direito
Sem recomendação	transtorno obsessivo-compulsivo	alta ou baixa frequências em CPDL esquerdo ou direito
Sem recomendação	transtorno obsessivo-compulsivo	baixa frequência em área motora suplementar
Sem recomendação	fissura de álcool, cocaína e comida	alta frequência em CPFDL direito ou esquerdo
Sem recomendação	transtorno conversivo	alta ou baixa frequência em córtex motor ou vértice

Fonte: Adaptado de Lefaucheur et al, 2014.

A presente dissertação percorre o entendimento do que é EMT, para que, a partir desse conhecimento, seja possível o desenvolvimento de estudos experimentais com essa técnica. Assim, a primeira publicação refere-se a um capítulo sobre EMT em Psiquiatria, escrito em 2013 e publicado em 2014. Nesse capítulo, aborda-se o que é a EMT, como ela funciona, sua regulamentação no âmbito brasileiro, principais indicações, questões como segurança, efeitos colaterais e uso em populações especiais. Em seguida, são apresentados dois artigos experimentais sobre uso da EMT como recurso terapêutico. O primeiro, já publicado, relata o caso de uma paciente com transtorno de compulsão alimentar periódica (TCAP) refratário à medicação e psicoterapia com depressão comórbida que é submetida a EMT de alta frequência em CPFDL esquerdo com objetivo de redução dos sintomas compulsivos e depressivos. O artigo traz ainda uma discussão sobre neurobiologia do TCAP e uma revisão sobre casos publicados anteriormente do uso de EMT em transtornos alimentares com compulsão alimentar. De forma similar, o segundo artigo apresenta uma série de casos de pacientes com transtorno de ansiedade social (TAS) com

depressão comórbida que são tratados com EMT de alta frequência em CPFDL esquerdo. Foi realizada uma revisão da literatura sobre neurobiologia do transtorno de ansiedade social com intuito de justificar o uso da EMT, buscando um protocolo eficaz. Vale ressaltar que os dois experimentos são inéditos e fazem parte do projeto que vem sendo implementado pelo Laboratório de Pânico e Respiração do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro de estudo da EMT nos transtornos psiquiátricos.

#### **Desenvolvimento:**

#### Capítulo de livro:

Estimulação Magnética Transcraniana de Repetição na Psiquiatria. In: Associação Brasileira de Psiquiatria; Nardi AE, Silva AG, Quevedo JL, organizadores. PROPSIQ Programa de Atualização em Psiquiatria: Ciclo 3. Porto Alegre: Artmed/Panamericana; 2014. P. 119-144. (Sistema de Educação Médica Continuada a Distância, v. 3).

#### Estimulação Magnética Transcraniana de Repetição na Psiquiatria

Tathiana Pires Baczynski Mercêdes Jurema de Oliveira Alves Alexei Gil Paulo Silva Belmonte de Abreu

#### Introdução

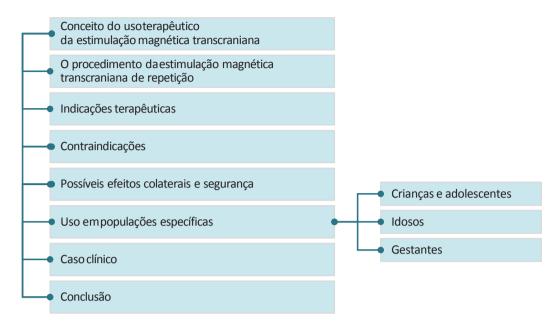
A estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma técnica de neuroestimulação cortical que vem sendo cada vez mais investigada, entre outras razões, por seu papel terapêutico por meio de pulsos aplicados repetidamente. Dessa forma, entender o que justifica seu uso, como funciona o procedimento e seu impacto atual no curso de transtornos psiquiátricos torna-se cada vez mais importante, uma vez que é uma ferramenta terapêutica concreta para alguns transtornos e promissora para vários outros.

#### **Objetivos**

Ao final do artigo, o leitor poderá:

- conceituar a EMT;
- compreender como funciona o procedimento da EMT de repetição (EMTr);
- indicar a EMTr e determinar as suas contraindicações;
- entender a segurança e os efeitos colaterais da EMTr;

#### **Esquema Conceitual**



#### Conceito do uso terapêutico da estimulação magnética transcraniana

O desenvolvimento da EMT está relacionado a dois importantes conceitos: o primeiro, refere-se à **localização funcional**, associação de certas regiões cerebrais a funções cognitivas, motoras ou comportamentos específicos, como demonstrou Broca ao descrever casos de pacientes com afasia e lesões em lobo frontal esquerdo; o segundo conceito se relaciona à descoberta de Faraday em 1831, o **princípio da indução eletromagnética**, no qual energia magnética pode ser convertida em energia elétrica e vice-versa.

Dessa forma, um campo elétrico poderia ser aplicado em uma área específica do córtex cerebral a partir de indução magnética, buscando determinado efeito no funcionamento do sistema nervoso central (SNC). Esses conceitos foram combinados com êxito em 1985, quando Barker, Jalinous e Freeston desenvolveram o primeiro aparelho de EMT moderno, capaz de produzir um campo magnético intenso suficiente para obter potenciais nervosos e potenciais motores evocados. 1,2,4

A EMT é uma **técnica de neuroestimulação e neuromodulação não invasiva**. Os aparelhos de EMT produzem campos magnéticos muito intensos (1,5-3 Teslas), que são capazes de despolarizar neurônios. Os pulsos podem ser emitidos de algumas maneiras, como:

- pulso único;
- pulso pareado;
- pulsos repetidos (EMTr).

**Lembrar:** Quando os pulsos são aplicados repetidamente, podem modular a excitabilidade cortical, de forma inibitória ou excitatória, dependendo dos parâmetros ajustados, principalmente da frequência de estimulação. A modulação, no entanto, pode se manter além do tempo de aplicação, o que determina consequências comportamentais e potencial efeito terapêutico.

Os estudos de neuroimagem têm contribuído muito para o desenvolvimento da EMT. Ao evidenciarem regiões cerebrais disfuncionais em transtornos psiquiátricos, eles indicam possíveis alvos de intervenção pela EMT, apesar de se saber que os efeitos da EMT não se limitam à área cortical diretamente estimulada. Assim ocorreu com alterações observadas na esquizofrenia para alucinações auditivas e na depressão.

Quando estudos de imagem demonstraram relação de alucinações auditivas com hiperatividade em área temporoparietal, <sup>7</sup> foi proposta EMTr inibitória nessa região. <sup>8,9</sup> Algo semelhante ocorreu a partir de observação de hipofunção frontal na depressão, com posterior ideia de estimular o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPFDLE) de forma excitatória, com importantes resultados. <sup>10,11</sup>

O mecanismo exato de funcionamento da EMTr ainda é desconhecido. <sup>12</sup> Principalmente para depressão, algumas hipóteses têm sido testadas. Já foram observadas alterações hemodinâmicas, com aumento inicial, seguido de redução da oxigenação de tecidos e concentração de hemoglobina induzidos pela EMTr. <sup>12</sup>

Um estudo apontou para possível efeito no metabolismo de triptofano e serotonina em regiões límbicas, <sup>12</sup> ao passo que outro sugeriu que a ação da EMTr não está relacionada com a correção da depleção de triptofano. <sup>13</sup> Outra linha de investigação diz respeito à normalização do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), apesar de Lang e colaboradores não terem evidenciado alteração imediata de BDNF em voluntários saudáveis após EMT. <sup>12</sup>

No entanto, algumas questões estão mais claras. Frequências maiores que 1Hz são excitatórias e menores que 1Hz, inibitórias. Além disso, o efeito provocado pela EMTr parece ser dose-dependente, potencializado pela intensidade e duração da estimulação. 12

#### O procedimento da estimulação magnética transcraniana de repetição

A EMTr é um **procedimento seguro e com poucos efeitos colaterais**, mas, principalmente em função do risco de convulsão, é necessário que ela seja realizada em ambiente médico preparado para o manejo dessa possível intercorrência (Quadro 1).

Quadro 1

EQUIPAMENTOS E MEDICAÇÕES PARA MANEJO DEINTERCORRÊNCIAS PROVOCADAS POR EMTr				
Equipamentos de emergência indispensáveis na sala de intercorrências	<ul> <li>Ponto de oxigênio</li> <li>Oxímetro de pulso</li> <li>Máscara de Venturi</li> <li>Máscara laríngea</li> <li>Cânula nasal, máscara para macronebulização</li> <li>Laringoscópio (cabo e, pelo menos, uma lâmina curva e uma lâmina reta)</li> <li>Mandril</li> <li>Tubos para intubação orotraqueal de diferentes tamanhos</li> <li>Ambu</li> <li>Escalpes, jelcos, seringas e agulhas para administração de medicamentos</li> <li>Esparadrapo</li> <li>Aspirador (portátil)</li> <li>Equipamentos de proteção individual (luvas, óculos, entre outros)</li> </ul>			
Medicações indispensáveis	<ul> <li>Analgésicos</li> <li>Diazepam injetável e oral</li> <li>Fenobarbital injetável</li> <li>Hidantal injetável</li> <li>Midazolam injetável</li> <li>Antiarrítmicos</li> <li>Broncodilatadores</li> <li>Soro fisiológico a 0,9%</li> <li>Solução de glicose a 25 e 50%</li> </ul>			

Fonte: Adaptado de Conselho Federal de Medicina (2012). 14

Segundo resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM), de 2012, **a EMT é um ato médico privativo**, haja vista a necessidade de reconhecimento e primeiro atendimento de crises convulsivas.<sup>14</sup>

**Lembrar:** Os aparelhos de EMTr possuem, em comum, uma unidade principal e uma bobina ligada a ela. A unidade principal é composta por um capacitor, capaz de armazenar energia e por um componente de disparo que permite que a carga armazenada seja descarregada<sup>1</sup> (Figura 1).



Figura 1 – Máquina de EMT de Barker.

Fonte: Retirado de Barker e colaboradores (1985). 4

A bobina de estimulação pode ser, em geral, de dois tipos: em forma de oito ou circular. A bobina em forma de oito tem sido a mais usada. Ela é formada por duas bobinas circulares adjacentes, com capacidade de gerar um campo magnético mais focado do que a bobina circular, necessitando de menor intensidade. O posicionamento da bobina em forma de oito deve ser tangencial ao couro cabeludo, com a interseção da figura do oito tocando a superfície do couro cabeludo.

Recentemente, Deng e colaboradores realizaram um estudo comparando várias bobinas e concluíram que a bobina em formato de oito possui a melhor relação entre alcance e capacidade de focar, e que tanto a bobina circular quanto a em formato de oito alcançam profundidades similares, variando de 1 a 3,5cm para a bobina circular e de 0,9 a 3,4cm para a bobina em oito.

Diferentemente da eletroconvulsoterapia (ECT), a EMT não requer anestesia, e o paciente permanece acordado durante todo o procedimento, sentado em uma cadeira reclinável. Recomenda-se que o paciente relaxe, mas o ideal é que não chegue a dormir, porque não se conhecem os efeitos do sono na EMT, levando em consideração a possível alteração da excitabilidade cortical.

Dependendo do objetivo desejado, **os parâmetros da EMTr devem ser ajustados**. São eles: <sup>2,3</sup>

- frequência;
- duração da série;
- intervalo entre as séries;
- número de séries por sessão;

#### • intensidade

Além desses fatores, há outras variáveis, como o local de estimulação e o número de sessões.

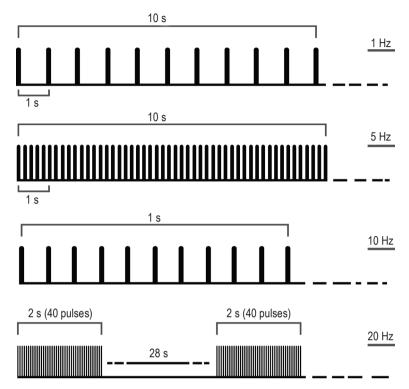


Figura 2 – Exemplos de parâmetros (linha 1: 10seg de EMTr de 1Hz; linha 2: 10seg de EMTr de 5Hz; linha 3: 1seg de EMTr de 10Hz; linha 4: EMTr de 20Hz com séries de 2seg e intervalo entre as séries de 28seg).

Fonte: Retirado de Rossi e colaboradores (2009).

A **intensidade** é calculada a partir do limiar motor em repouso (LM), que corresponde à mínima intensidade necessária para deflagrar potencial motor evocado de, no mínimo, 50μV em, pelo menos, 50% das tentativas com o músculo completamente relaxado após estimulação do córtex motor evidenciado pela eletroneuromiografia. <sup>16</sup>

O **LM também pode ser detectado visualmente**, e essa técnica é bastante utilizada. Ela consiste do registro da menor intensidade que provoca contrações musculares da mão contralateral (primeiro quirodáctilo) de intensidade leve, mas visíveis a olho nu, em 3 de 5 tentativas. Pridmore e colaboradores compararam as duas técnicas e encontraram resultados semelhantes para ambas. <sup>18</sup>

#### Atividade

- 1. Analise as afirmações sobre o uso terapêutico da EMT.
  - 1. O desenvolvimento da EMT está relacionado a dois importantes conceitos, entre eles, o da localização funcional e o princípio da indução eletromagnética.
  - II. Apenas no século atual, Barker, Jalinous e Freeston desenvolveram o primeiro aparelho de EMT moderno, capaz de produzir um campo magnético intenso suficiente para obter potenciais nervosos e potenciais motores evocados.
  - III. A EMT é uma técnica de neuroestimulação e neuromodulação não invasiva.

$\sim$ .	. ~	4 0
( )11219	estan	corretas?
Quais	CStao	corretas:

- A) Apenas a I.
- B) Apenas a II.
- C) Apenas a III.
- D) A I e a III.

Resposta no final do artigo

2.	Os aparelhos de EMT produzem campos magnéticos muito intensos, de cerca de
	, que são capazes de despolarizar neurônios.
	A) 1,5-3 Teslas
	B) 1,0-2 Teslas
	C) 2,0-3 Teslas
	D) 1,5-6 Teslas
	Resposta no final do artigo
3.	Com relação ao uso terapêutico da EMT, marque V (verdadeiro) ou F (falso).
	( ) Quando os pulsos são aplicados repetidamente, modulam a excitabilidade cortical, de
	forma inibitória.
	( ) A modulação pode se manter além do tempo de aplicação, o que determina
	consequências comportamentais e potencial efeito terapêutico
	( ) Os estudos de neuroimagem indicam possíveis alvos de intervenção pela EMT, apesar
	de se saber que os efeitos da EMT não se limitam à área cortical diretamente estimulada
	( ) O mecanismo exato de funcionamento da EMTr ainda é desconhecido.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência correta.

- A) V-F-V-V
- B) V-V-V-F
- C) F-V-V-V
- D) V-V-F-V

Resposta no final do artigo

- 4. Assinale a alternativa INCORRETA.
  - A) Por ser um procedimento seguro e com poucos efeitos colaterais, a EMTr pode ser realizada sem maiores preocupações, contanto que seja conduzida por médico treinado e com disponibilidade de medicação anticonvulsiva.
  - B) A EMTr é um procedimento privativo do médico.
  - C) A sala de realização de EMTr deve ser preparada para manejar possíveis intercorrências, entre elas a mais grave: a indução de crise convulsiva.
  - D) A realização de questionário previamente ao procedimento de EMTr sobre uso de medicações e drogas, lesões neurológicas, outras doenças clínicas e implantes metálicos pode reduzir a chance de intercorrências.

Resposta no final do artigo

- 5. Em relação às bobinas de indução de EMT, marque a alternativa correta.
  - A) A bobina mais usada é a circular.
  - B) A bobina circular e a em forma de oito alcançam profundidade semelhante.
  - C) A bobina circular foca mais o campo induzido, necessitando de menor intensidade.
  - D) A bobina em forma de oito não é a melhor quando avaliada relação entre alcance e capacidade de focar.

Resposta no final do artigo

# Indicações terapêuticas

A resolução do CFM, de 2012, considera a depressão uni e bipolar e as alucinações auditivas na esquizofrenia como as únicas indicações psiquiátricas de tratamento com EMTr. <sup>14</sup> Isso se deve ao fato de já haver literatura com maior força de evidência que corrobora os resultados da EMTr como ferramenta terapêutica nesses dois casos do que nos outros vários transtornos nos quais a EMTr também tem sido estudada, como transtornos ansiosos, mania, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), síndrome de Tourette e transtornos alimentares, entre outros. <sup>19</sup> No Brasil, a EMTr é considerada um procedimento experimental (CFM, 2012) para

indicações outras que não depressão e alucinação auditiva, podendo ser realizada em âmbito de pesquisa aprovada por Comitê de Ética. <sup>14</sup>

As primeiras metanálises sobre EMTr no tratamento da depressão datam de 2001 a 2005 e foram consideradas inconclusivas por questões metodológicas, como dificuldade de cegamento, pequenas amostras e heterogeneidade da técnica empregada. Todavia, o panorama mudou com metanálises mais recentes, entre outros fatores, por melhora na qualidade dos estudos, maior número de sessões e pelo fato de terem sido incluídos pacientes menos refratários. <sup>20</sup>

A metanálise de Gross e colaboradores evidenciou tamanho de efeito combinado de -0,76 (IC95% -1,01 - 0,51) entre EMTr ativa e placebo. <sup>20</sup> Em 2008, foi publicado um artigo de revisão de Daskalakis que tentou explicar fatores relacionados à dificuldade de demonstrar a eficácia da EMTr a partir de ensaios realizados. Uma das importantes questões levantadas foi a duração do tratamento, comparando "gerações" de estudos de EMTr. <sup>20</sup>

A primeira geração é representada por ensaios de duração de até duas semanas de tratamento, ao passo que a segunda é representada pela duração de até cinco semanas. <sup>20</sup> Concluiuse haver melhor resultado com protocolos com maior número de sessões, com duração a partir de quatro semanas (20 sessões). Em metanálise de 2009 de Shutter e colaboradores, 30 ensaios randomizados, placebo-controlados foram avaliados e encontrou-se um tamanho de feito de 0,39 (IC95% 0,25 - 0,54), concluindo que há superioridade da EMTr ativa em comparação com a estimulação placebo. <sup>20</sup>

Várias metanálises foram realizadas com pacientes com depressão resistente. O conceito de depressão resistente se alterna entre os artigos, mas, em sua maioria, faz referência à falha de resposta a dois antidepressivos. Lam e colaboradores (2008) realizaram uma metanálise com 24 ensaios clínicos randomizados com pacientes com depressão resistente. Como as metanálises citadas, a maioria dos estudos incluídos por Lam e colaboradores utilizou a EMTr com pulsos de alta frequência (10Hz ou mais) sobre o córtex pré-frontal (CPF) esquerdo (aplicação unilateral). Os resultados foram resposta agrupada e taxa de remissão de 25 e 17% para EMTr ativa, e 9 e 16% para placebo. No entanto, a conclusão dessa metanálise foi que a EMTr é eficaz para o tratamento da depressão resistente, porém, mais estudos são necessários para que seja considerada como primeira linha, dada as relativas baixas taxas de resposta e remissão.

**Lembrar:** Em 2009, o Food Drug Administration (FDA), órgão regulador americano, aprovou a EMTr para tratamento da depressão não responsiva ao uso de apenas um antidepressivo.<sup>20</sup>

Apesar de haver estudos, inclusive metanálises, que sugerem a eficácia da EMTr para o tratamento de sintomas negativos da esquizofrenia, ainda são necessários ensaios com melhor metodologia, menos heterogêneos e com maior amostra.

Contudo, para o sintoma de alucinação auditiva, os resultados positivos estão associados à maior força de evidência. Em 2007, uma metanálise <sup>22</sup> avaliou dez estudos placebos-controlados e envolveu 212 pacientes, submetidos à EMTr de baixa frequência (1Hz) em córtex temporoparietal esquerdo, encontrando um tamanho de efeito de 0,76 (95% CI = 0,36 - 1,17) para a EMTr ativa em comparação com placebo. Quando analisados somente ensaios com estimulação contínua, esse tamanho de efeito aumentou para 0,88. A conclusão desse estudo foi que **a EMTr reduz alucinações auditivas quando comparada com placebo**, mas não afeta a gravidade dos sintomas positivos de forma geral. <sup>22</sup>

Outra metanálise interessante data de 2008. Ao se avaliar 232 pacientes, chegou-se a um resultado de médio tamanho de efeito para controle de alucinações auditivas com EMTr de baixa frequência sobre córtex temporoparietal esquerdo, o que sugere a EMTr como tratamento complementar para alucinações auditivas resistentes à medicação.

