



CURSO DE MEDICINA

GIOVANNA ALMEIDA DA SILVA DE SÁ OLIVEIRA

**USO DO EEG COMO GUIA PARA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA
TRANSCRANIANA EM PACIENTES COM DEPRESSÃO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2023

Giovanna Almeida Da Silva De Sá Oliveira

**USO DO EEG COMO GUIA PARA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA
TRANSCRANIANA EM PACIENTE COM DEPRESSÃO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano do Cursos de Medicina.

Orientador: Marcelo Santos Pereira

Salvador

2023

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer aos meus pais, **Gileno de Sá Oliveira Filho** e **Marcia Almeida da Silva de Sá Oliveira**, e a minha irmã, **Fernanda Almeida da Silva de Sá Oliveira**, por me apoiarem em todo meu percurso e em todas tomadas de decisões, além de me incentivarem a ser uma pessoa melhor a cada dia e serem meus companheiros de vida. Agradeço, também, a minha **família** e **amigos** pelo carinho e companheirismo durante esse período.

Por fim, gostaria de agradecer ao meu tutor, **Juarez Dias**, e ao meu Orientador, **Marcelo Pereira**, pela incrível oportunidade dessa jornada e pela dedicação e atenção dada em todos os semestres, que foram fundamentais para que esse trabalho de conclusão de curso pudesse ser concluído com sucesso.

RESUMO

Introdução: A estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS), tem sido amplamente proposta como tratamento seguro e eficaz em casos de depressão resistente ao tratamento medicamentoso. Nesse sentido, a rTMS pode ser utilizada em conjunto com EEG (rTMS-EEG) para elucidar direta, objetiva e não invasivamente as propriedades intrínsecas de uma região cortical específica, tendo em vista que tem grande chance de melhorar a quantidade de sessões, prognóstico e adesão dos pacientes ao tratamento. **Objetivo:** Avaliar a eficácia do tratamento da rTMS com e sem a associação do EEG em pacientes com depressão. **Métodos:** Este trabalho é uma revisão sistemática guiada pelas orientações da Cochrane e Prisma, utilizando as bases de dados Scielo, MedLine/Pubmed, BVS e *Cochrane Library* e pesquisa manual. Foram incluídos ensaios randomizados e estudos observacionais publicados nos últimos 12 anos em inglês e português, que avaliaram o tratamento da depressão associando o TMS ao uso do EEG. Foi utilizado o CONSORT como método de avaliação da qualidade dos artigos, sendo incluídos artigos com uma pontuação de no mínimo 80%. **Resultados:** dos 285 estudos encontrados, 5 se encaixaram nos critérios de inclusão. Tiveram-se como principais resultados encontrados nos estudos, uma resposta positiva no uso do EEG como auxiliador no tratamento da depressão com a estimulação magnética transcraniana. **Conclusão:** Tratamento conjunto da rTMS-EEG se mostra como uma alternativa a ser considerada nesses pacientes em que o tratamento medicamentoso não foi eficaz. No entanto, ainda se fazem necessários mais estudos relacionados ao tema para que possa realmente provar se esta abordagem pode levar a melhorias na técnica da rTMS.

Palavras-chaves: Estimulação Magnética Transcraniana, Eletroencefalograma, Transtorno Depressivo Maior, Depressão Refratária Ao Tratamento, Tratamento da Depressão

ABSTRACT

Background: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been widely proposed as a safe and effective treatment in cases of depression resistant to pharmacological treatment. In this context, rTMS can be used in conjunction with EEG (rTMS-EEG) to elucidate directly, objectively and noninvasively the intrinsic properties of a specific cortical region, considering that it has a great chance to improve the number of sessions, prognosis and compliance of patients to treatment. **Objective:** To evaluate the efficacy of rTMS treatment with and without the association of EEG in patients with depression. **Methods:** This is a systematic review guided by Cochrane and Prisma guidelines, using Scielo, MedLine/Pubmed, BVS and Cochrane Library databases and manual search. Randomized trials and observational studies published in the last 12 years in English and Portuguese that evaluated the treatment of depression associating TMS with the use of EEG were included. CONSORT was used as a method to assess the quality of the articles, and articles with a score of at least 80% were included. **Results:** Of the 285 studies found, 5 met the inclusion requirements. The main results found in the studies were a positive response in the use of EEG as an aid in the treatment of depression with transcranial magnetic stimulation. **Conclusion:** The combination treatment of TMS-EEG is an alternative to be considered for those patients in whom drug treatment has not been effective. However, further studies related to the topic are still needed to really prove if this approach can lead to improvements in rTMS technique.

Keywords: Transcranial Magnetic Stimulation, Electroencephalogram, Major Depression Disorder, Treatment-Refractory Major Depression, Treatment Of Depression

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TDM	Transtorno Depressivo Maior
DRT	Depressão Resistente ao Tratamento
TMS	Estimulação Magnética Transcraniana
rTMS	Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva
EEG	Eletroencefalograma
QEEG	Eletroencefalograma Quantitativo
sTMS	Estimulação Magnética Transcraniana de Pulso Simples
dTMS	Estimulação Magnética Transcraniana de Pulso Duplo
RMf	Ressonância Magnética Funcional
MEG	Magnetencefalograma
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
CPF DL	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
CPF DL E	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo
CPF DL D	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Direito

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	OBJETIVO.....	9
2.1	Geral	9
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	10
4	METODOLOGIA.....	13
4.1	Desenho do estudo	13
4.2	Amostra a ser estudada.....	13
4.2.1	População do estudo	13
4.2.2	Critério de inclusão	13
4.2.3	Cr�terios de exclus�o	13
4.2.4	Cr�terios utilizados para a avalia�o da qualidade do artigo.....	13
4.3	Operacionaliza�o da pesquisa bibliogr�fica.....	13
4.4	Tipos de vari�veis avaliadas	14
4.5	Aspectos �ticos	14
5	RESULTADOS.....	15
5.1	Identifica�o e Sele�o	15
5.2	Identifica�o e caracteriza�o dos estudos.....	19
5.3	Identifica�o da amostra.....	20
5.4	Principais interven�es utilizados em cada estudo.....	21
5.5	Principais resultados dos estudos.....	24
6	DISCUSS�O.....	26
7	CONCLUS�O.....	30
	REFER�NCIAS.....	

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão tornou-se “a doença do século XXI”, afetando mais de 300 milhões de pessoas de diferentes idades, tendo uma previsão que até 2030, essa condição se torne a mais comum no mundo. Atualmente, diferentes estudos mostram que a depressão é um transtorno frequente, sua prevalência anual na população em geral varia de 3% a 11%. Além disso, a depressão é um transtorno crônico, recorrente, incapacitante e pouco diagnosticada pelo médico não-psiquiatra¹.