Em 2010, duas metanálises revisaram artigos, principalmente, randomizados e controlados, e consideraram haver evidências suficientes que demonstram a **eficácia da EMTr no tratamento das alucinações auditivo-verbais**. Mais recentemente, Slotema e colaboradores realizaram um ensaio duplo-cego, placebo-controlado e randomizado com 62 pacientes com o objetivo de investigar a eficácia da EMTr de baixa frequência em córtex temporoparietal esquerdo e em área guiada por neuroimagem em relação ao sintoma de alucinação auditiva resistente. Porém, não foram evidenciadas diferenças significativas de desfecho entre os três grupos (placebo, EMTr em córtex temporoparietal esquerdo e em área guiada por neuroimagem).

Os parâmetros seguros para tratamento da depressão e de alucinações auditivas, segundo o CFM, estão no Quadro 2. 14

Quadro 2

# PARÂMETROS DE EMT<sub>r</sub> PARA TRATAMENTO DE DEPRESSÃO E ALUCINAÇÃO AUDITIVA – CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Parâmetros	Depressão	Depressão	Depressão	Alucinações auditivas
Frequência	10Hz	5Hz	1Hz	1Hz
Intensidade	110% do LM	120% do LM	80 - 100% do LM	80 - 100% do LM
Duração da série	5seg	10seg	20min	20min
Número de séries	25	25	1	1
Intervalo entre as séries	25seg	20seg	Não se aplica	Não se aplica
Número de dias de tratamento	20 ou de acordo com avaliação	20 ou de acordo com avaliação	20 ou de acordo com avaliação	10 ou de acordo com avaliação
Total de pulsos	25.000	25.000	24.000	12.000
Local de aplicação	CPFDLE	CPFDLE	CPFDLD	Córtex temporopa- rietal esquerdo

CPFDLE: córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo; CPFDLD: córtex pré-frontal dorsolateral direito.

Fonte: Adaptado de Conselho Federal de Medicina (2012).<sup>14</sup>

# Contraindicações

As contraindicações à EMTr estão no Quadro 3. 2,3

Quadro 3

CONTRAINDICAÇÕES À EMT			
TIPO DE CONTRAINDICAÇÃO	DESCRIÇÃO DA CONTRAINDICAÇÃO		
Absoluta	Dispositivo metálico na cabeça, exceto na boca (exemplo: implante coclear, eletrodos e clipes de aneurismas).		
Relativa	História pessoal de epilepsia ou parente de primeiro grau com epilepsia idiopática.		
Relativa	Lesões cerebrais vasculares, traumáticas, tumorais, infecciosas e metabólicas, hipertensão intracraniana.		
Relativa	Doença cardiovascular grave ou outra condição médica grave.		
Relativa	Condições que rebaixam limiar convulsivo como alcoolismo, uso de cocaína e privação de sono.		
Relativa	Administração de medicações que diminuem limiar convulsivo, principalmente recém-iniciadas.		
Relativa	Gravidez.		

Fonte: Adaptado de Rigonatti e colaboradores (2004); <sup>2</sup> Rossi e colaboradores (2009).<sup>3</sup>

Para **rastrear contraindicações**, buscando mitigar o risco de intercorrências, a realização do seguinte questionário do Quadro 4 é bastante útil.<sup>3</sup>

#### Quadro 4

### QUESTIONÁRIO PRÉVIO À REALIZAÇÃO DE EMTr PARA AVALIAÇÃO DO PACIENTE

- Você já teve epilepsia ou crise convulsiva?
- Você já teve um desmaio ou síncope? Se sim, descreva em que ocasião(ões)?
- Você já sofreu um trauma na cabeça que foi diagnosticado como uma concussão ou que tenha sido associado com a perda de consciência?
- Você tem algum problema de audição ou zumbido nos ouvidos?
- Você tem implante coclear?
- Você está grávida ou há alguma chance de estar?
- Você tem metal no cérebro, crânio ou em outras partes do seu corpo (por exemplo, lascas, fragmentos, etc.)? Em caso afirmativo, especificar o tipo de metal.
- Você tem um neuroestimulador implantado (por exemplo, estimulação cerebral profunda, estimulação nervosa vagal peridural/subdural)?
- Você tem marca-passo cardíaco ou fios intracardíacos?
- Você tem um dispositivo de infusão de medicamento?
- Você está tomando algum medicamento?
- Alguma vez você recebeu aplicação de EMT? Em caso afirmativo, houve algum problema?
- Você já foi submetido a um exame de ressonância magnética antes? Em caso afirmativo, houve algum problema?
- Você já foi submetido a procedimento cirúrgico no cordão espinhal?
- Você tem alguma derivação espinhal ou ventricular?

Fonte: Adaptado de Rossi e colaboradores (2009).

#### Atividade

- 6. Em quais casos a EMT é indicada no Brasil?
  - A) Depressão, transtorno obsessivo-compulsivo e sintomas negativos na esquizofrenia
  - B) Depressão, transtorno e estresse pós-traumático e alucinações auditivas na esquizofrenia.
  - C) Depressão e sintomas negativos na esquizofrenia.
  - D) Depressão uni e bipolar, alucinações auditivas na esquizofrenia e planejamento de neurocirurgia.

Resposta no final do artigo

- 7. Em relação à contraindicação à EMTr, é correto afirmar que:
  - A) a única contraindicação absoluta à EMTr é a presença de dispositivo metálico próximo à bobina (como implante coclear).
  - B) gravidez não representa contraindicação ao tratamento com EMTr.
  - C) história pessoal de epilepsia e lesão cerebral traumática são contraindicações absolutas à EMTr.
  - D) alcoolismo não é contraindicação relativa de EMTr.

Resposta no final do artigo

#### Possíveis efeitos colaterais e segurança

A **segurança da EMTr** tem sido demonstrada por metanálises recentes.<sup>3</sup> Embora esteja sendo cada vez mais utilizada em áreas não motoras, as normas de segurança se baseiam em parâmetros de áreas motoras.

A indução de convulsões é um efeito adverso raro da EMTr, mas o mais grave. Diversos casos de convulsões acidentais foram relatados antes da definição dos limites de segurança de 1998 (Tabela 1).

Tabela 1

VALORES SEGUROS DE DURAÇÃO DE SÉRIE (EM SEGUNDOS) PARA DADOS VALORES DE FREQUÊNCIA E INTENSIDADE						
Frequência	(Hz)	1	5	10	20	25
	100	> 1.800,00	> 10,0	> 5,0	2,05	1,28
	110	> 1.800,00	> 10,00	> 5,00	1,6	0,84
	120	360	>10,00	4,2	1	0,4
	130	> 50,00	> 10,00	2,9	0,55	0,24
	140	> 50,00	7,6	1,3	0,35	0,2
Intensidade (% do	150	> 50,00	5,2	0,8	0,25	0,24
limiar do potencial	160	> 50,00	3,6	0,9	0,25	0,2
motor evocado)	170	27	2,6	0,8	0,15	0,12
	180	11	2,4	0,5	0,2	0,08
	190	11	1,6	0,6	0,25	0,12
	200	8	1,4	0,4	0,2	0,12
	210	7	1,6	0,3	0,1	0,08
	220	6	1,2	0,3	0,1	0,08

Fonte: Adaptado de Wassermann (1998).

**Lembrar:** Ao se considerar o número elevado de pacientes que foram submetidos à EMTr desde 1998 e o número de crises convulsivas acidentais, pode-se afirmar que esse risco, de fato, é baixo<sup>3</sup> e está relacionado com altas frequências e intervalos muito curtos entre as séries de estímulos<sup>26,27</sup> (Tabela 2).

Tabela 2

VALORES DE SEGURANÇA DE INTERVALOS ENTRE SÉRIES PARA DADOS VALORES DE FREQUÊNCIA E INTENSIDADE			
E	Intensidade (% do LM)		
Frequência (Hz)	≤110% LM	> 110% LM	
≤ 20	5seg <sup>a</sup>	60seg <sup>b</sup>	
> 20	60seg <sup>b</sup>	60seg <sup>b</sup>	

a Talvez menos, mas ainda não definido: maior que 1 definitivamente.

Fonte: Adaptado de Chen e colaboradores (1997).<sup>27</sup>

As **convulsões** são causadas por descargas hipersincronizadas de grupos de neurônios na substância cinzenta, havendo um desequilíbrio entre a atividade inibitória e a excitatória sináptica, em favor da excitatória. Outro dado importante se refere ao local de estímulo: estudos sugerem o córtex motor como a região mais epileptogênica. 1

Apesar de não haver estudos conclusivos sobre o uso de medicação concomitante à EMTr, sabe-se que há fármacos que diminuem o limiar convulsivo, assim como suspensão abrupta deles, facilitando o surgimento de convulsões. Por isso, deve-se avaliar com cuidado essa relação de riscobenefício.

Lista de substâncias e medicamentos que representam grande ou relativo risco quando consumidos isoladamente ou combinados:

- **Grande risco:** imipramina, amitriptilina, doxepina, nortriptilina, maprotilina, clorpromazina, clozapina, ganciclovir, ritonavir, anfetaminas, cocaína, (MDMA, ecstasy), fenciclidina (PCP, pó de anjo), quetamina, gama-hidroxibutirato (GHB), álcool e teofilina. <sup>3,20</sup>
- Risco relativo: mianserina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, reboxetina, venlafaxina, duloxetina, bupropiona, mirtazapina, flufenazina, pimozida, haloperidol, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona, risperidona, cloroquina, mefloquina, imipenem, penicilina, ampicilina, cefalosporina, metronidazol, isoniazida, levofloxacina, clorambucil, ciclosporina, metotrexato, vincristina, citosina arabinosido, lítio, anticolinérgicos, anti-histamínicos, simpatomiméticos.

A retirada abrupta e recente de álcool, barbituratos, benzodiazepínicos, meprobamato e cloral oferece grande risco de convulsão. 3,20

b Provavelmente menos, mas ainda não definido.

De forma geral, **a EMTr é bem tolerada e experimentada como indolor** pela maioria dos pacientes. Porém, dor no local da aplicação, dor de cabeça e desconforto são os efeitos colaterais mais comuns conforme demonstrou a análise de todas as publicações sobre o tema, entre janeiro de 1998 e dezembro de 2003. 3,20

A intensidade da dor varia de indivíduo para indivíduo, de acordo com a sua suscetibilidade, o local da aplicação, o desenho da bobina, a intensidade e a frequência da estimulação. Em recente metanálise sobre segurança da EMTr na depressão, que avaliou todos os estudos controlados por placebo, relatando especificamente efeitos adversos, cerca de 28% dos pacientes experimentaram dor e 39% experimentaram desconforto. A sensação cutânea é causada pela passagem do estímulo que provoca contração da musculatura do couro cabeludo e da face. Esse aspecto é insignificante do ponto de vista da segurança. Até a data da publicação, menos de 2% dos pacientes descontinuaram o tratamento em função de dor e desconforto. Pode haver ainda náuseas e dor no pescoço, menos frequentes e de menos importância, que são transitórias e desaparecem ao longo do tratamento.

**Lembrar:** Na maior parte das vezes, a dor causada pela EMTr, inclusive a de dente, é transitória e desaparece rapidamente. <sup>20</sup> Um analgésico oral comum pode ser usado com bons resultados. <sup>20</sup> Não existe relato de ataque de enxaqueca mesmo em pacientes enxaquecosos que se submeteram à EMT como tratamento. <sup>3,20</sup>

Tem sido relatado que o **desconforto local da EMTr pré-frontal** diminui ao longo dos primeiros dias do tratamento diário. Com esse conhecimento, alguns ensaios de EMT têm adotado um início intencional abaixo da dose alvo, aumentando gradativamente na primeira semana de tratamento. 3,20

Outro possível efeito adverso é a **síncope neurocardiogênica**, um desconforto físico e uma reação comum à ansiedade. Esse efeito pode ocorrer com mais frequência do que as crises epilépticas durante a EMTr <sup>20</sup> e outros procedimentos médicos. <sup>3, 20</sup>

O diagnóstico diferencial entre crise convulsiva e síncope pode ser difícil quando a sintomatologia for muito parecida (endurecimento tônico, automatismos orais e motores, incontinência urinária e ferimentos decorrentes da queda), mas a rápida recuperação da clareza de consciência (segundos) fala a favor da síncope, haja vista que na convulsão, por mais rápida que seja, a recuperação demanda minutos. Angústia visceral, náusea, tontura, palidez, sensação de calor, bradicardia e

queixas premonitórias, como "preciso de ar, preciso me deitar..." também favorecem o diagnóstico de colapso circulatório.  $^{3,20}$ 

As medidas iniciais de socorro para suspeita de convulsão e de síncope são idênticas. A aplicação de EMTr deve ser imediatamente interrompida, as vias aéreas mantidas pérvias, com fonte de oxigênio disponível, e a função cardiovascular deve ser avaliada. 3,20

Um intenso artefato acústico, superior a 140dB, é produzido durante o processo de EMTr, o que excede os níveis de segurança recomendados para o sistema auditivo. Alguns estudos (Pascual-Leon e colaboradores, 1992; Loo e colaboradores, 2001; Rossi e colaboradores, 2009) apontaram um aumento transitório do limiar auditivo após EMT. Todavia, na maioria dos artigos nos quais os indivíduos usaram protetores auriculares, não foi observada alteração na função auditiva após a EMT. Dessa forma, alguns cuidados são recomendados:

- uso de protetores auriculares;
- avaliação auditiva de pacientes que perceberem alteração auditiva, zumbido ou plenitude auricular após EMTr;
- avaliação da relação de risco-benefício do tratamento com EMT em caso de perda auditiva prévia ao procedimento e uso concomitante de medicação ototóxica.<sup>3</sup>

A virada maníaca é uma das alterações psiquiátricas agudas emergentes da EMTr, tanto com alta quanto com baixa frequência, em pacientes com depressão uni ou bipolar <sup>3,20</sup> após estimulação do CPFDLE.

Embora casos isolados sugiram a relação causal entre EMT e mania, a taxa global (13 casos em 53 estudos randomizados com pacientes deprimidos) parece baixa (0,84% para mania com EMTr ativa e 0,73% para EMTr placebo)<sup>20</sup>. Da mesma forma, há relato de que EMTr induziu sintomas psicóticos, de ansiedade, agitação, ideação suicida e insônia.<sup>20</sup>

Quanto aos **efeitos ocasionados pela exposição ao campo magnético** em pacientes e em operadores, ainda existe uma lacuna de conhecimento. Para pacientes, sugere-se que a exposição crônica a campos eletromagnéticos seja segura em níveis mais intensos do que os possivelmente produzidos pela EMT. 3

Karlstrom e colaboradores (2006) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a exposição ao campo magnético na equipe que opera a máquina de EMTr. O resultado mostrou que a exposição excede os limites recomendados em distâncias de 0,7m da bobina, o que indica necessidade de novos estudos que identifiquem padrões de segurança ocupacional (Quadro 5).

# Quadro 5

EFEITOS COLATERAIS DA EMTr				
EFEITO COLATERAL	EMTR DE BAIXA FREQUÊNCIA	EMTR DE ALTA FREQUÊNCIA		
Convulsão	Raro (mais comum, efeito protetor)	Possível (risco estimado de 1,4% em pacientes epilépticos e menos de 1% em indivíduos saudáveis)		
Episódio de hipomania	Raro	Possível após estimulação pré- frontal esquerda		
Síncope	Possível como epifenômeno	Possível como epifenômeno		
Dor de cabeça, dor local, dor no pescoço, dor de dente e parestesia	Frequente	Frequente		
Alteração de audição transitória	Possível	Possível		
Alteração cognitiva ou neuropsicológica transitória	Insignificante	Insignificante		
Alterações cerebrais estruturais	Inconsistente	Inconsistente		
Histotoxicidade	Inconsistente	Inconsistente		
Indução de corrente em circuitos elétricos	Teoricamente possível, mas apenas se estímulo for induzido perto de dispositivos elétricos	Teoricamente possível, mas apenas se estímulo for induzido perto de dispositivos elétricos		
Queimaduras por eletrodos no couro cabeludo	Não relatadas	Relatadas ocasionalmente		
Efeitos biológicos transitórios	Não relatados	Alterações transitórias de TSH e lactato sérico		

TSH: hormônio estimulante da tireoide.

Fonte: Adaptado de Rossi e colaboradores (2009).<sup>3</sup>

#### Atividade

- 8. A indução de convulsões é um efeito adverso
  - A) comum da EMTr e o mais grave.
  - B) raro da EMTr e o mais brando.
  - C) comum da EMTr e o mais recorrente.
  - D) raro da EMTr, mas o mais grave.

Resposta no final do artigo

9. Sobre os possíveis efeitos colaterais e segurança da EMTr, assinale V (verdadeiro) ou F (falso). ) As convulsões são causadas por descargas hipersincronizadas de grupos de neurônios na substância cinzenta, havendo um desequilíbrio entre a atividade inibitória e a excitatória sináptica, em favor da primeira. ) Estudos conclusivos sobre o uso de medicação concomitante à EMTr indicam os principais fármacos a serem utilizados. ) Há fármacos que diminuem o limiar convulsivo, facilitando o surgimento de convulsões, assim como suspensão abrupta deles Assinale a alternativa que apresenta a sequência correta. A) V - F - VB) F - V - FC) V - V - FD) F - F - V

Resposta no final do artigo

- 10. A região cortical mais epileptogênica é
  - A) córtex motor.
  - B) CPFDLD.
  - C) CPFDLE.
  - D) córtex temporoparietal.

Resposta no final do artigo

- 11. Correlacione as colunas com alguns medicamentos que representam grande ou relativo risco quando consumidos isoladamente ou combinados.
- (1) Grande risco
- (2) Relativo risco
  - () Penicilina
  - () Lítio
  - () Anfetaminas
  - () Imipramina
  - () Anti-histamínicos

Resposta no final do artigo

- 12. Sobre a EMTr é INCORRETO afirmar que
  - A) dor no local da aplicação, dor de cabeça e desconforto são os efeitos colaterais mais comuns da EMTr.
  - B) a intensidade da dor varia de indivíduo para indivíduo, de acordo com sua susceptilidade,

- local da aplicação, desenho da bobina, intensidade e frequência da estimulação.
- C) a sensação cutânea é causada pela passagem do estímulo que provoca contração da musculatura do couro cabeludo e da face.
- D) o diagnóstico diferencial entre crise convulsiva e síncope é fácil, mesmo quando a sintomatologia for muito parecida.

Resposta no final do artigo

## Uso em populações específicas

A maior parte dos estudos sobre EMTr em transtornos psiquiátricos em populações específicas, como crianças, adolescentes, idosos e gestantes, é voltada para o **tratamento da depressão**.

#### Crianças e adolescentes

As evidências do uso da EMTr em crianças e em adolescentes não são tão robustas, principalmente quando se trata especificamente de crianças. Em 2006, Loo e colaboradores realizaram um estudo piloto com dois adolescentes com depressão maior tratados com a EMTr que demonstrou eficácia e segurança de acordo com diversas escalas de gravidade e testes cognitivos. Dois anos mais tarde, em 2008, um estudo aberto com nove adolescentes com depressão grave refratária, que foram submetidos a tratamento com 20 sessões de EMTr no CPFDL, concluiu que essa técnica diminuiu significativamente a sintomatologia depressiva.

Mais recentemente, um estudo com longo seguimento acompanhou adolescentes com depressão refratária após terem realizado tratamento com EMTr, demonstrando a segurança da técnica, sem prejuízo cognitivo e cujos benefícios puderam ser observados até três anos após o tratamento. Outro importante estudo de 2012, duplo-cego, placebo-controlado, avaliou a resposta de 60 pacientes jovens no primeiro episódio de depressão maior e concluiu que a EMTr acelera a resposta terapêutica ao antidepressivo citalopram no uso combinado.

Quanto à segurança, existe um relato de caso de uma jovem de 15 anos, sem história prévia de epilepsia, que apresentou convulsão na primeira sessão de EMTr para tratamento de depressão. A aplicação de EMTr de alta frequência no córtex pré-frontal (CPF) de adolescentes com depressão possivelmente aumenta a excitabilidade cortical, explicando o risco de convulsão.