Nesse sentido, 10% a 30% dos pacientes com depressão maior não respondem ao tratamento antidepressivo, não melhorando ou apenas mostrando uma resposta parcial associada a comprometimento funcional, baixa qualidade de vida, ideação e tentativas de suicídio, comportamento autolesivo e alta taxa de recaída. A depressão refratária ou depressão resistente ao tratamento (DRT) é um problema clínico complexo causado por alguns fatores de risco, é direcionada por estratégias terapêuticas integradas, incluindo a otimização de medicamentos, a combinação e a troca de antidepressivos. Além disso, a DRT possui algumas alternativas para o tratamento, incluindo a terapia eletroconvulsiva, terapia de apreensão magnética, estimulação cerebral profunda, estimulação transcraniana por corrente contínua e estimulação do nervo vago e estimulação magnética transcraniana repetitiva².

A estimulação magnética transcraniana repetitiva/*repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS), tem sido amplamente proposta como tratamento seguro e eficaz em casos de depressão que sejam resistentes ao tratamento medicamentoso, tendo em vista que, é possível realizar estímulos excitatórios ou inibitórios a depender do da frequência dos pulsos magnéticos (Caso a frequência de pulsos magnéticos seja de 10 hertz ou mais é uma frequência considerada excitatória, caso seja uma frequência de 1 hertz ou menos, é considerada uma frequência inibitória)^{3,4}. Dessa forma, as sessões são realizadas diariamente, com uma duração de 30 a 40 minutos, O número de sessões do tratamento de TMS é determinado pelo médico psiquiatra, levando em consideração o quadro clínico de cada paciente (diagnóstico, gravidade, idade, saúde clínica, etc.). Na maioria dos casos, são necessárias de 20 a 30 aplicações de TMS para alcançar o resultado desejado. Além disso, é constatado que os efeitos fisiológicos dos estímulos da TMS são dependentes de parâmetros como a frequência utilizada e o tempo dos estímulos

genéricos^{5,6}. No entanto, os efeitos de tempo e estímulos específicos também dependem do contexto fisiológico de cada estímulo em particular na atividade celular, campo local e uso de eletroencefalograma (EEG)^{5,7}.

Como uma ferramenta de exame, a estimulação magnética transcraniana pode ser utilizada em conjunto com EEG (rTMS-EEG) para elucidar direta, objetiva e não invasivamente as propriedades intrínsecas de uma região cortical específica, incluindo excitação, inibição, reatividade e atividade oscilatória, independentemente do indivíduo esforço consciente⁸.

Por isso, tendo em vista que tem grande chance de melhorar a quantidade de sessões, prognóstico e adesão dos pacientes, o EEG pode se tornar uma ferramenta clinicamente útil para candidatos a rTMS⁹.

Assim sendo, é notável que há vasta literatura comparativa entre as formas de tratamento por rTMS em pacientes com depressão. No entanto, existe ainda uma lacuna em relação ao uso do EEG de forma conjunta com rTMS. Portanto, uma Revisão Sistemática dessa literatura se mostra relevante com o surgimento de novas descobertas sobre o tema e publicações de Ensaios Clínicos Randomizados mais atuais.

2 OBJETIVO

2.1 Geral

Avaliar a eficácia do tratamento da rTMS com e sem a associação do EEG em pacientes com depressão.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Anthony Barker, em 1985, descreveu inicialmente a Estimulação Magnética Transcraniana (TMS) como uma técnica neurofisiológica relativamente simples, não invasiva e indolor. Nesse método é utilizado um aparelho que produz um campo eletromagnético, conduzido através de uma bobina, que consegue atravessar o crânio estimulando uma área cortical próxima, por meio de pulsos focais de alta energia de estimulação eletromagnética com indução de cargas elétricas no parênquima cerebral, a ocorrência de pequena corrente no córtex causa despolarização e hiperpolarização dos neurônios desencadeando a ativação neuronal.¹⁰⁻¹²

A indução eletromagnética funciona de acordo com a lei de Faraday que afirma que a variação no fluxo de campo magnético através de materiais condutores, induz o surgimento de uma corrente elétrica.¹⁰

Existem alguns tipos de TMS que são utilizados na prática clínica, sendo os principais: a Estimulação Magnética Transcraniana de pulso único (sTMS), a Estimulação Magnética Transcraniana com pares de pulsos (dTMS) e a Estimulação Magnética Transcraniana de repetição ou Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (rTMS). Ainda, a estimulação magnética transcraniana, pode ser associada a outras modalidades de investigação, como por exemplo, Ressonância magnética funcional (RMf), Magnetencefalografia (MEG), tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e, principalmente, a Eletroencefalografia (EEG).¹³

A TMS se mostrou uma ferramenta útil, sendo possível ser utilizada várias técnicas na neurofisiologia clínica, como por exemplo a Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (rTMS), que é capaz de facilitar ou bloquear estruturas do córtex cerebral a depender do local, da frequência e da intensidade que é aplicada, por isso, pode ser utilizada em diversos transtornos neuropsiquiátricos, incluindo o transtorno depressivo maior (TDM).^{10,11} Atualmente, existem tratamentos eficazes para a depressão independentemente do grau, que são baseados em farmacoterapia e terapia psicológica. Entretanto, em casos mais graves e em casos de depressão resistente ao tratamento convencional (DRT), esses pacientes são uma parcela substancial (30-60% dos pacientes não respondem ao tratamento farmacológico), para isso, existe a possibilidade do uso da

rTMS, sendo utilizada geralmente com uma frequência de 10Hz no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL), gerando uma neuroestimulação e conseqüentemente ativação neuronal.¹²

A fisiopatologia do TDM é associada a déficits funcionais, atividade defeituosa de neurotransmissores e estruturas anormais do cérebro que se relacionam com a regulação do humor.¹² Sendo assim, o córtex pré frontal dorsolateral esquerdo (CPFDLE), por ser uma região essencial para os processos cognitivos, como a função de executar tarefas, atenção, memória de trabalho e regulação emocional, em casos de anormalidades podem ser observados em pacientes com transtornos psiquiátricos, como a TDM, por isso, o CPFDLE é geralmente a área visada para terapia de rTMS, identificado como clinicamente eficaz no tratamento da DRT.^{12,14} De acordo com pesquisas feitas recentemente, a rTMS é um tratamento seguro e eficaz para os pacientes com DRT com uma resposta de 50-55% de pacientes que melhoram e taxa de remissão de 30-35%.³

Eletroencefalograma (EEG) é um teste neurofisiológico não invasivo e promete ser um biomarcador sensível para aumentar o a precisão do tratamento e predizer os desfechos clínicos quando utilizado associado ao rTMS no tratamento de pacientes com DTR.³ A rTMS, por meio dos pulsos focais de alta energia, além de possuir uma técnica temporal de poucos milissegundos, pode também provocar efeitos de longo prazo no EEG. A vista disso, é possível a utilização do EEG como ferramenta de estudo para analisar alterações de conectividade e ritmos oscilatórios cerebrais e ainda, predizer qualquer alteração que necessite ser realizada no protocolo de tratamento do paciente neuropsiquiátrico.¹⁰

A associação do EEG com a rTMS é uma técnica bastante eficaz para analisar os efeitos sutis do tratamento, em relação a reatividade e conectividade funcional, além do acompanhamento de alterações induzidas por protocolos de tratamento e monitorização ao longo da sessão da TMS com grandes aplicações no campo diagnóstico.¹⁰ Por isso, a associação da rTMS com o EEG (rTMS-EEG) tem grande chance de melhorar a quantidade de sessões, prognóstico e adesão, o EEG pode se tornar uma ferramenta clinicamente útil para candidatos a rTMS⁹.

Estudos indicam que várias medidas de EEG baseadas em frequência como preditores de resposta em pacientes com depressão resistente ao tratamento, como, atividade teta (4-7

Hz) na zona subgenual do córtex cingulado anterior¹⁵, frequência de pico alfa anterior (8-12 Hz),¹⁶ cordância pré-frontal (combinação de potência EEG absoluta e relativa em bandas diferentes)^{3,4} e análise de Lempel-Ziv na banda alfa.^{5,9,17}

Os efeitos provocados pelo o tempo e o estímulo específicos, são dependentes do contexto fisiológico de cada estímulo, em particular na atividade celular, campo local e se foi utilizado o EEG durante o tratamento.^{5,7} Em geral, são necessárias entre 20 e 30 aplicações de TMS, quando não associadas ao EEG ^{5,6}, já quando existe essa associação (rTMS-EEG), o número de aplicações tende a diminuir, pelo fato que o EEG promove a integração de informações funcionais e anatômicas, podendo então ser útil para a prática clínica, possibilitando melhor compreensão da fisiologia e da fisiopatologia cortical.¹³ A integração entre técnicas neurofisiológicas e de neuroimagem para o mapeamento cerebral tem um resultado positivo na psiquiatria, uma vez que o EEG tende a elucidar direta, objetiva e não invasivamente as propriedades intrínsecas de uma região cortical específica, incluindo excitação, inibição, reatividade e atividade oscilatória, independentemente do indivíduo esforço consciente⁸.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma Revisão Sistemática da literatura.

4.2 Amostra a ser estudada

4.2.1 População do estudo: Pacientes de ambos os sexos, maiores que 18 anos, que tinham o quadro de Transtorno depressivo maior ou depressão refratária cumprindo os critérios clínicos do DSM 5 e recebiam o tratamento de rTMS com ou sem o uso de EEG

4.2.2 Critério de inclusão

- Foram coletados artigos em português ou inglês, publicados entre janeiro de 2010 e dezembro de 2022, realizado em pacientes com depressão refratária segundo os critérios do DMS-5 submetidos uso de Estimulação Magnética Transcraniana com ou sem a utilização de EEG, de acordo com a disponibilidade literária sobre o tema.

4.2.3 Critérios de exclusão

- Artigos de metanálise, revisão sistemática e artigos que não se adequassem a metodologia de ensaios clínicos abertos ou estudos observacionais.

4.2.4 Critérios utilizados para a avaliação da qualidade do artigo

- A qualidade dos estudos foi analisada pelo conjunto mínimo de recomendações baseado em evidências para relatar estudos randomizados utilizando a plataforma “Consort”¹⁸, para os estudos de Ensaios clínicos. Só serão mantidos os artigos que atingirem 80% ou mais do checklist proposto por essa ferramenta.

4.3 Operacionalização da pesquisa bibliográfica

A coleta de dados foi realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo, MEDLINE/Pubmed, BVS e *Cochrane Library*, através da busca pela combinação dos descritores em saúde evidenciados pelo Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e *Medical Subject Headings* (MeSH), com inclusão dos trabalhos em inglês e português. Os termos pesquisados, seguindo a estratégia PICO como base para a revisão sistemática, serão: Para os pacientes (“*Depression*”), quanto a intervenção (“*Transcranial Magnetic Stimulation*”) e relacionados ao grupo controle (“*Electroencephalogram*”) nas suas várias combinações utilizando boleano “OR”. Foi seguido o protocolo PRISMA¹⁹ (Principais

Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises) para a pesquisa e seleção de estudos para o uso nessa revisão sistemática.

4.4 Tipos de variáveis avaliadas

- Ano do estudo
- Tempo de resultados
- Local do estímulo
- Quantidade de sessões
- Parâmetros de estimulação
- Percentual de resposta clínica

4.5 Aspectos éticos

Esse trabalho não foi necessário submeter o trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa, por ser uma revisão sistemática.

5 RESULTADOS

5.1 Identificação e Seleção

Os artigos foram selecionados a partir da pesquisa inicial na base de dados, sendo identificados 78 artigos na plataforma *Cochrane Library* e 207 na plataforma PubMed/MEDLINE, totalizando 285 artigos. No rastreamento foram descartados 190 artigos no total, nos quais 90 artigos foram descartados por estarem fora do período especificado na metodologia (2010-2021); 5 artigos se encontravam em idiomas diferentes dos propostos para o estudo (português ou inglês); 95 artigos não eram ensaios clínicos. Em seguida, após a leitura do resumo dos 95 artigos restantes, foram descartados 39 artigos em que os pacientes não se encaixavam no grupo de estudos (pacientes com outras enfermidades ou sem diagnóstico de depressão), 34 artigos tinham o tratamento divergente ao estudo e 8 artigos eram ensaios clínicos não finalizados (Fluxograma 1). Dessa forma, na elegibilidade restaram 14 artigos para serem analisados pelo protocolo CONSORT¹⁸, dos quais 9 foram descartados pois estavam com o aproveitamento inferior ao estabelecido na metodologia (80%). Assim, foram incluídos 5 artigos nessa revisão sistemática. Após a avaliação do protocolo CONSORT¹⁸ (Quadro 1), os artigos foram analisados em relação aos riscos de vieses de acordo com o ROB2, em geral, foi analisado se o artigo possuía cegamento da randomização, se o estudo foi interrompido precocemente, se houve cegamento dos pacientes, cegamento da equipe assistencial, cegamento na coleta de dados e, por fim, cegamento na avaliação dos desfechos (Quadro 2).