A indicação de EMTr para tratamento de depressão em crianças e adolescentes pode ser feita, porém, com extrema cautela, considerando especialmente o risco-benefício, uma vez que os dados atuais descrevem algum grau de segurança e redução de sintomas, mas a evidência ainda é

insuficiente para se estabelecer a segurança e eficácia nessa população. 20

**Novas pesquisas com EMTr são necessárias** em adolescentes e, principalmente, em crianças com transtorno depressivo para que se estabeleçam critérios específicos para indicação, parâmetros ideais e a localização do estímulo, além de se estabelecer a segurança a longo prazo. <sup>20</sup>

Nas diretrizes baseadas na Conferência de Siena (2008), a recomendação é a de não usar EMTr para crianças, exceto quando houver indicação clínica imperativa como epilepsia refratária ou em algumas condições psiquiátricas, pois não existe evidência suficiente a respeito de potenciais efeitos colaterais.<sup>3</sup>

#### Idosos

A partir de evidências prévias de que pacientes idosos deprimidos responderiam menos à EMTr e de estudos em modelos animais que sugeriram menor reatividade hipocampal à EMTr relacionada à idade, Manes e colaboradores realizaram um estudo placebo-controlado, buscando demonstrar a eficácia dessa técnica no tratamento de idosos deprimidos. Foram aplicadas cinco sessões de EMTr (20Hz, 2seg, 20 séries, 80% LM) no CPFDLE de 20 idosos e não houve diferença estatisticamente significativa em termos de eficácia em relação ao placebo, possivelmente em função dos parâmetros utilizados. Observou-se, ainda, que pacientes com maior atrofia frontal apresentaram piores respostas. Moser e colaboradores conduziram um estudo controlado, estimulando o CPFDLE para tratamento de depressão refratária em uma população de idosos e em adultos de meia idade e apontaram melhora dos resultados em testes cognitivos. <sup>20</sup>

Em 2004, 24 pacientes idosos com depressão refratária em uso de antidepressivo foram randomizados para receberem 10 sessões de EMTr com os seguintes parâmetros: 20Hz, 20 séries, 28seg de intervalo, 100% LM. Nesse estudo, não se observou melhora significativa no grupo com tratamento ativo, mas demonstrou-se, entretanto, que a EMTr é uma técnica segura em idosos e que não provoca prejuízo cognitivo. <sup>20</sup>

Partindo de evidências prévias de que o efeito antidepressivo da EMTr seria menor em idosos deprimidos com atrofia cortical do que em pacientes jovens, um grupo se propôs a investigar essa população com estímulos de maior intensidade. Submeteram-se 18 idosos com depressão refratária a 15 sessões de EMTr com intensidade média 114% do LM. Esse estudo piloto observou declínio de sintomas depressivos em escalas de depressão na medida em que a intensidade do estímulo é corrigida para atrofia cortical. Para atrofia cortical.

Um estudo aberto foi publicado em 2007. Nele, 20 pacientes idosos com depressão refratária

foram tratados com 10 sessões de EMTr no CPFDLE com 10Hz, 8 segundos, 20 séries e 100% LM. Sugeriu-se que a EMTr seria um método eficaz para o tratamento de depressão nesse subgrupo respaldado por um declínio estatisticamente significativo em escalas de depressão. Um último e extenso estudo de revisão de 2010, realizado por um grupo francês, sobre a eficácia e segurança da EMTr em idosos com transtorno depressivo, concluiu que, apesar de resultados prévios ainda contraditórios, a EMTr pode ser uma técnica eficaz e segura nessa população.

## Gestantes

Existem relatos de caso e estudos abertos com EMTr em mulheres grávidas deprimidas que demonstraram resposta terapêutica satisfatória e segurança para a gestante e para o feto. Contudo, não foram encontrados estudos duplo-cegos, controlados por placebo, que corroborem esses achados.

O primeiro estudo sobre o uso de EMTr em gestantes deprimidas foi publicado em 1999. Trata-se de um relato de caso de uma mulher de 36 anos com depressão e ansiedade que foi tratada com EMTr durante o segundo trimestre de gravidez e apresentou substancial alívio de sintomas.<sup>20</sup>

Um estudo aberto, publicado em 2011, selecionou 10 mulheres com transtorno depressivo que estavam no segundo ou terceiro mês de gravidez para serem tratadas com 20 sessões de EMTr em CPFDLD com 1Hz e 100% LM para avaliar a eficácia e a segurança do método. Houve 70% de resposta satisfatória, como a redução de mais de 50% na escala de depressão de Hamilton. Não foram observados efeitos adversos no feto, mesmo após o nascimento, e 40% das gestantes apresentaram cefaleia moderada. Em um recente relato de caso, Gahr e colaboradores referiram não ter encontrado resposta com EMTr em uma mulher grávida deprimida, que, posteriormente, apresentou resposta satisfatória com ECT.

Com base nos achados apresentados, a indicação de EMTr para mulheres grávidas deve ser cautelosa, com avaliação da relação risco-benefício, pois não há conhecimento suficiente que garanta a eficácia e a segurança dessa técnica terapêutica nesse subgrupo de pacientes. <sup>20</sup>

#### Atividade

- 13. Quanto ao uso de EMTr em populações específicas, marque V (verdadeiro) ou F (falso).
  - ( ) Existe literatura de mais relevância respaldando o uso da EMTr em crianças do que em adolescentes.
  - ( ) O aumento da intensidade da EMTr é um fator que pode estar relacionado a melhores

resultados no tratamento da depressão em idosos.

( ) Devido ao risco do uso de medicação durante a gravidez, a EMTr representa um opção terapêutica importante para depressão que garante segurança para paciente e feto

Assinale a alternativa que apresenta a sequência correta.

- A) V F V
- B) F V F
- C) V V F
- D) F F V

Resposta no final do artigo

4. Conforme as diretrizes baseadas na Conferencia de Siena (2008), não se deve usar EM1r para
rianças. Existe exceção para essa recomendação?
5 6 1

- 15. Sobre o estudo aberto publicado em 2011, que selecionou 10 mulheres com transtorno depressivo que estavam no segundo ou terceiro mês de gravidez para serem tratadas com 20 sessões de EMTr em CPFDLD com 1Hz e 100% LM, é INCORRETO afirmar que
  - E) houve 70% de resposta satisfatória.
  - F) houve redução de mais de 50% na escala de depressão de Hamilton.
  - G) foram observados efeitos adversos no feto.
  - H) 40% das gestantes apresentaram cefaleia moderada.

Resposta no final do artigo

#### Caso Clínico

Homem de 40 anos, sem comorbidades clínicas, apresentou melhora parcial de sintomas depressivos em uso de venlafaxina na dose de 150mg/dia, com remissão total de ideação suicida e insônia e parcial de tristeza.

Anteriormente, já havia usado outros antidepressivos (imipramina e fluoxetina) sem resposta. No entanto, ainda mantém sintomas como desânimo e anedonia, apesar de já estar em uso de venlafaxina 150mg/dia há mais de seis meses. Queixa-se, ainda, de disfunção sexual importante que tem ocasionado problemas em sua relação conjugal. Diz ter pensado em mudar de medicação, mas tem receio de piorar novamente.

#### Atividade

Resposta no final do artigo
sobre esse procedimento.
possibilidade para seu tratamento, inclusive por já estar em uso de medicação, e pede informações
16. A partir do que foi apresentado, o paciente do caso clínico gostaria de saber se a EMTr é uma

#### Conclusão

A EMT é uma técnica que não necessita de anestesia, não é invasiva e possui poucos efeitos colaterais. Ela é capaz de levar à despolarização neuronal e, ao ser aplicada com pulsos de forma repetitiva, modula a excitabilidade cortical, podendo levar a alterações comportamentais e efeito terapêutico. O efeito terapêutico da EMTr se estende além do tempo de estimulação, assim como sua ação não se limita apenas à região cortical estimulada. O número de publicações nessa área é crescente e o resultado disso é a aprovação de seu uso no Brasil para tratamento de depressão uni e bipolar, além de alucinações auditivas na esquizofrenia.

Existem lacunas de conhecimento importantes que poderiam ampliar ainda mais o uso da EMTr para populações e transtornos cujos recursos de tratamento atuais atingem resposta, no máximo, parcial em grande parte das vezes. Por conseguinte, são necessários novos ensaios randomizados e controlados com objetivo de aumentar o domínio e entendimento sobre essa técnica.

## Respostas às atividades e comentários

#### Atividade 1

Resposta: **D** 

Comentário: O desenvolvimento da EMT está relacionado a dois importantes conceitos: o primeiro conceito se refere à localização funcional, associação de certas regiões cerebrais a funções cognitivas, motoras ou comportamentos específicos, como demonstrou Broca ao descrever casos de pacientes com afasia e lesões em lobo frontal esquerdo; o segundo conceito se relaciona à descoberta de Faraday, em 1831: o princípio da indução eletromagnética, no qual energia magnética pode ser convertida em energia elétrica e vice-versa. Esses conceitos foram combina- dos com êxito em 1985, quando Barker, Jalinous e Freeston desenvolveram o primeiro aparelho de EMT moderno,

41

capaz de produzir um campo magnético intenso suficiente para obter potenciais nervosos e potenciais motores evocados.

#### Atividade 2

Resposta: A

#### Atividade 3

Resposta: C

Comentário: Quando os pulsos são aplicados repetidamente, podem modular a excitabilidade cortical, de forma inibitória ou excitatória, dependendo dos parâmetros ajustados, principalmente da frequência de estimulação.

#### Atividade 4

Resposta: A

Comentário: A EMTr é um procedimento seguro e com poucos efeitos colaterais, mas, além de conduzida por médico treinado, deve ser realizada em ambiente equipados com ponto de oxigênio, oxímetro de pulso, máscara de Venturi, máscara laríngea, cânula nasal, máscara para macronebulização, laringoscópio, mandril, tubos para intubação orotraqueal de diferentes tamanhos, ambu, escalpes, jelcos, seringas e agulhas para administração de medicamentos, esparadrapo, aspirador (portátil) equipamentos de proteção individual (luvas, óculos etc.), analgésicos, diazepam injetável e oral, fenobarbital injetável, hidantal injetável, midazolam injetável, antiarrítmicos, broncodilatadores, soro fisiológico a 0,9%, solução de glicose a 25 e 50%.

#### Atividade 5

Resposta: **B** 

Comentário: A bobina mais usada é a em forma de oito, que é capaz de focar mais e, por isso, precisa de menor intensidade, sendo também a de melhor relação alcance e capacidade de focar. As duas bobinas alcançam profundidade semelhantes, variando de 1 a 3cm para a bobina circular e de 0,9 a 3,4cm para a bobina em oito.

#### Atividade 6

Resposta: **D** 

Comentário: Segundo resolução do CFM, de 2012, as indicações de EMTr psiquiátricas de EMTr são depressão uni e bipolar e alucinações auditivas na esquizofrenia. A EMT também está indicada para planejamento neurocirúrgico.

42

Atividade 7

Resposta: A

Comentário: Gravidez é uma contraindicação relativa pela falta de evidência em relação à segurança do procedimento. História pessoal de epilepsia e lesão cerebral traumática são contraindicações relativas, devendo ser avaliada relação de risco-benefício. Alcoolismo é contraindicação relativa por diminuir limiar convulsivo, assim como a suspensão abrupta do álcool também o faz

Atividade 8

Resposta: D

Atividade 9

Resposta: **D** 

Comentário: As convulsões são causadas por descargas hipersincronizadas de grupos de neurônios na substância cinzenta, havendo um desequilíbrio entre a Atividade inibitória e a excitatória sináptica, em favor da excitatória. Apesar de não haver estudos conclusivos sobre o uso de medicação concomitante à EMTr, sabe-se que há fármacos que diminuem o limiar convulsivo, facilitando o surgimento de convulsões, assim como suspensão abrupta delas. Por isso, deve-se avaliar com cuidado essa relação de risco-benefício.

Atividade 10

Resposta: A

Comentário: Segundo a literatura, a estimulação de córtex motor tem maior chance de induzir convulsão do que em outros locais de aplicação.

Atividade 11

Resposta: 2 - 2 - 1 - 1 - 2

Atividade 12

Resposta: **D** 

Comentário: O diagnóstico diferencial entre crise convulsiva e síncope pode ser difícil quando a sintomatologia for muito parecida (endurecimento tônico, automatismos orais e motores, incontinência urinária e ferimentos decorrentes da queda), mas a rápida recuperação da clareza de consciência (segundos) fala a favor da síncope, haja vista que na convulsão, por mais rápida que

seja, a recuperação demanda minutos. Angústia visceral, náusea, tontura, palidez, sensação de calor, bradicardia e queixas premonitórias, tais como: "preciso de ar, preciso me deitar..." também favorecem o diagnóstico de colapso circulatório.

#### Atividade 13

#### Resposta: B

Comentário: Existe pouca literatura sobre o uso de EMTr em crianças, menos, inclusive, do que em adolescentes. O aumento de intensidade pode melhorar o resultado do tratamento da depressão com EMTr ao minimizar um fator que dificulta o alcance do campo que é a atrofia cortical, comum em idosos. Não existe literatura relevante o suficiente que comprove a segurança e eficácia da EMTr na depressão de mulheres grávidas até o momento.

#### Atividade 14

# Resposta: Tratamento de epilepsia refratária

Comentário: Segundo a Conferência de Siena, a tratamento de epilepsia refratária representa indicação clínica de exceção para uso de EMTr em crianças.

#### Atividade 15

#### Resposta: C

Comentário: No estudo aberto publicado em 2011, não foram observados efeitos adversos no feto, mesmo após o nascimento.

#### Atividade 16

Resposta: A EMTr pode ser uma opção terapêutica para a depressão desse paciente, pois a eficácia dessa técnica para a depressão é comprovada e não há contraindicações (o paciente nega comorbidades clínicas, mas é importante que sejam realizadas perguntas sobre dispositivos metálicos, uso de álcool, de drogas e de outras medicações, história familiar de epilepsia, lesões cerebrais e traumas). Em relação ao uso da venlafaxina, essa substância pode ser mantida durante a EMTr com maior atenção para episódios de convulsão porque esse medicamento diminui o limiar convulsivo. De acordo com a resposta do paciente à EMTr, pode-se avaliar, ainda, a redução gradual da dose de venlafaxina, com objetivo de minimizar o efeito colateral de disfunção sexual. Deve-se explicar a ele que se trata de uma técnica não invasiva, que não requer anestesia e possui poucos efeitos colaterais. O paciente deve ser informado que os efeitos adversos mais comuns são: dor no local da aplicação, dor de cabeça e desconforto, mas que esses sintomas são transitórios. Além disso,

respondem bem a analgésicos comuns e não têm repercussão quanto à segurança do procedimento. Outros possíveis efeitos colaterais são mais raros como: indução de crise convulsiva, virada maníaca, síncope cardiogênica e náuseas. Outra informação que deve ser passada ao paciente é que a EMTr será realizada em sala com equipamentos e medicações para manejo de possíveis intercorrências, além de o paciente usar protetores auriculares para evitar qualquer déficit auditivo. O paciente deve estar ciente ainda que, para uma boa resposta, o tratamento tem duração de, no mínimo, 20 sessões, sendo uma por dia, e que os efeitos terapêuticos vão além do período da EMTr.

#### Referências

- 1. George MS, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in clinical psychiatry. Arlington, Virginia:
  - American Psychiatric Publishing Inc; 2007.
- 2. Rigonatti SP, Rosa MA, Rosa MO. Eletroconvulsoterapia. São Paulo: Vetor; 2004, p.119-140.
- 3. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol. 2009 Dec;120(12):2008-39. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.
- 4. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. Lancet 1985;1:1106–1107.
- 5. Pridmore S, Khan U, Rosa MA, George MS. Information for assistants of repeated transcranial magnetic stimulation. Int J Ment Health Nurs. 2003 Mar;12(1):22-9.
- 6. Pasual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Cañete C, Catalá MD. Study and modulation of hu- man cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. J Clin Neurophysiol. 1998 Jul;15(4):333-43.
- 7. Dierks T, Linden DE, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, Singer W. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. Neuron 1999;22, 615 621.
- 8. Hoffman, RE, Cavus, I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyper- excitability disorders. Am. J. Psychiatry 2002;159, 1093 1102.
- 9. Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K, Krystal JH. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. Arch. Gen. Psychiatry 2003;60, 49 56.
- 10. Belmaker RH, Grisaru N. Antibipolar potential for transcranial magnetic stimulation. Bipolar Disord. 1999 Dec;1(2):71-2.

- 11. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimula- tion as a clinical treatment for depression. Int J Neuropsychopharmacol. 2008 Feb;11(1):131-47.
- 12. López-Ibor JJ, López-Ibor MI, Pastrana JI. Transcranial magnetic stimulation. Curr Opin Psychia- try. 2008 Nov;21(6):640-4.
- 13. O'Reardon JP, Cristancho P, Pilania P, Bapatla KB, Chuai S, Peshek AD. Patients with a major depressive episode responding to treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) are resistant to the effects of rapid tryptophan depletion. Depress Anxiety. 2007;24(8):537-44.
- 14. Conselho Federal de Medicina. RESOLUÇÃO CFM 1.986/2012.
- 15. Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimula- tion: simulation comparison of 50 coil designs. Brain Stimul. 2013 Jan;6(1):1-13.
- 16. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH, Maertens de Noordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg C. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. Electroencepha- logr Clin Neurophysiol. 1994;91:79–92.
- 17. Brasil-Neto JP, Boechat-Barros R, Mota-Silveira DA. The use of slow-frequency transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression at Brasília University Hospital: Preliminary findings. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2003 Mar. vol.61 no.1 São Paulo.
- 18. Pridmore S, Fernandes Filho JA, Nahas Z, Liberatos C, George MS. Motor threshold in transcranial mag- netic stimulation: a comparison of a neurophysiological method and a visualization of movement method. J ECT. 1998 Mar;14(1):25-7.
- 19. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. J Clin Psychiatry. 2010 Jul;71(7):873-84.
- 20. Baczynski TP, Mochcovitch MD, Nardi AE, Alves MJO, Abreu PSB, Gil A, Rêgo SRM, Andrada NC, Silva AG, Marcolin MA. Projeto Diretrizes: Estimulação Magnética Transcranina na Depressão. Associação Médica Brasileira e Associação Brasileira de Psiquiatria 2013 [no prelo].
- 21. Prikryl R. Repetitive transcranial magnetic stimulation and treatment of negative symptoms of schizophre- nia. Neuro Endocrinol Lett. 2011;32(2):121-6.

- 22. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2007 Mar;68(3):416-21.
- 23. Tranulis C, Sepehry AA, Galinowski A, Stip E. Should we treat auditory hallucinations with repetitive transcranial magnetic stimulation? A metaanalysis. Can J Psychiatry. 2008 Sep;53(9):577-86.
- 24. Jandl M. [The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in auditory verbal hallucinations (AVH)]. Fortschr Neurol Psychiatr. 2010 Nov;78(11):632-43.
- 25. Slotema CW, Blom JD, de Weijer AD, Diederen KM, Goekoop R, Looijestijn J, Daalman K, Rijkaart AM, Kahn RS, Hoek HW, Sommer IE. Can low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation really relieve medication-resistant auditory verbal hallucinations? Negative results from a large randomized controlled trial. Biol Psychiatry. 2011 Mar 1;69(5):450-6.
- 26. Wassermannn EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1998; 108:1–16.
- 27. Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermannn EM, Hallett M, Cohen LG. Safety of different intertrain intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1997; 105:415–21.
- 28. Karlström EF, Lundström R, Stensson O, Mild KH. Therapeutic staff exposure to magnetic field pulses during TMS/rTMS treatments. Bioelectromagnetics. 2006; 27:156–8.
- 29. Croarkin PE, Wall CA, McClintock SM, Kozel FA, Husain MM, Sampson SM. The emerging role for repeti- tive transcranial magnetic stimulation in optimizing the treatment of adolescent depression. J ECT. 2010 Dec;26(4):323-9.
- 30. Manes F, Jorge R, Morcuende M, Yamada T, Paradiso S, Robinson RG. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. Int Psychogeriatr. 2001 Jun;13(2):225-31.

## Primeiro artigo:

High-frequency rTMS to treat refractory binge eating disorder and comorbid depression: a case report.

CNS Neurol Disord Drug Targets. 2014;13(5):771-5.

# High-Frequency rTMS to Treat Refractory Binge Eating Disorder and Comorbid Depression: A Case Report

Tathiana Pires Baczynski<sup>1</sup>, Carolina Hanna de Aquino Chaim<sup>1</sup>, Bruno Palazzo Nazar<sup>2</sup>, Mauro Giovanni Carta<sup>3</sup>, Oscar Arias-Carrión<sup>4</sup>, Adriana Cardoso Silva<sup>1</sup>, Sergio Machado<sup>1,5,6</sup>, Antonio Egidio Nardi<sup>1</sup>

#### Abstract:

Binge eating disorder (BED) has limited therapeutic options. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a modulation technique of cortical excitability that has shown good results in treating certain psychiatric disorders by correcting dysfunctional cortical regions. We hypothesize that rTMS could be an alternative therapy for BED through potential modulation action on frontostriatal abnormalities and dopaminergic pathways noted by neuroimaging. We report the case of a young woman presenting refractory BED and comorbid depression treated with 20 sessions of rTMS for 30 minutes over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) at 10 Hz for about a month (2400 stimuli per day). She answered two self-report questionnaires, the Binge Eating Scale (BES) and the Beck Depression Inventory (BDI). Before rTMS treatment, the BES score was 38, and the BDI score was 42. Three days after rTMS treatment, the BES score was 27 and the BDI

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Panic & Respiration Laboratory, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro; INCT Translational Medicine (CNPq), Brazil.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Eating Disorders and Obesity Group, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, Brazil.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Department of Public Health and Clinical and Molecular Medicine, University of Cagliari, Italy.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Movement Disorders and Transcranial Magnetic Stimulation Unit, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud. México DF, México.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup>Institute of Phylosophy, Federal University of Uberlândia (IFILO/UFU).

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup>Physical Activity Neuroscience, Physical Activity Sciences Postgraduate Program - Salgado de Oliveira University, Niterói, Brazil.

score was 23, and the patient referred to no binge eating episodes for that week. Therefore, rTMS could offer a new option of treatment for BED and comorbid depression.

**Key words:** Binge eating disorder, depression, dopamine, frontostriatal pathways, obesity, repetitive transcranial magnetic stimulation.

#### **Introduction:**

Binge eating disorder (BED) was included in Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association – fifth edition (DSM-5) [1] as a valid diagnostic, in the eating disorders (ED) section. It was previously considered a residual ED, placed in the eating disorders not otherwise specified (ED-NOS) category. BED is characterized by recurrent binge eating episodes, in which patients experience loss of control over the type and amount of food ingested, and objectively ingest a larger than expected amount of food in a small time period (e.g., 2 hours) [2]. For a BED diagnosis, patients must present binge eating episodes and markers of cognitive and behavioral dyscontrol over eating habits, as listed by DSM-V [1]. Patients with BED present binge eating episodes at least once a week for a minimum period of three months, and do not engage in recurrent and inadequate compensatory behaviors (e.g., self-induced vomiting and laxative and diuretic abuse) after binge eating episodes, as bulimia nervosa (BN) patients [2-4]. The prevalence of BED in the general population is approximately 4%, and in obese people attending weight control programs, it is approximately 30% [4]. The main psychiatric comorbidities associated with BED are affective disorders and alcohol or substance abuse disorders [3]. A systematic review of BED comorbidity, conducted by Araújo et al. [5], found that the majority of studies observed a significant association between depression and BED, which is also exemplified by our report.

The treatment options for BED include psychotherapy and pharmacotherapy, but even with these interventions combined, effectiveness is only moderate and relapse rates are high [6-10]. A meta-analysis by Vocks *et al.* [9] found that cognitive behavioral interventions had significant effects on the reduction of binge eating episodes, and should be recommended as a first-line treatment. Pharmacotherapy studies have been conducted using mainly antidepressants, anticonvulsants and antiobesity drugs [3]. Two meta-analyses [9,11] and one systematic review [8] agreed that pharmacotherapies exhibited medium effects in the reduction of binge eating. Many guidelines suggest antidepressants, especially selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), as a first-line choice for BED pharmacological therapy [3]. However, multicenter trials showed better binge eating remission rates with sibutramine and topiramate than with SSRIs, when compared to placebo [12-14].

Because present treatment options for BED are scarce and present many limitations, newer and safer options should be investigated. In this context, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been proved to be a technique capable of modulating cortical excitability, producing therapeutic effects when acting over a dysfunctional area, as has been established for depression [15,16] and auditory hallucinations [17].

Searching for dysfunctional regions that could become a focus for the treatment of rTMS, we conducted a review of articles about the neurobiology of BED. Obesity and BED have both been correlated with poor impulse inhibition, which could lead to overeating episodes. Neuroimaging studies in obese BED patients have shown frontal cortex dysfunction in the areas responsible for cognitive processes and inhibitory control, as well as alterations in striatum activity, which could impair the physiological processes associated with reward, satiety and pleasure [18]. BED has been linked to an imbalanced and exaggerated response to suggestions of food, involving reward systems, motor planning and cognitive control [19]. This pattern, which is also related on a lesser scale to cases of obesity without BED, perpetuates a cycle that causes excessive intake of high-calorie food, which promotes ingestive reward deficits that in turn trigger even more episodes of excessive food intake [19].

Studies in obese patients have shown evidence of increased blood flow in the regions of the striatum and also in the orbitofrontal cortex (OFC) in response to pictures of food, and this type of response could be associated with susceptibility to binge eating and consequent weight gain [18-22]. However, there is also a decrease in striatal BOLD signal responses related to the ingestion of food [23], which means that excessive intake of food is related to hypoactivity of the striatum but also to frontostriatal hyperactivity in the presence of visual and olfactory food cues [24]. A very similar pattern in functional neuroimaging has been observed in individuals with addiction [18,25].

Dopamine is a neurotransmitter that has shown itself to be involved in feeding behaviors and also in the physiopathology of both obesity and BED [26]. The presentation of food cues without intake leads to the release of striatal dopamine [4,27] and it has already been suggested that an excessive food intake in humans could be a way of compensating for dopaminergic deficiency [4,28]. Morbidly obese individuals showed a reduction in D2 receptors [29,30], and obese BED patients showed dopaminergic hyperactivity when there was presentation of food, in comparison with controls [4]. Volkow *et al.* [31] suggested that there is a process of modulation of the striatum over the prefrontal cortex by dopaminergic pathways, after comparing neuroimaging exams of obese individuals and controls. The availability of striatal D2 receptors was lower than in controls, and these data were positively correlated with the metabolism of the prefrontal cortex, the medial orbitofrontal cortex, the anterior cingulate gyrus and the somatosensory cortex [31]. Similar results

have been shown in studies conducted in rats. The low density of D2 receptors among these rodents was a predictive factor for weight gain, while rats with a high density of striatal D2 receptors showed significantly lower body weight [18].

In this article, we report the case of a young woman suffering from refractory BED and comorbid major depressive disorder. Based on the findings mentioned above, we decided to use high-frequency stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) to treat both the depression and BED. Extensive literature has already revealed the efficacy of rTMS in the treatment of depression [15,16]. We also believe that rTMS could have therapeutic results for BED. Strafella *et al.* demonstrated that excitatory stimulation over left DLPFC causes ipsilateral striatal dopamine release, which could correct the striatal dopaminergic deficiency suggested above. This dopaminergic deficiency could account for the continuous pursuit of immediate reward with binge eating, to satisfy this internal deficit [32]. Volkow *et al.* correlated the low availability of striatal D2 receptors with hypometabolism of prefrontal region, in particular of DLPFC [31]. Accordingly to these findings, we also attempted to intervene in altered frontostriatal circuitry in order to normalize inhibitory control and rectify inappropriate behavioral response tendencies.

## **Methods:**

The experimental protocol was approved by the Review Board of the Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro. The patient signed a written consent form.

The patient was a 19-year-old, left-handed, female university student who sought treatment for binge eating and depression. During the psychiatric evaluation, she presented the DSM-5 criteria for current diagnoses of BED and for a major depressive episode. The patient had a body mass index (BMI) of 48 kg/m² and had already treated BED with sibutramine 15 mg/day for more than 10 months with poor response. She had been taking fluoxetine 60 mg/day and topiramate 200 mg/day for approximately 18 months, also without satisfactory results. She had also received psychodynamic psychotherapy for 5 years with a poor response on binge eating and depressive symptoms. By the time of the present evaluation, the patient had been attending cognitive behavioral therapy (CBT) for 4 months and family therapy for 2 months, without response regarding the binge eating and depressive symptoms. Additionally, the patient stated that her present medication did not have any clinical effects, and she used it irregularly some weeks. She wished to undergo gastric bypass surgery, but was refused because of binge eating severity, and poor adherence to pre-surgical care. Because her psychiatric status did not respond to psychopharmacological or psychotherapy, we invited her to receive rTMS.

The patient was discontinued from her medication 1 month before baseline evaluation, leaving only fluoxetine 20 mg/day, and stated she didn't note any symptomatic difference. After initiating rTMS, no other strategies were added. Repetitive transcranial magnetic stimulation was applied to the left DLPFC, using F3 of the international 10-20 EEG system, for 20 stimulation sessions of 30 minutes each, spread over 4 weeks and 2 days. A Neuro-MS Magnetic Stimulator (Neurosoft - Equipamentos Médicos, Brasil), with an air-cooling figure-eight coil, was used. The stimulation was administered at 10 Hz for 4 s, with 26 s between trains, with intensity of 120% of the motor threshold (MT) for 30 minutes (2400 stimuli per day). The patient received weekly psychiatric evaluations. Clinical assessments were all performed by the same psychiatrist (a senior supervisor) comprising side effects evaluations, weekly binge eating frequency and eating disorder symptoms, evaluation of global psychopathology (also regarding the mood disorder) and the Clinical Global Impression – Severity Scale (CGI-S). Additionally, she was administered two selfreport questionnaires: the Binge Eating Scale (BES) to evaluate binge eating severity; and the Beck Depression Inventory (BDI) to evaluate depressive symptomatology at rTMS baseline (1 week before the beginning of rTMS), during rTMS treatment (rTMS day 5, rTMS day 10 and rTMS day 20) and at endpoint (3 days after the last stimulation).

#### **Results:**

Data on number of binge eating episodes per week as well as the CGI-S scores collected in weekly assessments can be seen in the figure below (Figure 1) as well as the scores of BES and BDI questionnaires (Figure 2). Her BMI did not change during treatment. Clinically, her mother reported a significant enhancement in her mood. There was also an improvement in self-directedness, expressed as attending rTMS sessions without being accompanied and starting a drawing course after the second week of stimulation.

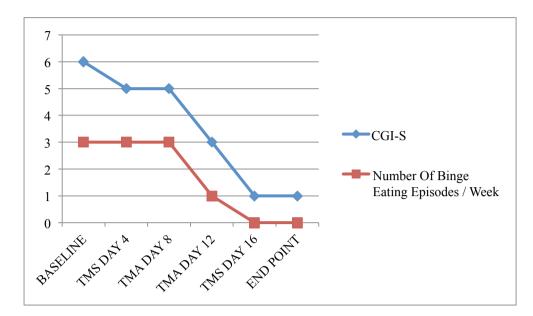


Figure 1: Clinical Global Impression (CGI-S) scores and weekly binge eating frequency at baseline (1 week before rTMS), during 4 weeks of rTMS (TMS Day 4, TMS Day 8, TMS Day12 and TMS Day 16) and at endpoint follow up (3 days after TMS).

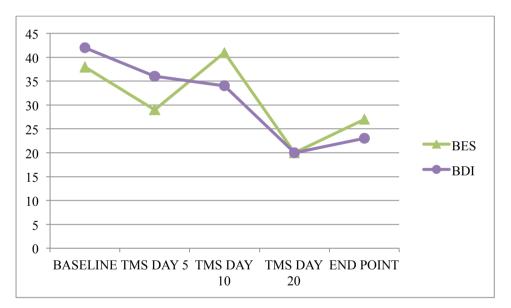


Figure 2: Binge Eating Scale (BES) and Beck Depression Inventory (BDI) scores at baseline (1 week before TMS), during rTMS treatment (TMS day 5, TMS day 10 and TMS day 20) and at endpoint follow up (3 days after TMS).

#### **Discussion:**

To our knowledge, this is the first article specifically about a case of BED and comorbid depression treated with rTMS for 1 month.

Previous studies have been published using rTMS as a therapeutic tool for eating disorders in which binge eating episodes also occur, particularly BN. Mangweth *et al.* [33] formulated the affective spectrum disorder model after a large family study, based on the hypothesis that certain psychiatric disorders, such as BN and depression, share a common link in their etiology. Supported by this model [33] and by the theory of imbalance in serotonin activity [34] and prefrontal hypometabolism revealed by functional imaging techniques [35] in patients with bulimia, Hausmann *et al.* [34] performed high-frequency rTMS over the left DLPFC in a bulimic patient for 2 weeks (10 sessions). They reported that the patient recovered completely from binging and purging symptoms.

In 2008, Walpoth *et al.* [33], also based on the affective spectrum disorder model and on SPECT scans pointing to prefrontal hypometabolism [35,36] associated with bulimia, investigated excitatory stimulation over the left DLPFC [37]. Fourteen women with BN participated in a randomized, controlled, double-blind assay for 4 weeks, which found no significant difference in the reduction of binge episodes between sham and active TMS.

Another interesting study was published in 2010 by Van den Eynde *et al.* [38]. Thirty-eight right-handed people with bulimia-type eating disorders (BN and EDNOS, including BED) were randomly allocated to receive one session of real or sham high-frequency rTMS over the DLPFC, to evaluate reductions in craving. Craving is a binging behavior precipitant [39,40], and it is also a characteristic of bulimic eating disorders and addiction [38]. A dysfunction of the DLPFC has been suggested to underpin craving [41]. The outcome was that rTMS reduced cue-induced food craving in bulimic eating disorders.

Downar *et al.* [42] reported a case of a woman with severe and refractory BN and comorbid depression, who underwent rTMS over the dorsomedial prefrontal cortex (DMPFC), with full remission from depression and binge-eating/purging episodes for more than 2 months. The authors highlighted that neuroimaging studies have shown the DMPFC to play an important role in impulsive control and that it is underactive in BN.

This study demonstrates partial, but very significant, remission of symptoms of depression and binge eating, never observed before in the same patient with other treatments, including psychotherapy and psychopharmacotherapy. Another important piece of information is that the patient referred to no binge eating episodes during the last 2 weeks of evaluation, which could signal an improvement even greater than that at the end of treatment. We did not observe a

difference in BMI between before and after rTMS. However, Vocks *et al.* [9] also concluded in their meta-analysis that pharmacological treatments and behavioral interventions do not appear to promote considerable weight reductions in patients with BED.

An interesting point to be discussed in this article concerns the handedness of the patient. A first important issue is while handedness is associated with obvious differences in brain hemispheric dominance related to various neurological functions, there is no clarity on whether handedness is also related to hemispheric dominance in the prefrontal cortex [43]. Another finding is lefthandedness uses to be exclusion criterion in most rTMS research or the studies do not report participants' handedness [43]. Thus, there is a lack of knowledge in the literature about the existence or not of difference between behavioral, emotional and cognitive effects after rTMS over DLPFC among right and left-handed individuals [43]. Van den Eynde et al. (2010) conducted a complementary research to his aforementioned study and reported a new experiment with one session of real high-frequency rTMS over the left DLPFC in seven left-handed women with bulimic disorders, which showed a trend for mood to deteriorate and for craving to reduce after rTMS [43]. No significant differences were found between these left-handed women and the right-handed women who received real rTMS over left DLPFC in the previous study, used as control, except for mood. In contrast, mood improved in right-handed people. In the current case report, we did not observe the same findings, maybe because of the duration of the intervention. Our left-handed patient also showed evident improvement in depressive symptoms as mentioned above, as well as reduced of binge eating symptoms after excitatory rTMS over left DLPFC for about a month.

#### **Conclusion:**

Further controlled, randomized studies, as well as larger studies, are required to evaluate rTMS treatment in BED. However, this case report could shed light on the pathophysiology of BED, emphasizing the important role of frontostriatal pathways and the neurotransmitter dopamine. The DLPFC seems to be a promising region of stimulation, considering its dysfunction in imaging exams in patients with obesity [31] and the potential correction of striatal dopaminergic hypoactivity with the release of striatal dopamine after rTMS over left DLPFC [32], as well as some evidence from this report and from studies in bulimic patients with binge eating episodes [34,38]. Nevertheless, we also suggest that new research could be conducted considering other regions of stimulation, such as the OFC. This structure has been implicated by neuroimaging in episodes of overeating [18-22,31].

#### **Abbreviations:**

BED = binge eating disorder

BES = Binge Eating Scale

BDI = Beck Depression Inventory

BMI = body mass index

BN = bulimia nervosa

CBT = cognitive behavior therapy

CGI-S = Clinical Global Impression – Severity Scale

DLPFC = dorsolateral prefrontal cortex

DMPFC = dorsomedial prefrontal cortex

ED = eating disorder

EDNOS = eating disorder not otherwise specified

OFC = orbitofrontal cortex

MT = motor threshold

rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation

SPECT = single photon emission computed tomography

SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors

## **Acknowledgements:**

None

## **Competing financial interests:**

The authors declare no competing financial interests.

#### References:

- 1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-V*, edited by American Psychiatric Association (Washington, DC), 2013.
- 2. Claudino, A. M.; Borges, M. B. F. Diagnostic criteria for eating disorders: evolving concepts. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 24, 7-12, 2002.
- 3. Treasure, J.; Claudino, A. M.; Zucker, N. Eating disorders. Lancet, 375, 583-593, 2010.

- 4. Wang, G. J.; Geliebter, A.; Volkow, N.D.; Telang, F.W.; Logan, J.; Jayne, M.C.; *et al.* Enhanced striatal dopamine release during food stimulation in binge eating disorder. *Obesity*, 19, 1601-1608, 2011.
- 5. Araújo, D. M.; Santos, G. F.; Nardi, A. E. Binge eating disorder and depression: a systematic review. *World J. Biol. Psychiatry*, 11, 199-207, 2010.
- 6. Shapiro, J. R.; Berkman, N. D.; Brownley, K. A.; Sedway, J. A.; Lohr, K. N.; Bulik, C. M. Bulimia nervosa treatment: a systematic review of randomized controlled trials. *Int. J. Eat. Disord.*, 40, 321-336, 2007.
- 7. Mitchell, J. E.; Agras, S.; Wonderlich, S. Treatment of bulimia nervosa: where are we and where are we going? *Int. J. Eat. Disord.*, 40, 95-101, 2007.
- 8. Brownley, K. A.; Berkman, N. D.; Sedway, J. A.; Lohr, K. N.; Bulik, C. M. Binge eating disorder treatment: a systematic review of randomized controlled trials. *Int. J. Eat. Disord.*, 40, 337-348, 2007.
- 9. Vocks, S.; Tuschen-Caffier, B.; Pietrowsky, R.; Rustenbach, S. J.; Kersting, A.; Herpertz, S. Meta-analysis of the effectiveness of psychological and pharmacological treatments for binge eating disorder. *Int. J. Eat. Disord.*, 43, 205-217, 2010.
- Downar, J.; Sankar, A.; Giacobbe, P.; Woodside, B.; Colton, P. Unanticipated Rapid Remission of Refractory Bulimia Nervosa, during High-Dose Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsomedial Prefrontal Cortex: A Case Report. Front. Psychiatry, 3, 30, 2012.
- 11. Reas, D. L.; Grilo, C. M. Review and meta-analysis of pharmacotherapy for binge-eating disorder. *Obesity*, 16, 2024-2038, 2008.
- 12. Appolinario, J. C.; Bacaltchuk, J.; Sichieri, R.; Claudino, A. M.; Godoy-Matos, A.; Morgan, C.; *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60, 1109–1116, 2003.
- 13. Claudino, A. M.; de Oliveira, I. R.; Appolinario, J. C.; Cordás, T. A.; Duchesne, M.; Sichieri, R.; *et al.* Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topiramate plus cognitive-behavior therapy in binge-eating disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 68, 1324-1332, 2007.
- 14. Wilfley, D. E.; Crow, S. J.; Hudson, J. I.; Mitchell, J. E.; Berkowitz, R. I.; Blakesley, V.; *et al.* Efficacy of sibutramine for the treatment of binge eating disorder: a randomized multicenter placebo-controlled double-blind study. *Am. J. Psychiatry*, 165, 51–58, 2008.
- 15. Gross, M.; Nakamura, L.; Pascual-Leone, A.; Fregni F. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr. Scand.*, 116, 165-173, 2007.