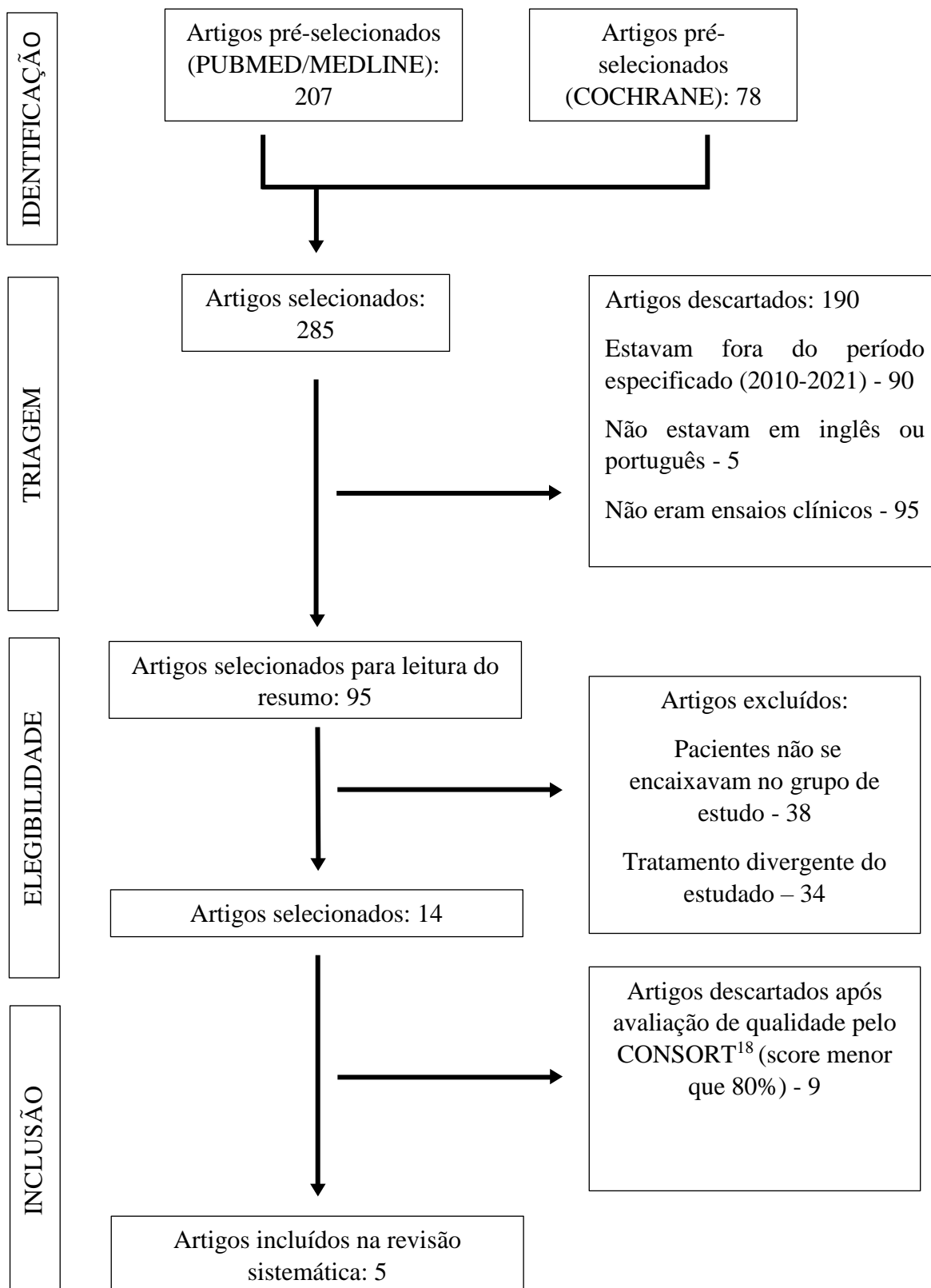




Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos de acordo com as diretrizes do PRISMA¹⁹


Quadro 1. Avaliação dos estudos segundo o protocolo CONSORT¹⁸

Crítérios do Checklist CONSORT	Zrenner, B. et al. (2020) ²⁰	Voineskos, D. et al. (2019) ²¹	Isserles, M. et al. (2018) ²²	Bares, M. et al. (2014) ²³	Jin Y, Phillips B. (2014) ¹¹	Arns, M. et al. (2014) ²⁴	Veniero, D. et al. (2013) ²⁵	Widge, Alik s. et al. (2013) ²⁶	He, M.-L. et al. (2022) ²⁷	Leutcher, A. F. et al. (2015) ²⁸	Hebel, T. et al. (2021) ²⁹	Price GW, et al. (2010) ⁵	Shalhaf R, Brenner C. et al. (2018) ₃	Erguzel TT, et al. (2015) ⁴
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
Total	19,5 (78%)	18,5 (74%)	21,0 (84%)	23,5 (94%)	18,0 (72%)	15,0 (60%)	11,0 (44%)	12,0 (48%)	10,5 (42%)	15,0 (60%)	15,5 (62%)	23,0 (92%)	23,5 (94%)	20,0 (80%)

Legenda do Quadro 01:

 Atende integralmente (1,0)

 Atende parcialmente (0,5)

 Não atende (0)

Quadro 2. Risco de vieses dos estudos selecionados

Ensaio	Cegamento da randomização	Estudo interrompido precocemente	Cegamento dos pacientes	Cegamento da equipe assistencial	Cegamento na coleta de dados	Cegamento na avaliação dos desfechos
Isserles, M. et al. (2018) ²²	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
Bares, M. et al. (2015) ²³	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não
Price, G. W. et al. (2010) ⁵	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não
Shalhaf, R. et al. (2018) ³	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Erguzel, TT. et al. (2015) ⁴	Sim	Não	Não	Não	Não	Não

5.2 Identificação e caracterização dos estudos

Nos estudos selecionados, o ano variou entre 2010 com Price, G. W. et al. (2010)⁵ até 2018 com Isserles, M. et al. (2018)²² e Shalhaf, R. et al. (2018)³. Já em relação ao idioma, todos os artigos selecionados para essa revisão sistemática se encontram na língua inglesa. Dos cinco estudos, dois ocorreram no Canadá (Bares, M. et al. 2015²³ e Shalhaf, R. et al. 2018³), um correu na República Checa (Isserles, M. et al.²²), outro na Austrália (Price, G. W. et al. 2010⁵) e outro na Turquia (Erguzel, TT. et al. 2015⁴). Todos os estudos foram publicados em periódicos de ampla circulação, sendo esses estudos publicados em periódicos com relativamente bons fatores de impacto (Quadro 3).

Quadro 3: Identificação e caracterização dos estudos

	ID do estudo	Ano do estudo	Idioma	Local
1	Isserles, M. et al. (2018) ²²	2018	Inglês	República Checa
2	Bares, M. et al. (2015) ²³	2015	Inglês	Canadá
3	Price, G. W. et al. (2010) ⁵	2010	Inglês	Austrália
4	Shalhaf, R. et al. (2018) ³	2018	Inglês	Canadá
5	Erguzel, TT. et al. (2015) ⁴	2015	Inglês	Turquia

5.3 Identificação da amostra

O tamanho da amostra nos estudos variou entre 44 (Price, G. W. et al. 2010⁵) até 665 participantes (Isserles, M. et al. 2018²²), sendo que em 4 estudos foi utilizada variações da Escala de Avaliação de Hamilton, o Isserles, M. et al. (2018)²² utilizou a Escala de 24 itens, o Shalhaf, R. Et al. (2018)³ e o Erguzel, TT. Et al. (2015)⁴ utilizou a Escala de 17 itens e o Price, G. W. et al. (2010)⁵ não especificou a variação da escala utilizada no estudo. O único artigo que não utilizou a Escala de Avaliação de Hamilton foi o Bares, M. et al.²³, que utilizou a Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS). (Quadro 4)