- 16. Daskalakis, Z. J.; Levinson, A. J.; Fitzgerald, P. B. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Can. J. Psychiatry*, 53, 555-566, 2008.
- 17. Slotema, C. W.; Blom, J. D.; Hoek, H.W.; Sommer, I. E. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J. Clin. Psychiatry*, 71, 873-884, 2010.
- 18. Michaelides, M.; Thanos, P. K.; Volkow, N. D.; Wang, G. J. Dopamine-related frontostriatal abnormalities in obesity and binge-eating disorder: emerging evidence for developmental psychopathology. *Int. Rev. Psychiatry*, 24, 211-218, 2012.
- 19. Carnell, S.; Gibson, C.; Benson, L.; Ochner, C. N.; Geliebter, A. Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. *Obesity Rev.*, 13, 43-56, 2012.
- 20. Rothemund, Y.; Preuschhof, C.; Bohner, G.; Bauknecht, H. C.; Klingebiel, R.; Flor, H.; *et al.* Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *Neuroimage*, 37, 410-421, 2007.
- Stoeckel, L. E.; Weller, R. E.; Cook, E. W. 3rd; Twieg, D. B.; Knowlton, R. C.; Cox, J. E. Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *Neuroimage*, 41, 636-647, 2008.
- 22. Stice, E.; Yokum, S.; Blum, K.; Bohon, C. Weight gain is associated with reduced striatal response to palatable food. *J. Neurosci.*, 30, 13105-13109, 2010.
- 23. Stice, E.; Spoor, S.; Bohon, C.; Veldhuizen, M. G.; Small, D. M. Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Abnorm. Psychol.*, 117, 924-935, 2008.
- 24. Stice, E.; Yokum, S.; Burger, K. S.; Epstein, L. H.; Small, D. M. Youth at risk for obesity show greater activation of striatal and somatosensory regions to food. *J. Neurosci.*, 31, 4360–4366, 2011.
- 25. Goldstein, R. Z.; Volkow, N. D. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: Neuroimaging findings and clinical implications. *Nat. Rev. Neurosci.*, 12, 652–669, 2011.
- 26. Volkow, N. D.; Wang, G. J.; Baler, R. D. Reward, dopamine and the control of food intake: Implications for obesity. *Trends Cogn. Sci.*, 15, 37-46, 2011.
- 27. Volkow, N. D.; Wang, G. J.; Fowler, J. S.; Logan, J.; Jayne, M.; Franceschi, D.; *et al.* 'Nonhedonic' food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse*, 44, 175–180, 2002.
- 28. Blum, K.; Sheridan, P. J.; Wood, R. C.; Braverman, E. R.; Chen, T. J.; Cull, J. G.; *et al.* The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *J. R. Soc. Med.*, 89,

- 396-400, 1996.
- 29. Wang, G. J., Volkow, N. D.; Logan, J.; Pappas, N. R.; Wong, C. T.; Zhu, W.; et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet*, 357, 354-357, 2001.
- 30. de Weijer, B. A.; van de Giessen, E.; van Amelsvoort, T. A.; Boot, E.; Braak, B.; Janssen, I. M.; *et al.* Lower striatal dopamine D2/3 receptor availability in obese compared with non-obese subjects. *EJNMMI Res.*, 1, 37, 2011.
- 31. Volkow, N. D.; Wang, G. J.; Telang, F.; Fowler, J. S.; Thanos, P. K.; Logan, J.; *et al.* Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: Possible contributing factors. *Neuroimage*, 42, 1537–1543, 2008.
- 32. Strafella, A. P.; Paus, T.; Barrett, J.; Dagher, A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J. Neurosci.*, 21, RC157, 2001.
- 33. Mangweth, B.; Hudson, J. I.; Pope, H. G.; Hausmann, A.; De Col, C.; Laird, N. M.; *et al.* Family study of the aggregation of eating disorders and mood disorders. *Psychol. Med.*, 33, 1319–1323, 2003.
- 34. Hausmann, A.; Mangweth, B.; Walpoth, M.; Hoertnagel, C.; Kramer-Reinstadler, K.; Rupp, C. I., *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the double-blind treatment of a depressed patient suffering from bulimia nervosa: a case report. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 7, 371-373, 2004.
- 35. Nozoe, S.; Naruo, T.; Yonekura, R.; Nakabeppu, Y.; Soejima, Y.;, Nagai, N.; *et al.* Comparison of regional cerebral blood flow in patients with eating disorders. *Brain Res. Bull.*, 36, 251-255, 1995.
- 36. Andreason, P. J.; Altemus, M.; Zametkin, A. J.; King, A. C.; Lucinio, J.; Cohen, R. M.; *et al.* Regional cerebral glucose metabolism in bulimia nervosa. *Am. J. Psychiatry*, 149, 1506-1513, 1993.
- 37. Walpoth, M., Hoertnagl, C.; Mangweth-Matzek, B.; Kemmler, G.; Hinterhölzl, J.; Conca, A.; *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation in bulimia nervosa: preliminary results of a single-centre, randomised, double-blind, sham-controlled trial in female outpatients. *Psychother. Psychosom.*, 77, 57-60, 2008.
- 38. Van den Eynde, F.; Claudino, A. M.; Mogg, A.; Horrell, L.; Stahl, D.; Ribeiro, W.; *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cue-induced food craving in bulimic disorders. *Biol. Psychiatry*, 67, 793-795, 2010.
- 39. van der Ster Wallin, G.; Norring, C.; Holmgren, S. Binge eating versus nonpurged eating in bulimics: Is there a carbohydrate craving after all? *Acta Psychiatr. Scand.*, 89, 376-381, 1994.

- 40. Waters, A.; Hill, A.; Waller, G. Internal and external antecedents of binge eating episodes in a group of women with bulimia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.*, 29, 17-22, 2001.
- 41. Uher, R.; Murphy, T.; Brammer, M. J.; Dalgleish, T.; Phillips, M. L.; Ng, V. W.; *et al.* Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *Am. J. Psychiatry*, 161, 1238-1246, 2004.
- 42. Downar, J.; Sankar, A.; Giacobbe, P.; Woodside, B.; Colton, P. Unanticipated Rapid Remission of Refractory Bulimia Nervosa, during High-Dose Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsomedial Prefrontal Cortex: A Case Report. *Front. Psychiatry*, 3, 30, 2012.
- 43. Van den Eynde F.; Broadbent H.; Guillaume S.; Claudino A.; Campbell I. C.; Schmidt U. Handedness, repetitive transcranial magnetic stimulation and bulimic disorders. Eur Psychiatry. 27(4),290-293, 2012.

## Segundo artigo:

High-Frequency TMS over the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Social Anxiety Disorder with Comorbid Depression: A Case Series.

Artigo submetido à publicação em revista periódica.

# High-Frequency TMS over the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Social Anxiety Disorder with Comorbid Depression: A Case Series

# Baczynski TP<sup>1</sup>, Cordeiro DCSP<sup>2</sup>, Cirillo P<sup>1</sup>, Machado S<sup>1</sup>, Nardi AE<sup>1</sup>

- 1. Panic & Respiration Laboratory, Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro; INCT Translational Medicine (CNPq), Brazil
- 2. Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro; INCT Translational Medicine (CNPq), Brazil

#### Abstract:

Social anxiety disorder is a potentially disabling disorder that requires new and safe therapeutic options. When applied repetitively, transcranial magnetic stimulation can modulate cortical excitability, producing therapeutic effects even beyond the duration of the train of stimulation. Repetitive transcranial magnetic stimulation was applied for 12.5 minutes over the dorsolateral prefrontal cortex at 10 Hz for approximately one month - 20 sessions (1000 stimuli/day) in six patients having social anxiety disorder with comorbid depression. The therapeutic response was assessed through psychiatric evaluations and the administration of specific scales (the Liebowitz Social Anxiety Scale, the Fear of Negative Evaluation Scale, the Social Phobia Inventory, Self Statements During Public Speaking Scale, Patient Health Questionnaire and Beck Depression Inventory), including a period of approximately 4 months of standard follow-up. These observations revealed a significant response of the social phobic symptoms in 5 patients and a marked improvement in the depressive symptoms in all patients. The present preliminary findings suggest that high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation has a potential therapeutic role for reducing social phobic and depressive symptoms, providing a rationale for developing larger placebo-controlled studies, specially when it is considered the good result in a sample with very severe social phobic symptoms.

**Keywords:** amygdalo-cortical fear circuitry, depression, dopamine, dorsolateral prefrontal cortex, social anxiety disorder, social phobia, "top-down" control, transcranial magnetic stimulation.

#### **Introduction:**

Social anxiety disorder (also known as social phobia) is characterized by a persistent fear of one or more social or performance situations in which the person is exposed to unfamiliar people or to possible scrutiny by others <sup>1</sup>. The person's avoidance, anxious anticipation or distress in the feared social or performance situations interferes significantly with that person's functioning. The duration of such an episode can be 6 months or more <sup>1</sup>. Social anxiety disorder is a chronic, naturally unremitting and often disabling disorder <sup>2,3,4,5,6</sup>. It is also one of the most common anxiety disorders, with a lifetime prevalence of 12.1% in the USA and 6.7% in Europe <sup>4</sup>. Moreover, it has an early onset. The median age of onset is estimated at 16 years old in the USA<sup>2</sup>. Another important factor related to social anxiety disorder is the high rate of comorbidities. The main psychiatric comorbidities associated with social anxiety disorder are depression and alcohol abuse disorders <sup>2</sup>. A range of 16.6% to 35.8% and 11.3% to 20.9% of people with social anxiety disorder experience major depressive disorder and concurrent alcohol abuse, respectively<sup>2</sup>.

The treatment options for social anxiety disorder are psychological interventions and pharmacotherapy<sup>5,7</sup>. Two meta-analyses recommend selective serotonin reuptake inhibitors (with fluoxetine appearing to have a weaker efficacy than other selective serotonin reuptake inhibitors) and serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors (specially venlafaxine ER) as the first-line choice for pharmacological therapy<sup>5,7</sup>. Other options are monoamine oxidase inhibitors, benzodiazepines, anticonvulsants such as gabapentin and pregabalin, antipsychotics in low doses and buspirone<sup>2,3,5,6,7,8</sup>. A meta-analysis performed in 2014 found that the overall effect size of pharmacotherapy for social anxiety disorder is small to medium<sup>7</sup>. In terms of psychological interventions, the NICE clinical guideline on social anxiety disorder suggests individually delivered cognitive behavioral therapy as the first-choice treatment for adults with social anxiety disorder. Supported self-help is recommended as the second-line psychological treatment<sup>3</sup>. Psychological interventions seem to have a better long-term effect than medications<sup>3,5</sup>. In general, previous studies confirm that social phobia responds satisfactorily to psychological and pharmacological treatments<sup>2,3,4,5,6,8</sup>. However, most people with social phobia continue to suffer from symptoms after the end of the acute treatment phase<sup>5</sup>.

The high prevalence, the impact on patients' lives and the limitations of current therapeutic options encouraged us to investigate new and safe treatment alternatives for social anxiety disorder. Within this framework, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been shown to be a technique capable of modifying cortical excitability and thereby generating therapeutic effects when acting over a dysfunctional area, as previously recognized for depression<sup>9</sup>. Based on this information,

we initiated research on the neurobiology of social anxiety disorder, seeking to formulate a new protocol for social phobia treatment with rTMS.

Previous articles have associated social phobia with increased limbic and paralimbic activity as a generally consistent finding from evaluated structural and functional neuroimaging 10. Anxiety appears to be related to a broad neural network in which the amygdala would be at the center of the integration of information and of implementation of autonomic and behavioral responses to fear 10,11,12. The amygdala receive information from cortical areas, hippocampus and thalamus and therefore act on the locus coeruleus, periaqueductal gray matter, hypothalamus and striatum to cause autonomic, endocrine and motor responses<sup>12</sup>. In 2010, a review of functional neuroimaging studies found dysfunction of five main cerebral areas in patients with social anxiety disorder: the amygdala, the medial prefrontal cortex, the insula, the hippocampus and the dorsolateral prefrontal cortex<sup>13</sup>. A hypothesis suggested by neuroimaging studies would be that the prefrontal cortex, including the ventromedial and dorsolateral regions, exercises "top-down" control over the activation of the amygdala. A similar modulatory role has been suggested for the anterior cingulate cortex<sup>10,12</sup>. From this information, it could be expected that a dysfunction in the prefrontal pathways responsible for inhibitory responses could lead to a hyperactivation of the amygdala. In 2014, a meta-analysis confirmed dysfunction in these same mentioned regions but also suggested hyperactivation of medial parietal and occipital regions; moreover, this meta-analysis presented other possible hypotheses for interpreting the prefrontal changes and their relationship to amygdala hyperactivation<sup>14</sup>. However, this meta-analysis endorses the information from prior reviews about contradictory findings related to the dorsolateral prefrontal cortex, given that some studies show hypofunction of this region in situations that cause anxiety in patients with social phobia whereas others show hyperactivation in patients with social phobia 10,12,14,15,16,17,18.

Regarding the neurotransmitter dopamine, some articles have used single-photon-emission computed tomography (SPECT) and have shown a reduced density of D2 receptors and dopamine transporter in the striatum<sup>19,20</sup>. This finding is in agreement with the hypothesis of dopaminergic hypofunction<sup>21,22,23</sup> in social anxiety disorder. This hypothesis has been proposed by previous research that has presented an association between generalized social phobia and Parkinson's disease<sup>24,25,26</sup> and also by other studies that have demonstrated decreased striatal dopamine in animal models with social phobic symptoms<sup>27</sup>. However, in 2009, a study combining positron emission tomography (PET) and SPECT did not show any change in the availability of striatal dopamine and D2 receptors in patients with social phobia<sup>28</sup>. Nevertheless, this same latter study stated that a substantial body of previously reviewed evidence supports an association of striatal

dopamine dysfunction with social anxiety disorder<sup>28</sup>. In addition, this study also highlighted the relationship between social anxiety disorder and amygdalo-cortical fear circuitry, with consistent findings of increased amygdala activation to social threat stimuli and fear-mediated avoidant behavior<sup>28</sup>. It also raised the possibility that social avoidance could be mediated by deficits in motivation needed to transcend the threat of potential negative evaluation. The mesolimbic dopamine system, and the ventral striatum in particular, are well-established modulators of such incentive function<sup>28</sup>.

This article reports a case series of patients with social anxiety disorder with comorbid depression. Based on the findings cited above, it was decided to use high-frequency stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) to treat both social anxiety disorder and depression. An extensive literature has already revealed the efficacy of rTMS in the treatment of depression. Our hypothesis is that rTMS could have therapeutic results for social phobic symptoms. In 2001, a study demonstrated that excitatory stimulation over the left DLPFC causes ipsilateral striatal dopamine release, which could correct the striatal dopaminergic deficiency suggested above<sup>29</sup>. It is also our aim to address the possible correction of the hypofunction of the left DLPFC cortex, which has been indicated by some studies, to have some influence on normalization of amygdala hyperactivation, as suggested by the hypothesis of the "top-down" control of the DLPFC over the amygdala.

## **Methods:**

## Participants:

The participants of this study spontaneously sought treatment for social anxiety disorder in our psychiatry clinic. To be included in this case series, patients had to meet the following inclusion criteria:

- 1. Between 18 and 59 years of age
- 2. Diagnosis of social anxiety disorder according to DSM-5
- 3. Rating of at least moderate social anxiety disorder according to the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS).
- 4. Not having psychiatric comorbidities other than major depression
- 5. Being eligible for the transcranial magnetic stimulation procedure after completing a safety questionnaire.

- 6. No pharmacological treatment or stable in pharmacological treatment for more than 3 months and still rating as at least moderate social anxiety disorder according to the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS).
- 7. No psychological treatment or stable psychological treatment for more than 6 months and still rating as at least moderate social anxiety disorder according to the LSAS.

#### **Procedure:**

Repetitive transcranial magnetic stimulation was applied to the left DLPFC, using F3 of the international 10-20 EEG system, for 20 stimulation sessions (approximately one month). A Neuro-MS Magnetic Stimulator (Neurosoft - Equipamentos Médicos, São Paulo, Brazil) with an air-cooled figure-eight coil was used. The stimulation was administered at 10 Hz for 4 seconds, with 26 seconds between trains, with an intensity of 110% of the motor threshold for 12.5 minutes (1000 stimuli per day).

# Follow-up:

The average duration of the follow-up was 4 months. It consisted of fortnightly psychiatric evaluations until one month after the end of rTMS. Thereafter, patients were evaluated at two months and three months from the end of the procedure. These clinical evaluations comprised social phobic and depressive symptoms, evaluations of global psychopathology, side effects and the Clinical Global Impression – Severity Scale (CGI-S). At the end of these assessments, patients were also administered 6 scales: the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS), the Fear of Negative Evaluation Scale (FNE), the Social Phobia Inventory (SPIN), Self Statements During Public Speaking Scale: Positive Self-Statements Subscale and Negative Self-Statements Subscale (SSPS: SSPS-P/SSPS-N), Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and Beck Depression Inventory (BDI).

Due to the severity of the symptoms, it was decided that medication could be initiated or the drug regimen could be changed after one and one-half months from the end of rTMS if patients had any residual symptoms. If it was considered that there was no improvement or a very slight improvement of clinical condition (especially for social phobic symptoms) of any patient after this 4-month period of follow-up, this patient would be monitored longer to determine whether any benefits of rTMS and medication could be observed.

The Review Board of the Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, approved the research protocol. The patients have signed written consent forms.

#### **Results:**

#### Patient A:

Patient A was a 28-year-old single man with a secondary education (table 1) who started psychiatric treatment when he was 8 because of "anxiety disorder". He received a social phobia diagnosis in early adolescence. He also presented several episodes of depression during his adolescence and adulthood. He had already taken sertraline 150 mg/day and paroxetine 60 mg/day without a satisfactory therapeutic response. When he started rTMS, he was using only diazepam 10 mg/day for more than 3 months. Patient A had no direct side effects of rTMS, but he had a vasodepressor syncope during the first session of rTMS that was considered a reaction to anxiety. One and one-half months after the end of rTMS, paroxetine 10 mg/day was started, and this dose was not changed until the end of follow-up. Patient A had a very significant improvement in depressive and social phobic symptoms that was clinically observed since before the administration of paroxetine, as he returned to his job, could express his opinions and started to go out with some friends without the use of diazepam. One month after the end of rTMS, patient A's scale scores were: LSAS 80, FNE 28, SPIN 57, SSPS 26 (SSPS-P 17, SSPS-N 9), PHQ-9, BDI 31 and CGI-S 4. Other important scale results are shown below (table 2). Patient A failed to attend only one psychiatric appointment 15 days from the end of rTMS.

#### Patient B:

Patient B was a 30-year-old single woman with an incomplete tertiary education (table 1) who has presented behavioral change since she was 13. She sought psychiatric and psychological treatment 2 years ago when she presented suicidal ideation. At that time, she received a diagnosis of social anxiety disorder and depression and began to take fluoxetine 20 mg/day. As she did not tolerate this medication, it was changed to citalopram increasing gradually to 60 mg/day. A good response was found for the depressive symptoms, but no good response was noted for the social phobic symptoms. When she started rTMS, she was taking citalopram 60 mg/day for more than a year and had stopped psychotherapy for more than three months. She did not mention any side effects of rTMS. After the 4-month period of follow-up, patient B had a significant response for depression but showed a discrete improvement of symptoms of social phobia as clinically observed. Beginning one and one-half months from the end of rTMS, citalopram was gradually reduced until its suspension and was administered venlafaxine. The dose of venlafaxine was 150 mg/day at the

end of the 4-month period of follow-up. As the patient showed a slight improvement of her social phobic symptoms, her follow-up was continued for a total period of 7 months, with an increase of the venlafaxine dose to 225 mg/day following the fourth month of follow-up. There was no clinically significant response of the symptoms of social phobia in this whole period. Six months after the completion of rTMS (at the end of her follow-up), patient B's scores were LSAS 91, FNE 29, SPIN 50, SSPS 3 (SSPS-P 3, SSPS-N 0), PHQ-9 2, BDI 18 and CGI-S 6. Other important scale results for patient B are shown below (table 2). Patient B completed the whole follow-up protocol.

#### Patient C:

Patient C was a 44-year-old divorced man with incomplete tertiary education (table 1) who started psychiatric treatment approximately 15 years ago because of social anxiety disorder and episodes of depression. He was also in individual cognitive behavioral therapy for more than 2 years. The patient had already taken citalogram, fluoxetine, venlafaxine and imipramine at the maximum tolerated doses and clonazepam 4 mg/day without a satisfactory response for either depression or social phobia. Two years ago, he participated in a pilot project with rTMS and stated that he had experienced improvements in depressive and anxiety symptoms for more than 3 months. By the time of the beginning of the current rTMS treatment, patient C was taking venlafaxine 150 mg/day, bupropion 300 mg/day, clonazepam 0.25 mg/day and valproic acid 500 mg/day (this latter one for migraine prophylaxis) for more than 3 months. He again presented a good clinical response to rTMS. He regained the energy to go back to work and was able to speak in public during the classes he attends. He continued to experience difficulty interacting with women. He did not complain of any side effects of rTMS. There was no increase of the dosage or change of the medication regimen during the follow-up period, as patient C was very satisfied with the rTMS results. He spontaneously requested rTMS maintenance treatment, but this treatment was not part of our study design. Patient C's important scale scores are shown in table 2. Patient C completed the whole follow-up protocol.

#### Patient D:

Patient D was a 33-year-old married man (second marriage) with tertiary education (table 1). He started psychiatric treatment when he was approximately 18 and had since already taken

venlafaxine 225 mg/day, prolonged-release trazodone 150 mg/day, clonazepam 2.5 mg/day, zolpidem 10 mg/day, mirtazapine 45 mg/day and desvenlafaxine 100 mg/day. He presented some periods of partial improvement of depressive and social phobic symptoms (especially depressive symptoms) but with constant complaints about side effects that led him to stop the medication at times. Patient D started rTMS in conjunction with venlafaxine 150 mg/day, trazodone 50 mg/day, zolpidem 10 mg/day and clonazepam 2.5 mg/day for more than 3 months. During the first week of rTMS, the death of a very beloved companion animal belonging to patient D led to a grave deterioration in his clinical condition. His scale scores halfway through his course rTMS treatment also showed this worsening (table 2). A significant clinical improvement in depressive and social phobic symptoms was noted after rTMS when compared with the first two weeks of rTMS. Patient D could accept tasks at work in which he needed to interact with other people constantly, and he could perform in small groups. Moreover, he stopped postponing decision-making and began to show more initiative in his personal life. On his own, he gradually discontinued venlafaxine 6 weeks after the completion of rTMS without any worsening of symptoms. Patient D's important scale scores are shown below (table 2). He presented a mild facial muscle spasm during the rTMS procedure. Patient D reported for an appointment 1 month from the end of rTMS but left early before completing the scale questionnaires. He missed an appointment 2 months after the completion of rTMS. On both occasions, he claimed that he was arranging personal matters that had been pending before when he was in crisis. Patient D also spontaneously requested rTMS maintenance treatment at the end of the follow-up, but this treatment was not part of our study design.

## Patient E:

Patient E was a 30-year-old single man with incomplete tertiary education (table 1) who had presented social phobic symptoms since his adolescence, but he only sought psychiatric treatment approximately 9 months previous to his entry into the study because of a depressive episode. During this period, he took escitalopram 10 mg/day and cloxazolam 1 mg/day for only a month. He had not taken any medication by the time of the beginning of rTMS for more than four weeks. He had no side effects of rTMS. After rTMS, patient E no longer felt the urge to cry and did not have anhedonia or insomnia. He managed to improve his social skills, especially in performance situations. Patient E's important scale results are shown below (table 2). Patient E abandoned the follow-up after a psychiatric evaluation 1 month from the end of rTMS. He made contact by telephone with our department after the end of the study (approximately 4 months from the end of

rTMS), making clear his improvement with rTMS and his interest in a possible rTMS maintenance treatment. During this telephone call, however, he refused to participate in drug treatment or psychotherapy.

#### Patient F:

Patient F was an 18-year-old single man with a secondary education (table 1). He developed social phobic symptoms since early adolescence and also presented one episode of depression during the past year. He started rTMS while taking paroxetine 15 mg/day and clonazepam 0.5 mg/day for more than 3 months. He presented facial muscle spasms during the rTMS procedure and mild headache as adverse effects of rTMS. Patient E used to complain about feeling very uncomfortable about going outside because he had the impression that he was always being evaluated by others. This complaint ceased after rTMS. He could feel comfortable attending his classes for college preparation, asking questions of his teachers and interacting with classmates. He could also invite a person of the opposite sex to go out on a date, which was something he used to avoid. The depressive symptoms also improved. The dose of clonazepam was reduced to 0.25 mg/day after rTMS. Two months after the end of rTMS, patient F was surprised to find that he had been accepted by a college program. He then experienced a worsening of anxiety symptoms, a lack of energy and thoughts of guilt. However, the patient was able to confront this new situation and start college classes with unknown people with an adjustment of clonazepam to 0.5 mg/day and a maintenance dosage of 15 mg/day of paroxetine. When he started college (at the end of the followup), his scale results showed this worsening, more pronounced in depressive symptoms than in social phobic symptoms - LSAS 51, FNE 30, SPIN 46, SSPS 7 (SSPS-P 5, SSPS-N 2), PHQ-9 15, BDI 20 and CGI-S 5 - when compared to baseline. Patient F's other important scale results are shown below (table 2). Patient F completed the whole follow-up protocol.

All patients were right-handed.

Table 1: Demographic data of the six patients.

	Age	Sex	Level of education	Marital Status	Current occupation
Patient A	28	male	complete secondary education	single	employed
Patient B	30	female	incomplete tertiary education	single	unemployed
Patient C	44	male	incomplete tertiary education	divorced	autonomous
Patient D	33	male	complete tertiary education	married	employed
Patient E	30	male	incomplete tertiary education	single	employed
Patient F	18	male	complete secondary education	single	student

Table 2: Important scale scores (Periods of time: baseline, half of rTMS, end of rTMS and best result during follow-up after rTMS according CGI-S).

Patient A	Baseline	Half of rTMS	End of rTMS	Best result of follow-up after rTMS - 3 months after rTMS*
LSAS	133	120	117	62
FNE	30	30	30	28
SPIN	65	58	63	44
SSPS (SSPS-P/SSPS-N)	10 (7/3)	4 (3/1)	2 (2/0)	34 (20/14)
PHQ-9	23	22	24	13
BDI	44	41	41	18
CGI-S	6	6	5	2

Patient B	Baseline	Half of rTMS	End of rTMS	Best result of follow-up after rTMS - 3 months after rTMS
LSAS	100	95	94	94
FNE	29	30	29	29
SPIN	61	55	53	49
SSPS (SSPS-P/SSPS-N)	7 (7/0)	7 (6/1)	4 (4/0)	5 (5/0)
PHQ-9	11	4	2	2
BDI	26	18	18	16
CGI	7	6	6	5

Patient C	Baseline	Half of rTMS	End of rTMS	Best result of follow-up after rTMS - 2 months after rTMS
LSAS	99	118	67	39
FNE	29	26	21	13
SPIN	50	58	38	20
SSPS (SSPS-P/SSPS-N)	15 (7/8)	9 (1/8)	15 (4/11)	28 (12/16)
PHQ-9	9	21	6	0
BDI	18	20	9	1
CGI	5	5	4	2

Patient D	Baseline	Half of rTMS	End of rTMS	Best result of follow-up after rTMS - 3 months after rTMS**
LSAS	65	103	97	80
FNE	25	24	18	25
SPIN	35	56	51	30
SSPS (SSPS-P/SSPS-N)	17 (4/13)	17 (7/10)	16 (7/9)	24 (12/12)
PHQ-9	19	15	10	12
BDI	27	24	19	13
CGI	5	6	5	4

Patient E	Baseline	Half of rTMS	End of rTMS	Best result of follow-up after rTMS - 1 month after rTMS***
LSAS	73	71	73	48
FNE	28	27	27	24
SPIN	36	33	39	35
SSPS (SSPS-P/SSPS-N)	14 (5/9)	22 (5/17)	21(6/15)	33 (15/18)
PHQ-9	14	6	9	4
BDI	30	22	28	9
CGI	5	4	5	3

Patient F	Baseline	Half of rTMS	End of rTMS	Best result of follow-up after rTMS - 1 month after rTMS
LSAS	92	73	50	45
FNE	29	28	29	24
SPIN	63	44	37	37
SSPS (SSPS-P/SSPS-N)	15 (10/5)	15 (7/8)	30 (17/13)	27 (16/11)
PHQ-9	10	3	2	7
BDI	26	7	5	8
CGI	6	5	4	3

<sup>\*</sup>Patient A missed the appointment 15 days from the end o rTMS and he did not answer scales referring to that data.

<sup>\*\*</sup>Patient D did not answer scales referring to 1 month and 2 months from the end of rTMS.

<sup>\*\*\*</sup>Patient E abandoned the follow-up after evaluation 1 month from the end of rTMS.

#### **Discussion:**

This current study demonstrated a significant response for social phobic symptoms in 5 of 6 patients and an improvement of depressive symptoms in all patients treated with high frequency rTMS over the DLPFC. These improvements were reflected clinically and in the scale results. These results were observed starting from the end of rTMS for social phobic symptoms and starting from halfway through the rTMS procedure for depressive symptoms. A good response of the depressive symptoms was expected because we were using a known effective protocol for depressive symptoms. However, we also consider these results very satisfactory for social phobic symptoms, especially because of the severity of the social anxiety disorder of these patients. For example, patients A, B, C and D had already used very high doses of first-line medications for social anxiety disorder before rTMS without good responses; patients A, B, C, D and F had scores indicating a very severe social anxiety disorder according to the LSAS. Patient B had a discrete improvement of social phobic symptoms, unlike the other patients, who showed marked improvement. However, venlafaxine 225 mg/day, a first-choice pharmacological treatment for social anxiety disorder, did not produce any additional improvement in the social phobic symptoms of patient B during the prolonged follow-up. Another indicator of good response was the spontaneous interest of patients C, D and E in rTMS maintenance treatment even though it had not been offered and was not part of our study design.

This study proposes a new rTMS protocol for treating social anxiety disorder and comorbid depression that differs from the only other two experimental articles we have found that also use rTMS as treatment for social anxiety disorder. In these latter two articles, the protocol performed was based on neuroimaging findings (hyperactivation of ventromedial prefrontal cortex) and the valence hypothesis<sup>30,31</sup>. According to this hypothesis, anxiety disorders are characterized by an interhemispheric imbalance with increased right-hemispheric activity<sup>30, 31</sup>. Therefore, 3 patients received low-frequency stimulation over the right ventromedial prefrontal cortex<sup>30, 31</sup>. In the first article cited here, the authors report the case of a patient with social anxiety disorder without comorbidities who received a single session of rTMS that was followed by a substantial reduction of anxiety symptoms and a mild improvement in social skills performance<sup>30</sup>. In the second article cited, rTMS was performed in two patients with social anxiety disorder and depression for 3 times/week for 4 weeks, with improvements in anxiety and depression levels and social skills performance<sup>31</sup>.

In 2013, a review article about the pharmacological treatment of social anxiety disorder

identified three characteristics that should be considered when selecting a medication for this purpose<sup>6</sup>. These characteristics are the highest efficacy, the lowest potential for side effects and the ability to treat commonly comorbid conditions<sup>6</sup>. In this context and extrapolating these concepts to the use of rTMS, there are other advantages of rTMS, especially for the protocol of the current article, that were observed in this case series in addition to the good efficacy. Our study observed a few side effects that were of low intensity and that did not represent a risk to patients, as already observed in previous studies with rTMS<sup>32</sup>. These side effects were well tolerated, and they did not cause any loss of follow-up. Another advantage of TMS was the use of a known effective protocol for treatment of depression. This is an important clinical feature because the high prevalence of social anxiety disorder and comorbid depression, as reflected in this case series. The presence of comorbid psychiatric disorder is a potential source of treatment-resistance<sup>32</sup>.

It is important to emphasize that social anxiety disorder can be very disabling. Patients with this diagnosis are more likely to utilize medical outpatient clinics, have lower incomes, have a higher risk of leaving school early and obtaining poorer qualifications, and have more impairment in family and romantic relationships<sup>2,3</sup>. This disorder is also associated with less desire to live, with 21.9% having attempted suicide<sup>2,3</sup>. These data make it indispensable to pursue research into new treatment options in this area, and rTMS may represent one such option.

Our study faced certain difficulties that resulted in clear limitations. As recognized in the literature, patients with social phobia are extremely shy. They avoid social interactions and social situations. For this reason, it is difficult for them to engage with psychiatric services<sup>2</sup>. It is possible to relate this difficulty with engagement to the missed appointments during follow-up of patients A and D, to the premature abandonment of follow-up of patient E and also to the small sample. Therefore, further larger, controlled and randomized studies are required to evaluate the efficacy of high-frequency rTMS over the left DLPFC for the treatment of social anxiety disorder and to investigate the development of optimized parameters (number of sessions, total number of trains/session, intensity, frequency, duration of trains and of inter-train intervals). Finally, it would be also interesting the replication of the current study in a sample with less severe social phobic symptoms.

#### **Conclusions:**

Social anxiety disorder is a potentially disabling disorder that needs new therapeutic options. Although this article involves a case series, it identifies a promising therapeutic use of rTMS for social anxiety disorder, with the advantage of treating comorbid depression and with few side effects. This article highlights that the DLPFC might play an important role in the pathophysiology of social anxiety disorder with depression. The DLPFC also appears to be a promising focus on rTMS in other disorders in addition to depression, as it has been suggested in preliminary studies of patients with eating disorders, substance use disorders and compulsive behavior 33,34,35,36.

#### **Abbreviations:**

BDI = Beck Depression Inventory

CGI-S = Clinical Global Impression – Severity Scale

DLPFC = dorsolateral prefrontal cortex

FNE = Fear of Negative Evaluation Scale

LSAS = Liebowitz Social Anxiety Scale

PET = positron emission tomography

PHQ-9 = Patient Health Questionnaire

rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation

SPECT = single photon emission computed tomography

SPIN = Social Phobia Inventory

SSPS (SSPS-P/SSPS-N) = Self Statements During Public Speaking Scale: Positive Self-Statements Subscale and Negative Self-Statements Subscale

#### **Acknowledgements:**

None

#### **Competing financial interests:**

The authors declare no competing financial interests.

## **References:**

- 1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-V, edited by American Psychiatric Association (Washington, DC): 2013.
- 2. Canton J, Scott KM, Glue P. Optimal treatment of social phobia: systematic review and meta-analysis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2012;8:203-15.
- 3. Mavranezouli I, Mayo-Wilson E, Dias S, Kew K, Clark DM, Ades AE, Pilling S.The Cost Effectiveness of Psychological and Pharmacological Interventions for Social An

- xiety Disorder: A Model-Based Economic Analysis. PLoS One. 2015 Oct 27;10(10):e0140704.
- 4. Fouche JP, van Der Wee NJ, Roelofs K, Stein DJ. Recent advances in the brain imaging of social anxiety disorder. Hum Psychopharmacol. 2013 Jan;28(1):102-5.
- 5. Mayo-Wilson E, Dias S, Mavranezouli I, Kew K, Clark DM, Ades AE, Pilling S. Psychological and pharmacological interventions for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2014 Oct;1(5):368-76.
- 6. Blanco C, Bragdon LB, Schneier FR, Liebowitz MR. The evidence-based pharmacotherapy of social anxiety disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2013 Feb;16(1):235-4.
- 7. Davis ML, Smits JA, Hofmann SG. Update on the efficacy of pharmacotherapy for social anxiety disorder: a meta-analysis. Expert Opin Pharmacother. 2014 Nov;15(16):2281-91.
- 8. Levitan MN, Chagas MH, Crippa JA, Manfro GG, Hetem LA, Andrada NC, Salum GA, Isolan L, Ferrari MC, Nardi AE; Brazilian Medical Association. [Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of social anxiety disorder]. Rev Bras Psiquiatr. 2011 Sep;33(3):292-302.
- 9. Janicak PG, Dokucu ME. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015 Jun 26;11:1549-60.
- 10. Freitas-Ferrari MC, Hallak JE, Trzesniak C, Filho AS, Machado-de-Sousa JP, Chagas MH, Nardi AE, Crippa JA. Neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review of the literature. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 May 30;34(4):565-80.
- 11. Cammarota M, Bevilaqua LR, Vianna MR, Medina JH, Izquierdo I. The extinction of conditioned fear: structural and molecular basis and therapeutic use. Rev Bras Psiquiatr. 2007 Mar;29(1):80-5.
- 12. Furmark T. Neurobiological Aspects of Social Anxiety Disorder. Isr J Psychiatry Relat Sci Vol 46 No. 1 (2009) 5–12.
- 13. Pietrini F1, Godini L, Lazzeretti L, Benni L, Pracucci C, Talamba GA, Faravelli C. Neuroimaging and neurobiology of social anxiety. Riv Psichiatr. 2010 Nov-Dec;45(6):349-60.
- 14. Brühl AB, Delsignore A, Komossa K, Weidt S. Neuroimaging in social anxiety disorder—a meta-analytic review resulting in a new neurofunctional model. Neurosci Biobehav Rev. 2014 Nov;47:260-80.
- 15. Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Långström B, Fredrikson M. Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study. Am J Psychiatry. 2001 Aug;158(8):1220-6.

- 16. Lorberbaum JP, Kose S, Johnson MR, Arana GW, Sullivan LK, Hamner MB, Ballenger JC, Lydiard RB, Brodrick PS, Bohning DE, George MS. Neural correlates of speech anticipatory anxiety in generalized social phobia. Neuroreport. 2004 Dec 22;15(18):2701-5.
- 17. Gentili C, Gobbini MI, Ricciardi E, Vanello N, Pietrini P, Haxby JV, et al. Differential modulation of neural activity throughout the distributed neural system for face perception in patients with Social Phobia and healthy subjects. Brain Res Bull 2008.
- 18. Sripada CS, Angstadt M, Banks S, Nathan PJ, Liberzon I, Phan KL. Functional neuroimaging of mentalizing during the trust game in social anxiety disorder. NeuroReport 2009;20(11):984–9.
- 19. Tiihonen J, Kuikka J, Bergstrom K, Lepola U, Koponen H, Leinonen E. Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia. Am J Psychiatry 1997;154(2):239–42.
- Schneier FR, Liebowitz MR, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Lin SH, Laruelle M. Low dopamine D(2) receptor binding potential in social phobia. Am J Psychiatry 2000;157(3):457–9.
- 21. Liebowitz MR (1987) Social phobia. In: Klein DF (ed) Modern problems in pharmacopsychiatry: anxiety. Switzerland, Karger, pp 141–173.
- 22. Mathew SJ, Coplan JD, Gorman JM. Neurobiological mechanisms of social anxiety disorder. Am J Psychiatry 2001;158(10):1558–67.
- 23. Sareen J, Campbell DW, Leslie WD, Malisza KL, Stein MB, Paulus MP, et al. Striatal function in generalized social phobia: a functional magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry 2007;61(3):396–404.
- 24. Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. Am J Psychiatry 1990;147(2):217–20
- 25. Chagas MHN, Tumas V, Loureiro SR, Côrrea ACL, Nakabayashi TIK, Crippa JAS. Does the association between anxiety and Parkinson's disease really exist? A literature review. Curr Psychiatry Rev 2009;5(1):29–36.
- 26. Pallanti S, Borgheresi A, Pampaloni I, Giovannelli F, Bernardi S, Cantisani A, Zaccara G, Cincotta M. Motor cortex excitability correlates with novelty seeking in social anxiety: a transcranial magnetic stimulationinvestigation. J Neurol. 2010 Aug;257(8):1362-8.
- 27. Grant KA, Shively CA, Nader MA, Ehrenkaufer RL, Line SW, Morton TE, et al. Effect of social status on striatal dopamine D2 receptor binding characteristics in cynomolgus monkeys assessed with positron emission tomography. Synapse 1998;29(1):80–3.

- 28. Schneier FR, Abi-Dargham A, Martinez D, Slifstein M, Hwang DR, Liebowitz MR, et al. Dopamine transporters, D2 receptors, and dopamine release in generalized social anxiety disorder. Depress Anxiety 2009;26(5):411–8.
- 29. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. J Neurosci 2001; 21; RC157.
- 30. Paes F, Machado S, Arias-Carrión O, Silva AC, Nardi AE. rTMS to treat social anxiety disorder: a case report. Rev Bras Psiquiatr. 2013 Mar;35(1):99-100.
- 31. Paes F, Baczynski T, Novaes F, Marinho T, Arias-Carrión O, Budde H, Sack AT, Huston JP, Almada LF, Carta M, Silva AC, Nardi AE, Machado S. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) to Treat Social Anxiety Disorder: Case Reports and a Review of the Literature. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2013 Oct 31;9:180-8.
- 32. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol. 2009 Dec;120(12):2008-39.
- 33. Baczynski TP, de Aquino Chaim CH, Nazar BP, Carta MG, Arias-Carrion O, Silva AC, Machado S, Nardi AE. High-frequency rTMS to treat refractory binge eating disorder and comorbid depression: a case report. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2014;13(5):771-5.
- 34. Gorelick DA, Zangen A, George MS. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of substance addiction. Ann N Y Acad Sci. 2014 Oct;1327:79-93.
- 35. Machado S, Paes F, Velasques B, Teixeira S, Piedade R, Ribeiro P, Nardi AE, Arias-Carrión O. Is rTMS an effective therapeutic strategy that can be used to treat anxiety disorders? Neuropharmacology. 2012 Jan;62(1):125-34.
- 36. Paes F, Machado S, Arias-Carrión O, Velasques B, Teixeira S, Budde H, Cagy M, Piedade R, Ribeiro P, Huston JP, Sack AT, Nardi AE. The value of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of anxiety disorders: an integrative review. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2011 Aug;10(5):610-20.

#### Conclusões:

Essa dissertação aponta a EMT como a método eficaz para tratamento da depressão maior e bastante promissora para outros transtornos psiquiátricos. No entanto, os desafios que vêm pela frente são distintos para a comunidade científica que estuda EMT na depressão em relação aos outros transtornos psiquiátricos, considerando o conhecimento melhor estabelecido no primeiro caso.