Quadro 4: Identificação das amostras do estudo

ID do estudo	Tamanho amostral	Critério de avaliação
Isserles, M. et al. (2018) ²²	665	Escala de avaliação de Hamilton de 24 itens (HAM-D24) pré-tratamento, após a 3ª semana (fase 1) e no final da 6ª semana (fase 2)
Bares, M. et al. (2015) ²³	50	Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) na linha de base e nas semanas 1 e 4
Price, G. W. et al. (2010) ⁵	44	Escala de avaliação de Hamilton para Depressão (HDRS)
Shalhaf, R. et al. (2018) ³	76	Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HDRS) de 17 itens no início e no final do tratamento em todos os pacientes
Erguzel, TT. et al. (2015) ⁴	55	Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HDRS) de 17 itens no início e no final do tratamento em todos os pacientes

5.4 Principais intervenções utilizados em cada estudo

No primeiro estudo analisado, Isserles, M. et al. (2018)²², o tratamento durou de 4 a 6 semanas, com estimulação magnética transcraniana repetitiva pré-frontal (rTMS) repetida diariamente, um EEG quantitativo de dois canais (Fpz-M1, Fp2-M2), foi usado como marcador e coletado por 7 a 15 dias de tratamento durante a fase 1 para prever a não resposta à rTMS. A amostragem começou dezenas de segundos antes do início do tratamento e continuou durante todo o tratamento, que geralmente durou mais de 30 minutos. Tratamento simulado ativo, com pulsos elétricos entregues ao couro cabeludo para imitar a sensação de rTMS. A resposta ao tratamento seguiu a definição original do OPT-TMS de uma redução de 50% ou mais na Escala de Hamilton para Depressão até a conclusão da fase 2. No segundo estudo, Bares, M. et al. (2015)²³, um total de 60 pacientes internados foram aleatoriamente designados para o tratamento com grupos rTMS + placebo (n = 29) e VNF + estimulação simulada (n = 31). A amostra final foi composta por 50 pacientes (grupo rTMS, n = 25; grupo VNF, n = 25). O Grupo 1: o rTMS foi aplicado sobre o CPFDL direito (estimulação de 1 Hz; 100% do limiar motor; 600 pulsos por sessão) por 20 dias úteis consecutivos. Grupo 2: recebeu uma dose diária de 75 mg de Venlafaxina nos dias 1-5. A partir do dia 6, a dose foi aumentada para 150 mg por dia, e a dose pode ser posteriormente aumentada para 375 mg por dia de acordo com o julgamento clínico do médico assistente. A dose média final de VFN foi de $267 \pm 48,8$ mg por dia. Em relação ao terceiro estudo, Price, G. W. et al. (2010)⁵, foi feito um tratamento de 4 semanas, com duas diferentes técnicas de temporização de estímulo rTMS (córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo). Grupo 1: A rTMS padrão utilizou estímulos de 10 Hz. Grupo 2: A rTMS interativa aplicou estímulos individuais em resposta a um padrão selecionado de atividade de EEG de fundo analisado em tempo real. Os tratamentos medicamentosos não foram alterados durante o período de tratamento. O quarto estudo (Shalhaf, R. et al.³), os pacientes com TRD foram tratados com estimulação magnética transcraniana repetitiva excitatória (rTMS) para o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) por 4 a 6 semanas. 51 pacientes com depressão resistente ao tratamento (26 randomizados para estimulação intermitente Theta Burst e 25 para rTMS esquerdo de alta frequência) e 25 indivíduos saudáveis de comparação (HC). Por fim, no último estudo, Erguzel, TT. et al. (2015)⁴, o tratamento dos pacientes durou 3 semanas, sendo 20 sessões de rTMS juntamente ao regime de medicação. Todos os pacientes estavam em regime de monoterapia e nenhum paciente estava recebendo lítio ou estabilizador de humor ou

benzodiazepínicos. A fim de observar e revelar a eficácia da *Cordance*, os dados QEEG pré-tratamento foram coletados de 55 indivíduos com TDM que foram instruídos a descansar no estado de alerta máximo de olhos fechados, em uma sala silenciosa com iluminação suave. Os pesquisadores monitoraram os dados do QEEG durante a gravação e alertaram novamente os participantes a cada minuto, conforme necessário, para evitar a sonolência. Três minutos de EEG de olhos fechados em repouso foram adquiridos usando amplificador Scan LT EEG e tampa de eletrodo (*Compumedics/Neuroscan*, EUA) com taxa de amostragem de 250 Hz. A tarefa de classificação foi realizada usando o classificador baseado em rede neural (ANN) que gerenciou dados de entrada de *Cordance* QEEG. (Quadro 5)

Quadro 5. Principais intervenções usadas em cada estudo.

ID do estudo	Intervenções
Isserles, M. et al. (2018) ²²	O tratamento durou de 4 a 6 semanas, com estimulação magnética transcraniana repetitiva pré-frontal (rTMS) repetida diariamente, um EEG quantitativo de dois canais, foi usado como marcador e coletado por 7 a 15 dias de tratamento durante a fase 1 para prever a não resposta à rTMS. Cada sessão de tratamento simulado ativo, com pulsos elétricos entregues ao couro cabeludo para imitar a sensação de rTMS, cada sessão geralmente durou mais de 30 minutos.
Bares, M. et al. (2015) ²³	O tratamento durou 4 semanas, sendo que no grupo 1: o rTMS foi aplicado sobre o CPFLE (estimulação de 1 Hz; 100% do limiar motor; 600 pulsos por sessão) por 20 dias úteis consecutivos. Já o grupo 2: recebeu uma dose diária de 75 mg de Venlafaxina nos dias 1-5. A partir do dia 6, a dose foi aumentada para 150 mg por dia, e a dose pode ser posteriormente aumentada para 375 mg por dia de acordo com o julgamento clínico do médico assistente. A dose média final de VFN foi de $267 \pm 48,8$ mg por dia.
Price, G. W. et al. (2010) ⁵	Tratamento de 4 semanas, com duas diferentes técnicas de temporização de estímulo rTMS (córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo). Grupo 1: A rTMS padrão utilizou estímulos de 10 Hz. Grupo 2: A rTMS interativa aplicou estímulos individuais em resposta a um padrão selecionado de atividade de EEG de fundo analisado em tempo real.
Shalbaf, R. et al. (2018) ³	Os pacientes foram tratados com rTMS para o CPFLE por 4 a 6 semanas. 51 pacientes com depressão resistente ao tratamento (26 para estimulação intermitente theta burst e 25 para rTMS esquerdo de alta frequência) e 25 indivíduos saudáveis de comparação (HC)
Erguzel, TT. et al. (2015) ⁴	O tratamento durou 3 semanas, com 20 sessões de rTMS adjuvante ao seu regime de medicação. Os dados QEEG pré-tratamento foram coletados de 55 indivíduos com MDD, os pesquisadores monitoraram os dados do QEEG durante a gravação. Três minutos de EEG de olhos fechados em repouso foram adquiridos usando amplificador Scan LT EEG e tampa de eletrodo com taxa de amostragem de 250 Hz. A tarefa de classificação foi realizada usando o classificador baseado em rede neural (ANN) que gerenciou dados de entrada de <i>Cordance</i> QEEG.

5.5 Principais resultados dos estudos

Dentre os principais resultados encontrados nos estudos, pode-se observar uma resposta positiva no uso do EEG como auxiliador/guia no tratamento da depressão refratária com a estimulação magnética transcraniana. Dessa forma, no Isserles, M. et al. (2018)²² foi demonstrado que existe a viabilidade de um marcador de EEG simples capturar como um marcador emergente de tratamento de resposta ao tratamento de depressão com rTMS. No Bares, M. et al. (2015)²³ indicou que o QEEG pré-frontal é uma ferramenta promissora não apenas para prever a resposta a certos antidepressivos, mas também ao tratamento com EMTr, com eficácia preditiva comparável para ambas as intervenções terapêuticas. No Price, G. W. et al. (2010)⁵ a técnica interativa baseada em EEG foi associada a uma indicação de tendência a um efeito clínico maior do que a técnica rTMS padrão. No Shalhaf, R. et al. (2018)³ os resultados indicaram que o índice PEIMF2 produz um desempenho de previsão de resultados superior em comparação com os índices tradicionais de banda de frequência e, por isso, indicam que o EEG é um biomarcador promissor para o tratamento da depressão com o rTMS. Por fim, Erguzel, TT. et al. (2015)⁴ mostrou uma utilidade potencial do método de abordagem ANN, pois pode ser usada como uma ferramenta clínica na administração de terapia rTMS a um grupo-alvo de indivíduos que sofrem de TDM. Essa metodologia é potencialmente mais útil para o clínico, pois a previsão é possível usando dados de EEG coletados antes do início desse processo de tratamento. (Quadro 6)

Quadro 6: Principais resultados dos estudos

ID do estudo	Resultados Principais
Isserles, M. et al. (2018) ²²	Foi utilizado o cBEI (cálculo do índice de engajamento cerebral). No grupo rTMS, o cBEI do mediano aumentou no grupo respondedor, mas permaneceu inalterado no grupo não respondedor. A diferença do cBEI dos grupos tornou-se estatisticamente significativa pela 3ª amostra válida de EEG. Das 2.700 sessões de amostra possíveis, 486 (18%) estavam faltando, 1.549 (57%) foram automaticamente rejeitados como ruidosos e 665 (25%) foram incluídos na análise. Após 5 amostras de EEG, 91% dos respondedores apresentaram um cBEI acima de um limite predefinido. Depois de 9 amostras de EEG, 17% dos não respondedores tiveram um cBEI acima do limite.
Bares, M. et al. (2015) ²³	A resposta ao tratamento foi definida como uma redução maior ou igual a 50% na pontuação total MADRS da linha de base. Todos os respondedores (n = 9) e 6 dos 16 não respondedores no grupo rTMS tiveram cordança reduzida na semana 1 (P<.01). A comparação das áreas sob a curva de mudança de cordança para previsão de resposta entre os grupos tratados com rTMS (0,75) e venlafaxina ER (0,89) não produziu diferença significativa (P=27). Por isso, o estudo indica que o tratamento com rTMS, com eficácia preditiva comparável para ambas as intervenções terapêuticas.
Price, G. W. et al. (2010) ⁵	O grupo interativo aplicou estímulos individuais em resposta a um padrão selecionado de atividade de EEG de fundo analisado em tempo real) mostrou uma tendência de maior eficácia do que o grupo padrão (utilizou estímulos de 10 Hz) em ambos resultados absoluto (t = -1,68; P = 100) e porcentagem (t = -1,74; = .090) mudança nas pontuações no HDRS. A taxa de resposta (redução maior que 50%) para a técnica interativa de 43% (9/21) também foi diferente da técnica padrão (22%; 5/23; Razão de probabilidade: 2,70).
Shalbaf, R. et al. (2018) ³	Os respondedores ao rTMS exibiram um aumento no índice PEIMF2 (entropia de permutação das funções de modo intrínseco limitadas em banda) em comparação com os não respondedores nos locais F3, FCz e FC3 (p<0,01). A área sob a curva (AUC) para análise ROC (Receiver Operator Characteristic) foi de 0,8 para o índice PEIMF2 para o eletrodo FC3. O índice PEIMF2 foi superior às medidas de banda de frequência comuns.
Erguzel, TT. et al. (2015) ⁴	A classificação ANN (rede neural artificial) identificou respondedores ao tratamento rTMS com uma sensibilidade de 93,33% e sua precisão geral atingiu 89,09%.

6 DISCUSSÃO

O transtorno depressivo maior é uma condição que vem crescendo e atingindo, de forma significativa, pessoas de diversas faixas etárias no mundo. Atualmente, o tratamento desse transtorno é baseado em uma avaliação clínica e em um processo de tentativa e erro. Ainda assim, grande parcela da população com TDM não responde aos tratamentos de primeira linha, como tratamentos medicamentosos e psicossociais, podendo ainda apresentar depressão resistente ao tratamento.

A rTMS é um tratamento seguro e eficaz de primeira linha para DRT, em que uma bobina é capaz de gerar atividade elétrica em determinados pontos do cérebro, estimulando ou inibindo.^{3,4} Porém, ainda é discutido se a associação do rTMS com o eletroencefalograma pode ser eficaz para pesquisa sobre os efeitos da atividade de um estímulo, tendo em vista que esse exame não invasivo é uma ferramenta valiosa para investigar a conectividade funcional no cérebro, tornando-se um guia para avaliar os parâmetros da rTMS e direcionando os pacientes que não responderam aos tratamentos alternativos ou orientando uma modificação precoce dos parâmetros de estimulação.^{5,22}

Esta revisão sistemática buscou comparar a melhora do tratamento de pacientes com transtorno depressivo maior com Estimulação magnética transcraniana utilizando ou não o eletroencefalograma associado. Supõe-se que, apesar de possuir relativamente poucos estudos relacionado com o tema, o tratamento conjunto do rTMS com EEG tem evidenciado benefícios do uso em pacientes com TDM.

Para realizar esse estudo em questão foram selecionados cinco artigos, sendo quatro deles publicados nos últimos oito anos, sendo esses: Isserles, M. et al. (2018)²², Shalhaf, R. et al.(2018)³, Bares, M. et al. (2015)²³ e. Dois desses estudos foram realizados no Canadá, sendo esses: Shalhaf, R. et al.(2018)³ e Bares, M. et al. (2015)²³ e o restante na República Tcheca, Turquia e Austrália, sendo esses, respectivamente: Isserles, M. et al. (2018)²², Erguzel, TT. et al. (2015)⁴ e Price, G. W. et al. (2010)⁵. O tamanho amostral, variou de 44 no Price, G. W. et al. (2010)⁵ a 665 no Isserles, M. et al. (2018)²², com mediana de 55 e Intervalo Interquartil (50-76). Quatro dos cinco estudos usaram para desfecho clínico

primário a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HDRS), nas variações de 17 e 24 itens, sendo que o estudo que não utilizou a HDRS utilizou a Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS), tendo todos uma significativa melhora da Escala de avaliação após a associação do EEG com a TMS.