Para o tratamento da depressão maior, uma questão fundamental consiste em tornar a EMT um recurso de relevância clínica na prática diária (Lepping *et al.*, 2014). Para isso, faz-se necessária a otimização dos parâmetros físicos e biológicos com objetivo de aumentar as taxas de remissão e resposta. Nesse sentido, essa dissertação ressalta a necessidade de melhor compreensão sobre diferenciação de impacto de tipos de bobinas diversos, aumento do número total de estímulos e intensidade de estimulação, identificação de melhor área de estimulação, ideal duração de tratamento de crise e manutenção, e fatores preditores de resposta com entendimento de quem seria o paciente mais indicado para EMT.

Artigos de revisão também vêm sinalizando nessa direção e destacam a importância de mais pesquisa para reavaliação da técnica de uso da EMT, como, por exemplo, se existe real ganho em uso de equipamentos de neuronavegação guiados por ressonância magnética para posicionamento mais preciso da bobina, confirmação de melhores resultados com aumento de "dose" (número de pulsos de estímulo) e apuração de risco-custo-benefício de bobinas mais novas e de alcance mais profundo como a bobina H e a bobina cônica (Lefaucheur et al., 2014; Janicak e Dokucu, 2015). Um dos ganhos de se conseguir uma estimulação mais profunda seria a possibilidade de atingir novas áreas, como o córtex cingulado anterior, cuja hiperatividade tem sido relacionada à fisiopatologia da depressão (Janicak e Dokucu, 2015). Janicak e Dokucu (2014) enfatizam também uma modificação de parâmetro de pulso, conhecida como estimulação theta burst, que utiliza frequências alta e baixa numa mesma série de estímulo, com duração de aplicação mais curta (Janicak e Dokucu, 2015). Apesar de terem sido realizados estudos com resultados positivos, a eficácia dessa técnica ainda não é conclusiva (Janicak e Dokucu, 2015). Artigos prévios têm indicado ainda que a magnitude de resposta dos sintomas depressivos ao tratamento com EMT apresenta variabilidade individual (Lisanby et al., 2009). Os estudos ainda são poucos e inicias, não havendo um preditor de resposta definitivo. Alguns possíveis preditores de boa resposta seriam: adultos jovens, ausência de refratariedade ao tratamento farmacológico, ausência de transtorno ansioso comórbido, episódio depressivo com duração de 3 anos ou menos, redução de fator neurotrófico derivado do cérebro e ausência de sintomas psicóticos (Brakemeier et al., 2008;

Lisanby *et al.*, 2009; Aguirre *et al.*, 2011; Fidalgo *et al.*, 2014; Janicak e Dokucu, 2015). Uma interessante questão a ser esclarecida é a existência de pacientes que respondem melhor à EMT em CPFDL esquerdo do que direito e vice-versa, haja vista dois estudos que observaram resposta em pacientes com EMT de baixa frequência em CPFDL direito que não haviam respondido à EMT de alta frequência em CPFDL esquerdo e vice-versa (Lefaucheur *et al.*, 2014).

Quanto ao uso da EMT para outros transtornos psiquiátricos, o caminho a ser percorrido é mais longo, com pouquíssimas respostas conclusivas até o momento. No entanto, artigos preliminares são estimulantes, precisando ser encorajados e replicados em maior escala. Nesse contexto, essa dissertação apresentou dois estudos experimentais. Apesar de pequenos, destacam-se em importância por serem estudos pioneiros com resultados positivos em transtornos em que o uso eficaz da EMT pode trazer real impacto evolutivo. Tanto o TCAP quanto o TAS são transtornos com opções terapêuticas de eficácia limitada, que podem prejudicar drasticamente o funcionamento dos pacientes e estão associados a altas taxas de comorbidade, principalmente com episódios depressivos.

O primeiro artigo "High-Frequency rTMS to Treat Refractory Binge Eating Disorder and Comorbid Depression: A Case Report" traz de forma inédita o uso da EMT para tratamento de um caso de TCAP, com redução dos sintomas de compulsão alimentar, além de melhora dos sintomas depressivos comórbidos e do funcionamento da paciente. Vale ressaltar que essa paciente vinha em tratamento farmacológico e em psicoterapia de longa data, sem nunca ter apresentado melhora tão evidente. Outra reflexão levantada nesse artigo diz respeito à influência da lateralidade motora para a EMT. Não se sabe se o fato de um paciente ser destro ou canhoto altera a eficácia do tratamento ou representa necessidade de algum ajuste de protocolo, o que abre campo para novas pesquisas com intuito de elucidar esse tópico.

O segundo artigo "High-Frequency TMS over Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Social Anxiety Disorder with Comorbid Depression: A Case Series" apresenta o ineditismo de um protocolo nunca relatado para tratamento do transtorno de ansiedade social com bons resultados tanto para sintomas depressivos como sintomas fóbicos sociais em pacientes graves. Após revisão da literatura, foram encontrados apenas outros dois artigos de pacientes com TAS tratados com EMTr, com uma lógica inteiramente distinta na elaboração do protocolo de tratamento. Em uso de ambos protocolos de EMTr para TAS, foram observados resultados positivos. Embora sejam três estudos sobre TAS com amostras pequenas e não controlados, eles cumprem seu importante papel de levantar hipóteses.

Tanto ao se pensar em efeito terapêutico como em questões de segurança, faz-se imperativo destacar um princípio fundamental da EMT que deve ser levado em consideração na elaboração de

pesquisas de neuromodulação, o princípio de produção de efeito em regiões cerebrais distantes das estimuladas diretamente pela bobina de EMT. Nos dois artigos que compõem essa dissertação de mestrado, levou-se em conta a relevância desse princípio. Ao se estimular de forma excitatória o CPFDL esquerdo, buscou-se alcançar efeito terapêutico não só por correção de função da região imediatamente estimulada, mas também pelo conhecido efeito de aumento de dopamina no estriado ipsilateral que esse protocolo de estimulação provoca (Strafella *et al.*, 2001). Clinicamente, enquanto a hipofunção dopaminérgica estriatal estaria perpetuando uma busca contínua de recompensa imediata que causaria a compulsão alimentar na paciente do artigo "High-Frequency rTMS to Treat Refractory Binge Eating Disorder and Comorbid Depression: A Case Report"; em "High-Frequency TMS over Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Social Anxiety Disorder with Comorbid Depression: A Case Series", a redução de dopamina no estriado poderia ser responsável por deficiência motivacional necessária para superar uma ameaça potencial, resultando em evitação social dos pacientes com TAS.

Artigos prévios vêm demonstrando outras alterações causadas pela EMT em áreas cerebrais mais distantes. Além da já mencionada liberação dopaminérgica estriatal com estimulação de alta frequência em CPFDL esquerdo, estudos demonstraram também a liberação de dopamina em gânglios da base após EMT de alta frequência em córtex motor primário (Lefaucheur *et al.*, 2014). Outro exemplos também podem ser citados como a interação entre as regiões corticais motoras primárias, com estimulação de córtex motor primário causando efeito sobre córtex motor primário contralateral, e EMT de alta frequência em córtex premotor dorsal ocasionando ativação de CPFDL, área motora suplementar, córtex somatosensorial primário, córtices temporal inferior e cingulado motor, núcleo caudado e cerebelo (Lefaucheur *et al.*, 2014).

Isso nos remete a uma questão já abordada na introdução dessa dissertação. Embora, o localizacionismo funcional tenha papel de extremo valor para a EMT como determinante de possíveis alvos disfuncionais, cada vez fica mais claro que o mecanismo fisiopatológico dos transtornos está relacionado a uma ampla e interativa rede neural, como sugeriu Jackson no século XIX ao rejeitar o localizacionismo absoluto, enxergando as funções cerebrais de forma mais sistemática e dinâmica. Os estudos realizados nessa dissertação corroboram essa visão ao identificar disfunções nos circuitos neurais frontoestriatais e amigdalo-cortical como possíveis responsáveis por sintomas de compulsão alimentar e fóbicos sociais respectivamente.

#### Referências:

- Aguirre I, Carretero B, Ibarra O, Kuhalainen J, Martínez J, Ferrer A, Salva J, Roca M, Gili M, Montoya P, Garcia-Toro M. Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in major depression. J Affect Disord. 201;130(3):466-9.
- Baczynski TP, de Aquino Chaim CH, Nazar BP, Carta MG, Arias-Carrion O, Silva AC, Machado S, Nardi AE. High-frequency rTMS to treat refractory binge eating disorder and comorbid depression: a case report. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2014;13(5):771-5.
- 3. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. Lancet. 1985 May 11;1(8437):1106-7.
- 4. Berlim MT, Neufel NH, Van den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. J Psychiatr Res 2013b;47:999–1006.
- Bocchi JC. A psicanálise freudiana e o atual contexto científico. 2010. 255f. Tese (Doutorado) - Departamento de Filosofía e Metodologia das Ciências. UFSCAR, São Carlos.
- 6. Brakemeier EL, Wilbertz G, Rodax S, Danker-Hopfe H, Zinka B, Zwanzger P, Grossheinrich N, Várkuti B, Rupprecht R, Bajbouj M, Padberg F. Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in majordepression: replication study in drug-free patients. J Affect Disord. 2008;108(1-2):59-70.
- 7. Chastan N, Parain D. Psychogenic paralysis and recovery after motor cortex transcranial magnetic stimulation. Mov Disord 2010;25:1501–4.
- 8. Conselho Federal de Medicina. RESOLUÇÃO CFM 1.986/2012.
- 9. Dalgalarrondo P. Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais. Porto Alegre: Artmed; 2000.
- 10. Fidalgo TM, Morales-Quezada JL, Muzy GS, et al. Biological markers in noninvasive brain stimulation trials in major depressive disorder: a systematic review. *J ECT*. 2014;30(1):47–61.
- 11. Garcin B, Roze E, Mesrati F, Cognat E, Fournier E, Vidailhet M, et al. Transcranial magnetic stimulation as an efficient treatment for psychogenic movement disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84:1043–6.
- 12. George MS, Belmarker RH. Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Practice. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc; 2007.

- 13. Janicak PG, Dokucu ME. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015 Jun 26;11:1549-60.
- 14. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, Gilmer W, Marangell LB, Aaronson S, Daskalakis ZJ, Canterbury R, Richelson E, Sackeim HA, George MS. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. Neuropsychopharmacology. 2009 Jan;34(2):522-34.
- 15. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović SR, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schönfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol. 2014 Nov;125(11):2150-206.
- 16. Lepping P, Schönfeldt-Lecuona C, Sambhi RS, Lanka SVN, Lane S, Whittington R, et al. A systematic review of the clinical relevance of repetitive transcranial magnetic stimulation. Acta Psychiatr Scand 2014.
- 17. Machado S, Paes F, Velasques B, Teixeira S, Piedade R, Ribeiro P, Nardi AE, Arias-Carrión O. Is rTMS an effective therapeutic strategy that can be used to treat anxiety disorders? Neuropharmacology. 2012 Jan;62(1):125-34.
- 18. Paes F, Machado S, Arias-Carrión O, Velasques B, Teixeira S, Budde H, Cagy M, Piedade R, Ribeiro P, Huston JP, Sack AT, Nardi AE. The value of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of anxiety disorders: an integrative review. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2011 Aug;10(5):610-20.
- 19. Penfield W, Rasmussen T. The cerebral cortex of the man. New York: Macmillan, 1950: 44, 56, 214-15.
- 20. Protasio MI, da Silva JP, Arias-Carrión O, Nardi AE, Machado S, Cruz MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation to treat substance use disorders and compulsive behavior. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2015;14(3):331-40.
- 21. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol. 2009 Dec;120(12):2008-39.
- 22. Sabbatini RME. A História da Estimulação Elétrica Cerebral. Revista Cérebro & Mente,

- Dezembro 2003-Fevereiro 2004
- 23. Simanke RT, Menéndez AJG, Caropreso F, Barbelli I,Bocchi JC. Filosofia da psicanálise: autores, diálogos, problemas. São Carlos: EDUFSCAR; 2010.
- 24. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. J Neurosci 2001;21:RC157
- 25. Villanueva-Meyer M. Thomas Willis (1621-1675): Pionero de las neurociencias de vigencia universal. Galenus Revista para los médicos de Puerto Rico, 2015.

#### Anexos:

## Anexo 1 - Outras publicações como autora ou coautora:

- Baczynski T, Mezzasalma MA, Gonçalves AD, Nardi AE, Nazar BP, Pitta JCN. Um desafiador caso de pica. Revista de Casos Clínicos em Psiquiatria, Associação Brasileira de Psiquiatria, p. 13 - 13.
- King ALS, Valença AM, Silva ACO, Baczynski T, Carvalho MR, Nardi AE. Nomophobia: Dependency on virtual environments or social phobia? Computer in Human Behavior 29 (2013) 140-144.
- 3. Paes F, Baczynski T, Novaes F, Marinho T, Arias-Carrión O, Budde H, Sack AT, Huston JP, Almada LF, Carta M, Silva AC, Nardi AE, Machado S. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) to Treat Social Anxiety Disorder: Case Reports and a Review of the Literature. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2013 Oct 31;9:180-8.
- 4. Mochcovitch MD, Baczynski TP, Chagas MH, Lucca G, Nardi AE. Primeiro Episódio Psicótico: Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial. In: Associação Médica Brasileira; Barachat EC, Bernardo WM, coordenadores. PRODIRETRIZES Programa de Atualização Baseado em Diretrizes da AMB: Ciclo 2. Porto Alegre: Artmed/Panamericana; 2010. P.9-42. (módulo 3).
- 5. Baczynski TP, Mochcovitch MD, Papelbaum M, Chagas MH, Lucca G, Nardi AE. Primeiro Episódio Psicótico: Tratamento. In: Associação Médica Brasileira; Barachat EC, Bernardo WM, coordenadores. PRODIRETRIZES Programa de Atualização Baseado em Diretrizes da AMB: Ciclo 2. Porto Alegre: Artmed/Panamericana; 2010. P.43-70. (módulo 3).
- 6. King AL S, Baczynski TP, Menezes GB. A Nomofobia e o Transtorno de Fobia Social. In: King ALS, Nardi AE, Cardoso A, organizadores. Nomofobia: Dependência do Computador, Internet, Redes Sociais? Dependência do Telefone Celular? O Impacto das Novas Tecnologias no Cotidiano dos Indivíduos. Aspectos: Clínicos, Cognitivo-Comportamental, Social e Ambiental. São Paulo: Atheneu Editora; 2014. P. 135-156.
- Baczysnki TP, Silva AG, Nardi AE. Tratamento farmacológico inibidores seletivos de recaptação de serotonina. In: Nardi AE, Quevedo J, Silva AG, organizadores. Transtorno de Anisedade Social – Teoria e Clínica. Porto Alegre/Artmed; 2014. P.95-98.

#### Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido:

## Primeiro artigo:

**Projeto**: Estimulação magnética transcraniana para o tratamento de transtorno de compulsão alimentar periódica em comorbidade com depressão.

**Declaração de Idade:** Eu declaro que tenho mais que 18 anos e que participarei por livre vontade do projeto de pesquisa conduzido pelo Prof. Dr. Antonio Egidio Nardi do Laboratório de Pânico e Respiração – Instituto de Psiguiatria – IPUB/UFRJ.

**Objetivo:** Eu entendo que o objetivo deste projeto é reduzir os sintomas do Transtorno de compulsão alimentar periódica e auxiliar o tratamento de Obesidade através da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr).

**Detalhamento da técnica:** A EMT é um método seguro, indolor e não-invasivo de estimulação ou inibição de circuitos cerebrais. Essa técnica é baseada no principio da indução eletromagnética (lei de Faraday). Ao passar uma corrente elétrica por uma bobina magnética, é gerado um campo magnético com magnitude e densidade capazes de despolarizar (excitar) ou hiperpolarizar (inibir) os neurônios. Para tratamento é aplicada a estimulação de forma repetitiva, tornando-se possível promover alterações neuromodulatórias através do aumento ou da diminuição da excitabilidade cortical de acordo com os parâmetros de estimulação utilizados.

**Procedimentos:** Os procedimentos deste projeto são: realizar um protocolo de EMTr de 5 vezes na semana por 4 semanas. A EMTr será administrada no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo por 30 minutos, 60 séries por aplicação, a uma frequência de 10 Hz à com intensidade de 120% do LM.

**Confidencialidade:** Eu entendo que todas as informações coletadas no estudo são confidenciais e que meu nome não será divulgado em momento algum. Entendo ainda que toda e qualquer informação será utilizada somente para fins acadêmicos.

Riscos e benefícios: O desenvolvimento deste projeto e minha participação não me trarão qualquer risco e/ou benefício (físico ou financeiro). A estimulação magnética transcraniana repetitiva pode apresentar como efeitos colaterais imediatos: dor de cabeça leve, que passa com a ingestão de um analgésico e tontura. Não existem efeitos colaterais tardios ou danos relacionados ao uso dessa técnica.

**Liberdade para interromper a participação:** A qualquer momento posso pedir para interromper minha participação na realização do presente estudo sem penalização alguma e que, se assim eu desejar, a responsável pelo estudo irá fornecer os resultados da minha participação em uma oportunidade futura.

### Identificação dos responsáveis pelo estudo:

Assinatura do participante	- Rio, de	de 2012.
Nome do participante	Data de nascim	ento
2140. Fone: (21) 2295-5549 ramal: 235 – celula	ar: 99834099 – email: <u>antonioenardi</u>	@gmail.com.
21.40 Fana: (21) 2205 5540 ramal: 225 aslul	or: 00024000 amail: antonia anardi	(a) amail aam
(IPUB/UFRJ). Av. Venceslau Brás, 71 – Func	dos – Botafogo – Rio de Janeiro,	RJ. CEP 22.290-
Prof <sup>o</sup> . Dr. Antonio Egidio Nardi. Laboratório	de Pânico e Respiração - Instituto	de Psiquiatria –

## Segundo artigo:

**Projeto**: Estimulação magnética transcraniana para o tratamento de transtorno de ansiedade social com depressão comórbida.

**Declaração de Idade:** Eu declaro que tenho mais que 18 anos e que participarei por livre vontade do projeto de pesquisa conduzido pelo Prof. Dr. Antonio Egidio Nardi do Laboratório de Pânico e Respiração – Instituto de Psiquiatria – IPUB/UFRJ.

**Objetivo:** Eu entendo que o objetivo deste projeto é reduzir os sintomas da fobia social através da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr).

**Detalhamento da técnica:** A EMT é um método seguro, indolor e não-invasivo de estimulação ou inibição de circuitos cerebrais. Essa técnica é baseada no principio da indução eletromagnética (lei de Faraday). Ao passar uma corrente elétrica por uma bobina magnética, é gerado um campo magnético com magnitude e densidade capazes de despolarizar (excitar) ou hiperpolarizar (inibir) os neurônios. Para tratamento é aplicada a estimulação de forma repetitiva, tornando-se possível promover alterações neuromodulatórias através do aumento ou da diminuição da excitabilidade cortical de acordo com os parâmetros de estimulação utilizados.

**Procedimentos:** Os procedimentos deste projeto são: realizar um protocolo de EMTr de 20 sessões. A EMTr será administrada no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo por 12,5 minutos, a uma frequência de 10 Hz com intensidade de 110% do LM.

**Confidencialidade:** Eu entendo que as informações coletadas no estudo são confidenciais e que meu nome não será divulgado em momento algum. Entendo ainda que toda e qualquer informação será utilizada somente para fins acadêmicos.

Riscos e benefícios: O desenvolvimento deste projeto e minha participação não me trarão qualquer risco e/ou benefício (físico ou financeiro). A estimulação magnética transcraniana repetitiva pode apresentar como efeitos colaterais imediatos: dor de cabeça leve, que passa com a ingestão de um analgésico e tontura. Não existem efeitos colaterais tardios ou danos relacionados ao uso dessa técnica.

**Liberdade para interromper a participação:** A qualquer momento posso pedir para interromper minha participação na realização do presente estudo sem penalização alguma e que, se assim eu desejar, a responsável pelo estudo irá fornecer os resultados da minha participação em uma oportunidade futura.

#### Identificação dos responsáveis pelo estudo:

Prof<sup>o</sup>. Dr. Antonio Egidio Nardi. Laboratório de Pânico e Respiração – Instituto de Psiquiatria – (IPUB/UFRJ). Av. Venceslau Brás, 71 – Fundos – Botafogo – Rio de Janeiro, RJ. CEP 22.290-2140. Fone: (21) 2295-5549 ramal: 235 – celular: 99834099 – email: antonioenardi@gmail.com.