No que tange o estímulo da rTMS, o local que é geralmente realizado a estimulação é o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, em que foi observado que todos os estudos analisados, o CPFLE também foi o lugar de preferência para a realização do procedimento. Além disso, geralmente o tratamento inicial da TMS é realizado em 20 sessões, sendo essas sessões distribuídas em uma média de 4 semanas.³⁰ Três dos cinco estudos realizados informam apenas o tempo do tratamento em semanas, sem especificar o número exato de sessões realizadas. No entanto, nos outros dois estudos, além de indicarem as quantidades de semanas que o tratamento foi realizado, também constaram a quantidade total de sessões realizadas, ambos trouxeram que foi realizado em um total de 20 sessões. No total, os estudos variaram com um período de 3 a 6 semanas em geral, sendo: Shalhaf, R. et al. (2018)³ de 4 a 6 semanas, Isserles, M. et al. (2018)²² 6 semanas, Price, G. W. et al. (2010)⁵ e Bares, M. et al. (2015)²³ 4 semanas e Erguzel, TT. et al. (2015)⁴ 3 semanas.

Abordando a associação do TMS com EEG nos estudos em geral, debateram de formas diferentes, levando em relação a frequência utilizada e os tempos de análise do EGG. O estudo mais antigo foi o Price, G. W. et al. (2010)⁵, que abordou essa avaliação com duas técnicas diferentes de temporização da rTMS no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, sendo a primeira em uma frequência de 10Hz, sem o uso do EEG, enquanto a segunda aplicou estímulos individuais em resposta a um padrão selecionado usando o EEG como um guia em tempo real.

Na mesma temática, os estudos realizados em 2015 possuíam algumas características parecidas, como o tratamento da depressão com TMS que foi associado com o QEEG (eletroencefalograma quantitativo) e realização de duas avaliações durante o estudo. No Erguzel, TT. et al. (2015)⁴, todos os pacientes estavam em monoterapia adjunta, já no

Bares, M. et al. (2015)²³ a efetividade do tratamento TMS-EEG foi comparada com o uso de venlafaxina ER. Em dois estudos realizados em 2018, no Isserles, M. et al. (2018)²² foi utilizado o cBEI (índice de envolvimento cerebral cumulativo) como preditor do tratamento, já no Shalhaf, R. et al. (2018)³ os pacientes receberam estimulação intermitente de explosão teta (iTBS) ou protocolos de rTMS esquerdos de alta frequência para o CPFDL esquerdo.

Seguindo essa linha de raciocínio, as respostas clínicas foram favoráveis aos objetivos no final dos estudos. No Isserles, M. et al. (2018)²² foi feito um estudo para Otimização do TMS para Tratamento de Depressão (OPT-TMS), que foi indicado que o tratamento com somente rTMS poderia ter sido evitado em 485 (63%) dos 765 tratamentos. Assim também, no estudo de Shalhaf, R. et al. (2018)³ e Bares, M. et al. (2015)²³, os índices de eficácia da associação do tratamento TMS-EEG também foi maior do que o uso da TMS sem o EEG como guia. No Erguzel, TT. et al. (2015)⁴, os pacientes respondedores ao tratamento tiveram uma precisão geral de 89,09% de eficácia no tratamento, pelo fato que pode ser realizada uma previsão do tratamento de pacientes com transtorno depressivo maior em uso de estimulação magnética transcraniana usando dados de EEG coletados antes do início desse processo de tratamento. Por fim, o Price, G. W. et al. (2010)⁵ traz que o grupo que utilizou a TMS em associação com o EEG mostrou uma tendência de maior eficácia do que o grupo padrão em absoluto, em que a taxa de resposta (mais de 50% de redução) para a técnica interativa foi de 43%, enquanto a técnica padrão (apenas o uso da TMS) teve uma taxa de eficácia de 22%.

Em síntese, é interessante notar que os cinco estudos avaliados confluíram para uma afirmação de aumento da eficácia do tratamento feito com os pacientes em uso do tratamento com o rTMS em conjunto ao uso do EEG, sendo apontado como uma “ferramenta promissora” de acordo com o estudo de Bares, M. et al. (2015)²³. A técnica interativa do uso da rTMS e EEG, portanto, possui o potencial de refinar a metodologia do tratamento com a rTMS e aumentar a eficácia nos resultados do tratamento de pacientes com depressão. ^{3,4,5,22}

O presente estudo apresentou certas limitações, como falta de estudos atuais envolvendo os temas e falta de ensaios clínicos plausíveis para análise de resultados. Ressalta-se, porém, a necessidade do uso da ferramenta do EEG, a qual permite um contínuo monitoramento e análise dinâmica do comportamento dos estímulos cerebrais podendo assim, avaliar os locais estimulados pela TMS. Além disso, o estudo em questão tem-se uma importância no cenário da saúde em relação ao tratamento da depressão maior para o entendimento de como o tratamento funciona e para aumentar a taxa de eficácia do tratamento e não recidiva, ao perceber que, mesmo durante o passar dos anos a depressão ainda se faz uma doença muito presente no país.

Percebe-se, portanto, a necessidade de uma contínua investigação das características da depressão e seus possíveis tratamentos, a fim de orientar os profissionais acerca dos possíveis tratamentos dessa doença com vistas à adoção de métodos adequados para sua cura e não recidiva, principalmente por ainda ser uma doença bastante atual.

7 CONCLUSÃO

Com os resultados desse estudo, conclui-se que o transtorno de depressão maior e a depressão refrataria ao tratamento são problemas que ainda acomete um número considerável de pessoas no mundo todo. Dessa forma, o Tratamento conjunto da rTMS-EEG se mostra como uma alternativa a ser considerada nesses pacientes em que o tratamento medicamentoso não foi eficaz. A vista disso, todos estudos utilizados para a realização dessa revisão sistemática, confluíram para melhora dos parâmetros de eficácia quando houve a associação do tratamento conjunto, se tornando um instrumento promissor para o tratamento desses pacientes. Todavia, os estudos selecionados indicaram que apesar de uma resposta positiva da associação do tratamento (rTMS) com o guia (EEG), ainda se fazem necessários mais estudos relacionados ao tema para que possa realmente provar se esta abordagem pode levar a melhorias na técnica da rTMS.

REFERÊNCIAS

1. Fleck M, Berlim M, Lafer B. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. *Rev Bras [Internet]*. 2009;31(Supl I):7–17. [cited 2021 September 10]. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462009000500003>.
2. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: Therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:369–88. [cited 2021 September 10]. Available from: <https://doi.org/10.2147/PPA.S29716>.
3. Shalhaf R, Brenner C, Pang C, Blumberger DM, Downar J, Daskalakis ZJ, *et al*. Non-linear Entropy Analysis in EEG to Predict Treatment Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Depression. *Front Pharmacol*. 2018;9(October):1–11. [cited 2021 September 10]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01188>.
4. Erguzel TT, Ozekes S, Gultekin S, Tarhan N, Sayar GH, Bayram A. Neural network based response prediction of rTMS in major depressive disorder using QEEG cordance. *Psychiatry Investig*. 2015;12(1):61–5. [cited 2021 September 12]. Available from: <https://doi.org/10.4306/pi.2015.12.1.61>.
5. Price GW, Lee JWY, Garvey CAL, Gibson N. The use of background EEG activity to determine stimulus timing as a means of improving rTMS efficacy in the treatment of depression: A controlled comparison with standard techniques. *Brain Stimul*. 2010;3(3):140–52. [cited 2021 September 12]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.08.004>.
6. Shaul U, Ben-Shachar D, Karry R, Klein E. Modulation of frequency and duration of repetitive magnetic stimulation affects catecholamine levels and tyrosine hydroxylase activity in human neuroblastoma cells: Implication for the antidepressant effect of rTMS. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6(3):233–41. [cited 2021 September 12]. Available from: <https://doi.org/10.1017/S1461145703003493>.
7. Thut G, Miniussi C. New insights into rhythmic brain activity from TMS-EEG studies. *Trends Cogn Sci*. 2009;13(4):182–9. [cited 2021 September 13]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.01.004>.
8. Ferrarelli F, Phillips ML. Examining and modulating neural circuits in psychiatric disorders with transcranial magnetic stimulation and electroencephalography: Present practices and future developments. *Am J Psychiatry*. 2021;178(5):400–13. [cited 2021 September 13]. Available from: <https://doi.org/10.1017/S1461145703003493>.
9. Zandvakili A, Philip NS, Jones SR, Tyrka AR, Greenberg BD, Carpenter LL. Use of machine learning in predicting clinical response to transcranial magnetic stimulation in comorbid posttraumatic stress disorder and major depression: A resting state electroencephalography study. *J Affect Disord [Internet]*. 2019;252(March):47–54. [cited 2021 September 13]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.077>.

10. Kleinjung T, Langguth B, Khedr E. Transcranial magnetic stimulation. *Textb Tinnitus*. 2011;49(1):697–709. [cited 2021 October 2]. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-60761-145-5_88
11. Jin Y, Phillips B. A pilot study of the use of EEG-based synchronized Transcranial Magnetic Stimulation (sTMS) for treatment of Major Depression. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1). [cited 2022 March 2]. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-13>
12. Zuchowicz U, Wozniak-Kwasniewska A, Szekely D, Olejarczyk E, David O. EEG phase synchronization in persons with depression subjected to transcranial magnetic stimulation. *Front Neurosci*. 2019;13(JAN):1–17. [cited 2022 March 19]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.01037>.
13. Marcolin MA, Bellini BB. Estimulação Magnética Transcraniana – EMT. *Self - Rev do Inst Junguiano São Paulo*. 2016;1(1):146–52. [cited 2022 March 19]. Available from: <https://doi.org/10.21901/2448-3060/self-2016.vol01.0008>.
14. Hui J, Tremblay S, Daskalakis ZJ. The Current and Future Potential of Transcranial Magnetic Stimulation With Electroencephalography in Psychiatry. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(4):734–46. [cited 2022 March 19]. Available from: <https://doi.org/10.1002/cpt.1541>.
15. Narushima K, McCormick LM, Yamada T, Thatcher RW, Robinson RG. Subgenual cingulate theta activity predicts treatment response of repetitive transcranial magnetic stimulation in participants with vascular depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010;22(1):75–84. [cited 2022 March 26]. Available from: <https://neuro.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/jnp.2010.22.1.75>.
16. Arns M, Drinkenburg WH, Fitzgerald PB, Kenemans JL. Neurophysiological predictors of non-response to rTMS in depression. *Brain Stimul [Internet]*. 2012;5(4):569–76. [cited 2022 April 6]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.12.003>.
17. Hosseini PT, Shalhaf R, Nasrabadi AM. Extracting a seizure intensity index from one-channel EEG signal using bispectral and detrended fluctuation analysis. *J Biomed Sci Eng*. 2010;03(03):253–61. [cited 2022 April 21]. Available from: <http://dx.doi.org/10.4236/jbise.2010.33034>.
18. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340. Available from 10.1136/bmj.c869. Accessed in 1206/2021
19. Page, MJ; Moher, D; Bossuyt, PM; Boutron, I; Hoffmann, TC; Mulrow, CD; et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *Bmj*, [S.L.], p. 160, 29 mar. 2021. *BMJ*. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n160>. Acesso em: 12 jun. 2022. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n160>.

20. Zrenner, B. et al. Brain oscillation-synchronized stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in depression using real-time EEG-triggered TMS. *Brain Stimul*, p. 197–205, 2020. [cited 2022 October 27]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.10.007>.
21. Voineskos, D. et al. Altered Transcranial Magnetic Stimulation-Electroencephalographic Markers of Inhibition and Excitation in the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*, p. 477–486, 2019. [cited 2022 October 27]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.032>.
22. Isserles, M. et al. Simple Electroencephalographic Treatment-Emergent Marker Can Predict Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Antidepressant Response-A Feasibility Study. *J ECT*, p. 274–282, 2018. [cited 2022 October 28]. Available from: https://journals.lww.com/ectjournal/Abstract/2018/12000/Simple_Electroencephalographic_Treatment_Emergent.11.aspx.
23. Bares, M. et al. QEEG Theta Cordance in the Prediction of Treatment Outcome to Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation or Venlafaxine ER in Patients With Major Depressive Disorder. *Clinical EEG and Neuroscience*, v. 46, n. 2, p. 73–80, 7 abr. 2014. [cited 2022 October 28]. Available from: <https://doi.org/10.1177/1550059413520442>.
24. Arns, M. et al. Non-linear EEG analyses predict non-response to rTMS treatment in major depressive disorder. *Clin Neurophysiol*, p. 1392–9, 2014. [cited 2022 October 28]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.11.022>.
25. Veniero, D.; Ponzo, V.; Koch, G. Paired associative stimulation enforces the communication between interconnected areas. *J Neurosci*, p. 13773–83, 2013. [cited 2022 November 2]. Available from: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1777-13.2013>.
26. Widge, Alik S; Avery, D. H.; Zarkowski, P. Baseline and treatment-emergent EEG biomarkers of antidepressant medication response do not predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul*, p. 929–31, 2013. [cited 2022 November 2]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.05.001>.
27. He, M.-L. et al. Treatment of depression using sleep electroencephalogram modulated repetitive transcranial magnetic stimulation. *Chin Med J (Engl)*, p. 1779–83, 2022. [cited 2022 November 2]. Available from: https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2011/06020/Treatment_of_depression_using_sleep.4.aspx.
28. Leuchter, A. F. et al. Safety and Efficacy of Synchronized Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Brain Stimulation*, v. 8, n. 2, p. 404, mar. 2015. [cited 2022 November 2]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.287>
29. Hebel, T. et al. A direct comparison of neuronavigated and non-neuronavigated intermittent theta burst stimulation in the treatment of depression. *Brain Stimulation*, v. 14, n. 2, p. 335–343, mar. 2021. [cited 2022 November 2]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.01.013>.

30. Clínica Regenerati [Internet]. Clínica Regenerati - Neurologia. Clínica Regenerati; 2022 [cited 2023 Apr 14]. Available from: <https://regenerati.com.br/servicos/estimulacao-magnetica-transcraniana/>