Nome do participante		Data de nas	cimento
Assinatura do participante	Rio,	de	de 2015.

## Anexo 3 – Escalas usadas nos estudos:

## Escala de Impressão Clínica Global - Gravidade:

## Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)

Considerando sua experiência com este tipo de problema, qual o grau de severidade da doença deste paciente no momento?

0.	(	) Não avaliado
1.	(	) Não está doente
2.	(	) Muito leve
3.	(	) Leve
4.	(	) Moderada
5.	(	) Acentuada
6.	(	) Grave

7. ( ) Extremamente grave

Leucht et al., 2005; Busner et al., 2007.

## Escala de Compulsão Alimentar Periódica:

## Binge Eating Scale (BES)

#### Instrucões

Você encontrará abaixo grupos de afirmações numeradas. Leia todas as afirmações em cada grupo e marque, nesta folha, aquela que melhor descreve o modo como você se sente em relação aos problemas que tem para controlar seu comportamento alimentar.

( )	1. Eu não me sinto constrangido(a) com o meu peso ou o tamanho do meu corpo quando estou com outras pessoas. 2. Eu me sinto preocupado(a) em como pareço para os outros, mas isto, normalmente, não me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a). 3. Eu fico mesmo constrangido(a) com a minha aparência e o meu peso, o que me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a). 4. Eu me sinto muito constrangido(a) com o meu peso e, freqüentemente, sinto muita vergonha e desprezo por mim mesmo(a). Tento evitar contatos sociais por causa desse constrangimento.  1. Eu não tenho nenhuma dificuldade para comer devagar, de maneira	( ) ( ) #7 ( )	Eu não sinto qualquer culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.     De vez em quando sinto culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.     Quase o tempo todo sinto muita culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.      Eu não perco o controle total da minha alimentação quando estou em dieta, mesmo após periodos em que como demais.     As vezes, quando estou em dieta e como um alimento proibido, sinto como se tivesse estragado tudo e como ainda mais.
(	apropriada.  2. Embora pareça que eu devore os alimentos, não acabo me sentindo empanturrado(a) por comer demais.  3. Ás vezes tendo a comer rapidamente, sentindo-me então desconfortavelmente cheio(a) depois.  4. Eu tenho o hábito de engolir minha comida sem realmente mastigála. Quando isto acontece, em geral me sinto desconfortavelmente		3. Freqüentemente, quando como demais durante uma dieta, tenho o hábito de dizer para mim mesmo(a): "agora que estraguel tudo, porque não irei até o firm." Quando isto acontece, eu como ainda mais.  4. Eu tenho o hábito regular de começar dietas rigorosas por mim mesmo(a), mas quebro as dietas entrando numa compulsão alimentar. Minha vida parece ser "uma festa" ou "um morrer de fome".
(	empanturrado(a) por ter comido demais.  1. Eu me sinto capaz de controlar meus impulsos para comer, quando eu quero.  2. Eu sinto que tenho falhado em controlar meu comportamento alimentar mais do que a média das pessoas.  3. Eu me sinto totalmente incapaz de controlar meus impulsos para comer.  4. Por me sentir tão incapaz de controlar meu comportamento alimentar, entro em desespero tentando manter o controle.	()	Eu raramente como tanta comida a ponto de me sentir desconfortavelmente empanturrado(a) depois.     Normalmente, cerca de uma vez por mês, como uma tal quantidade de comida que acabo me sentindo muito empanturrado(a).     Eu tenho periodos regulares durante o mês, quando como grandes quantidades de comida, seja na hora das refeições, seja nos lanches.     Eu como tanta comida que, regularmente, me sinto bastante desconfortável depois de comer e, algumas vezes, um pouco enjoado(a).
( )	1. Eu não tenho o hábito de comer quando estou chateado(a). 2. Ás vezes eu como quando estou chateado(a) mas, freqüentemente, sou capaz de me ocupar e afastar minha mente da comida. 3. Eu tenho o hábito regular de comer quando estou chateado(a) mas, de vez em quando, posso usar alguma outra atividade para afastar minha mente da comida. 4. Eu tenho o forte hábito de comer quando estou chateado(a). Nada parece me ajudar a parar com esse hábito.  1. Normalmente quando como alguma coisa é porque estou fisicamente	()	Em geral, minha ingesta calórica não sobe a niveis muito altos, nem desce a niveis muito baixos.     As vezes, depois de comer demais, tento reduzir minha ingesta calórica para quase nada, para compensar o excesso de calorias que ingeri.     Eu tenho o hábito regular de comer demais durante a noite. Parece que a minha rotina não é estar com fome de manhá, mas comer demais à noite.     Na minha vida adulta tenho tido períodos, que duram semanas, nos quais praticamente me mato de fome. Isto se segue a períodos em que como demais. Parece que vivo uma vida de "festa" ou de "morrer de fome".
( :	com fome.  2. De vez em quando como alguma coisa por impulso, mesmo quando não estou realmente com fome.  3. Eu tenho o hábito regular de comer alimentos que realmente não aprecio para satisfazer uma sensação de fome, mesmo que fisicamente eu não necessite de comida.  4. Mesmo que não esteja fisicamente com fome, tenho uma sensação de fome em minha boca que somente parece ser satisfeita quando eu como um alimento, tipo um sanduiche, que enche a minha boca. Ás vezes, quando eu como o alimento para satisfazer minha "fome na boca", em seguida eu o cuspo, assim não ganharei peso.	()	1. Normalmente eu sou capaz de parar de comer quando quero. Eu sei quando "já chega". 2. De vez em quando, eu tenho uma compulsão para comer que parece que não posso controlar. 3. Freqüentemente tenho fortes impulsos para comer que parece que não sou capaz de controlar, mas, em outras ocasiões, posso controlar meus impulsos para comer. 4. Eu me sinto incapaz de controlar impulsos para comer. Eu tenho medo de não ser capaz de parar de comer por vontade própria.
(	1. Eu não tenho problema algum para parar de comer quando me sinto cheio(a). 2. Eu, normalmente, posso parar de comer quando me sinto cheio(a) mas, de vez em quando, comer demais me deixa desconfortavelmente empanturrado(a). 3. Eu tenho um problema para parar de comer uma vez que eu tenha começado e, normalmente, sinto-me desconfortavelmente empanturrado(a) depois que faço uma refeição. 4. Por eu ter o problema de não ser capaz de parar de comer quando quero, às vezes tenho que provocar o vômito, usar laxativos e/ou diuréticos para aliviar minha sensação de empanturramento.	()	Eu não penso muito em tentar controlar impulsos indesejáveis para comer.     Pelo menos, em algum momento, sinto que meus pensamentos estão "pré-ocupados" com tentar controlar meus impulsos para comer.     Freqüentemente, sinto que gasto muito tempo pensando no quanto comi ou tentando não comer mais.     Parece, para mim, que a maior parte das horas que passo acordado(a) estão "pré-ocupadas" por pensamentos sobre comer ou não comer. Sinto como se eu estivesse constantemente lutando para não comer.      Eu não penso muito sobre comida.
( )	1. Parece que eu como tanto quando estou com os outros (reuniões familiares, sociais), como quando estou sozinho(a). 2. Às vezes, quando eu estou com outras pessoas, não como tanto quanto eu quero comer porque me sinto constrangido(a) com o meu comportamento alimentar. 3. Freqüentemente eu como só uma pequena quantidade de comida quando outros estão presentes, pois me sinto muito embaraçado(a) com o meu comportamento alimentar. 4. Eu me sinto tão envergonhado(a) por comer demais que escolho horas para comer demais quando sei que ninguém me verá. Eu me sinto como uma pessoa que se esconde para comer.	( ) ( ) #16 ( )	2. Eu trabo fortes desejos por comida, mas eles só duram curtos periodos de tempo. 3. Há dias em que parece que eu não posso pensar em mais nada a não ser comida. 4. Na maioria dos dias, meus pensamentos parecem estar "pré-ocupados" com comida. Sinto como se eu vivesse para comer.  1. Eu normalmente sei se estou ou não fisicamente com fome. Eu como a porção certa de comida para me satisfazer.  2. De vez em quando eu me sinto em dúvida para saber se estou ou não fisicamente com fome. Nessas ocasiões é dificil saber quanto eu deveria comer para me satisfazer.
(	<ol> <li>Eu faço três refeições ao dia com apenas um lanche ocasional entre as refeições.</li> <li>Eu faço três refeições ao dia mas, normalmente, também lancho entre as refeições.</li> </ol>	()	<ol> <li>Mesmo que se eu pudesse saber quantas calorias eu deveria ingerir, n\u00e3o teria id\u00e9ia alguma de qual seria a quantidade "normal" de comida para mim.</li> </ol>

## Inventário de Depressão de Beck: Beck Depression Inventory (BDI)

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira que você tem se sentido na última semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.

1.

- Não me sinto triste
- 1 Eu me sinto triste
- 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto
- 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar

2.

- 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro
- 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro
- 2 Acho que nada tenho a esperar
- 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar

3.

- 0 Não me sinto um fracasso
- 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum
- 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos
- 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso

4.

- 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes
- 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes

- 2 Não encontro um prazer real em mais nada
  3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo
  5.
- 0 Não me sinto especialmente culpado
- 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo
- 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo
- 3 Eu me sinto sempre culpado
- 6.
- 0 Não acho que esteja sendo punido
- 1 Acho que posso ser punido
- 2 Creio que vou ser punido
- 3 Acho que estou sendo punido
- 7.
- 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo
- 1 Estou decepcionado comigo mesmo
- 2 Estou enojado de mim
- 3 Eu me odeio
- 8.
- 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros
- 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros
- 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas
- 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece

- 9.
- 0 Não tenho quaisquer ideias de me matar
- 1 Tenho ideias de me matar, mas não as executaria
- 2 Gostaria de me matar
- 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade

10.

- 0 Não choro mais que o habitual
- 1 Choro mais agora do que costumava
- 2 Agora, choro o tempo todo
- 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria

11.

- 0 Não sou mais irritado agora do que já fui
- 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava
- 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo
- 3 Não me irrito mais com coisas que costumavam me irritar

12.

- 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas
- 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar
- 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas
- 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

13.

- 0 Tomo decisões tão bem quanto antes
- 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava
- 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes
- 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões

- 14.
- 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes
- 1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo
- 2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo
- 3 Acredito que pareço feio
- 15.
- O Posso trabalhar tão bem quanto antes
- 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa
- 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa
- 3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho
- 16
- 0 Consigo dormir tão bem como o habitual
- 1 Não durmo tão bem como costumava
- 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir
- 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir
- 17.
- 0 Não fico mais cansado do que o habitual
- 1 Fico cansado mais facilmente do que costumava
- 2 Fico cansado em fazer qualquer coisa
- 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa
- 18.
- 0 O meu apetite não está pior do que o habitual
- 1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser
- 2 Meu apetite é muito pior agora
- 3 Absolutamente não tenho mais apetite

19	) <u>.</u>
0	Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente
1	Perdi mais do que 2 quilos e meio
2	Perdi mais do que 5 quilos
3	Perdi mais do que 7 quilos
Es	stou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim Não
20	).
0	Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual
1	Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação
2	Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa
3	Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra
co	isa
21	
0	Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo
1	Estou menos interessado por sexo do que costumava
2	Estou muito menos interessado por sexo agora
3	Perdi completamente o interesse por sexo

Beck, 1961; Gorenstein e Andrade, 1996.

## Escala de Ansiedade Social de Liebowitz:

## Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS)

		MEDO OU ANSIEDADE	EVITAÇÃO
		0 = Nenhum 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Intenso	0 = Nunca 1 = Ocasionalmente 2 = Freqüentemente 3 = Geralmente
1.	Telefonar em público (P).	3 - Intenso	5 - Gerannence
2.	Participar de pequenos grupos (P).		
3.	Comer em locais públicos (P).		
4.	Beber com outros em locais públicos (P).		
5.	Falar com pessoas em posição de autoridade (S).		
6.	Agir, realizar ou falar em frente a uma audiência (P).		
7.	Ir a uma festa (S).		
8.	Trabalhar sendo observado (P).		
9.	Escrever sendo observado (P).		
10.	Chamar alguém que você não conhece muito bem (S).		
11.	Falar com pessoas que você não conhece muito bem (S).		
12.	Encontrar com estranhos (S).		
13.	Urinar em banheiro público (P).		
14.	Entrar em uma sala onde outros já estão sentados (P).		
15.	Ser o centro das atenções (S).		
16.	Falar em uma reunião (P).		
17.	Fazer uma prova (P).		
18.	Expressar uma discordância ou desaprovação para pessoas que		
	você não conheça bem (S).		
19.	Olhar nos olhos de pessoa que você não conheça bem (S).		
20.	Relatar algo para um grupo (P).		
21.	Tentar paquerar alguém (P).		
22.	Devolver mercadorias para uma loja (S).		
23.	Dar uma festa (S)		
24.	Resistir as pressões de um vendedor (S).		

ESCORE TOTAL.	
ANSIEDADE DE PERFORMANCE (P).	
ANSIEDADE SOCIAL (S).	

## Escala de Medo de Avaliação Negativa:

## Fear of Negative Evaluation Scale (FNE)

## Escala de Medo de Avaliação Negativa

Para as seguintes afirmativas, por favor, responda se são verdadeiras ou falsas para você. Circule V para verdadeiro e F para falso.		
Raramente me preocupo em parecer tolo aos outros.	V	F
2. Preocupo-me com o que as pessoas pensarão de mim mesmo quando sei que isso não faz nenhuma diferença.	V	F
3. Eu me torno tenso e inquieto quando sei que alguém está me avaliando.	V	F
4. Eu fico despreocupado mesmo se eu sei que as pessoas estão formando uma impressão ruim de mim.	V	F
5. Eu me sinto muito chateado quando cometo algum vexame em público.	V	F
6. As opiniões que pessoas importantes têm de mim me causam pouca preocupação.	V	F
7. Frequentemente tenho medo de que possa parecer ridículo ou fazer papel de bobo.	V	F
8. Reajo muito pouco quando outras pessoas me desaprovam.	V	F
9. Frequentemente tenho medo de que outras pessoas percebam meus defeitos.	V	F
10. A desaprovação dos outros teria pouco efeito em mim.	V	F
11. Se alguém está me avaliando, tendo a esperar o pior.	V	F
12. Raramente me preocupo com o tipo de impressão que estou causando em alguém.	V	F
13. Temo que outros não me aprovarão.	V	F
14. Temo que as pessoas encontrarão defeitos em mim.	V	F
15. As opiniões dos outros a meu respeito não me incomodam.	V	F
16. Não fico necessariamente chateado se não agrado a alguém.	$\mathbf{V}$	F
17. Quando estou conversando com alguém, me preocupo com o que possam estar pensando sobre mim.	V	F
18. Sinto que às vezes não posso evitar cometer vexame em público, então, por quê me preocupar com isso.	$\mathbf{V}$	F
19. Fico frequentemente preocupado com o tipo de impressão que passo.	V	F
20. Preocupo-me muito com o que os meus superiores pensam de mim.	$\mathbf{V}$	F
21. Se eu sei que alguém está me julgando, isso tem pouco efeito em mim.	V	F
22. Eu me preocupo que os outros pensem que eu não tenho valor.	$\mathbf{V}$	F
23. Eu me preocupo muito pouco com o que os outros possam pensar de mim.	V	F
24. Às vezes, acho que estou muito preocupado com o que os outros possam pensar de mim.	$\mathbf{V}$	F
25. Frequentemente me preocupo se direi ou farei coisas erradas.	V	F
26. Frequentemente sou indiferente às opiniões que os outros têm de mim.	V	F
27. Frequentemente fico confiante que os outros terão uma boa impressão de mim.	V	F
28. Eu frequentemente me preocupo que as pessoas que me são importantes não pensarão muito em mim.	V	F
29. Penso continuamente sobre as opiniões que meus amigos têm de mim.	V	F
30. Eu me torno tenso e inquieto se sei que estou sendo julgado por meus superiores.	V	F

Watson e Friend, 1969; Silva e Nardi, 2009.

## Inventário de Fobia Social:

## Social Phobia Inventory (SPIN)

Por favor, verifique quanto (com que intensidade) os problemas seguintes incomodaram você durante a última semana. Marque apenas um retângulo para cada problema e esteja certo de que respondeu todos os itens.

	Nada	Um pouquinho	Alguma coisa	Muito	Extremamente
Eu tenho medo de autoridades (por exemplo, professores, instrutores, diretor, etc.).					
2. Eu fico incomodado de corar (ficar vermelho) na frente dos outros.					
3. Festas e eventos sociais me assustam.					
4. Eu evito falar com pessoas que eu não conheço.					
5. Ser criticado me assusta muito.					
6. O medo de ficar constrangido me faz evitar fazer coisas ou falar com outras pessoas.					
7. Suar na frente dos outros me causa mal-estar.					
8. Eu evito ir a festas.					
9. Eu evito atividades nas quais sou o centro das atenções.					
10. Falar com estranhos me assusta.					
<ol> <li>Eu evito ter que fazer discursos ou palestras (como falar na frente da turma ou para uma platéia).</li> </ol>					
12. Eu faria qualquer coisa para evitar ser criticado.					
<ol> <li>Palpitações (batidas fortes ou rápidas) do coração me incomodam quando eu estou perto dos outros.</li> </ol>					
<ol> <li>Eu tenho medo de fazer coisas quando as pessoas possam estar olhando.</li> </ol>					
<ol> <li>Ficar constrangido ou parecer estúpido estão entre meus piores medos.</li> </ol>					
<ol> <li>Eu evito falar com qualquer autoridade (por exemplo, professores, instrutores, diretor, etc.).</li> </ol>					
17. Tremer na frente dos outros me causa mal-estar.					

Davidson, 1995; Crippa et al., 2003.

## Escala para Auto-Avaliação ao Falar em Público:

# Self Statements During Public Speaking Scale: Positive Self-Statements Subscale and Negative Self-Statements Subscale (SSPS: SSPS-P/SSPS-N)

Por favor, imagine as coisas que você costuma pensar sobre si mesmo, quando se encontra em alguma situação em que tenha que falar em público. Tendo em mente essas situações, até que ponto você concorda com as afirmações a seguir? Por favor, dê uma nota de 0 (se você discorda totalmente) a 5 (se você concorda inteiramente com a afirmação)

1. O que tenho a perder? Vale a pena tentar	0	1	2	3	4	5
2. Sou um fracasso	0	1	2	3	4	5
3. Esta é uma situação difícil, mas posso dar conta dela	0	1	2	3	4	5
4. Um fracasso nesta situação seria mais uma prova de minha incompetência	0	1	2	3	4	5
5. Mesmo que não dê certo, não é o fim do mundo	0	1	2	3	4	5
6. Posso dar conta de tudo	0	1	2	3	4	5
7. Qualquer coisa que eu disser vai parecer bobagem	0	1	2	3	4	5
8. Acho que vou me dar mal de qualquer jeito	0	1	2	3	4	5
9. Em vez de me preocupar, poderia me concentrar no que quero dizer	0	1	2	3	4	5
10. Eu me sinto desajeitado e tolo, certamente eles vão notar	0	1	2	3	4	5

Copyright Stefan G. Hofmann.

Hoffman, 2000; Osório et al., 2008.

## Questionário sobre a Saúde do Paciente-9:

## Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

Durante as últimas 2 semanas, com que frequência você foi incomodado/a por qualquer um dos problemas abaixo?	Nenhuma vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1) Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas.	0	1	2	3
2) Se sentir "para baixo", deprimido/a ou sem perspectiva.	0	1	2	3
3) Dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, ou dormir mais do que de costume.	0	1	2	3
4) Se sentir cansado/a ou com pouca energia.	0	1	2	3
5) Falta de apetite ou comentdo demais.	0	1	2	3
6) Se sentir mal consigo mesmo/a, ou achar que você é um fracasso ou que decepcionou sua				
família ou a si mesmo/a.	0	1	2	3
7) Dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler o jornal ou ver a televisão.	0	1	2	3
8) Lentidão para se movimentar ou falar, a ponto das outras pessoas perceberem. Ou o oposto: estar tão agitado/a ou irrequieto/a que você fica andando de um lado para o outro muito mais do que de costume.	0	1	2	3
9) Pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto/a.	0	1	2	3
Somatório	0 +	+	+	
Total		=	= Somatório tota	ıl

Se você assinalou qualquer um dos problemas, indique o grau de dificuldade que os mesmos lhe causaram para realizar seu trabalho, tomar conta das coisas em sua casa ou para se relacionar com as pessoas?	
Nenhuma dificuldade	
Alguma dificuldade	
Muita dificuldade	
Extrema dificuldade	

Kroenke et al., 2001.