

DIEGO FREITAS TAVARES

Avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade da estimulação magnética transcraniana modalidade *theta-burst* (TBS) nos transtornos bipolar e depressivo maior com características mistas: um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e de grupo paralelos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno
Coorientador: Prof. Dr. André Russowsky Brunoni

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**SÃO PAULO
2021**

DIEGO FREITAS TAVARES

Avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade da estimulação magnética transcraniana modalidade *theta-burst* (TBS) nos transtornos bipolar e depressivo maior com características mistas: um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e de grupo paralelos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno
Coorientador: Prof. Dr. André Russowsky Brunoni

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**SÃO PAULO
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Tavares, Diego Freitas

Avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade da estimulação magnética transcraniana modalidade theta-burst (TBS) nos transtornos bipolar e depressivo maior com características mistas : um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e de grupo paralelos / Diego Freitas Tavares. -- São Paulo, 2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Ricardo Alberto Moreno.

Coorientador: André Russowski Brunoni.

Descritores: 1.Depressão 2.Transtorno bipolar 3.Estimulação magnética transcraniana 4.Ensaio clínico controlado aleatório

USP/FM/DBD-164/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

FOLHA DE APROVAÇÃO

Diego Freitas Tavares

Avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade da estimulação magnética transcraniana modalidade theta-burst (TBS) nos transtornos bipolar e depressivo maior com características mistas: um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e de grupo paralelos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno
Coorientador: Prof. Dr. André Russowsky Brunoni

Aprovado em: 23/07/2021

Banca Examinadora

Prof. Dr. Hélio Elkis

Instituição: Universidade de São Paulo

Assinatura:

Prof. Dr. Giovani Missio

Instituição: Universidade de São Paulo

Assinatura:

Prof. Dr. Acioly Luiz de Tavares Lacerda

Instituição: Universidade Federal de São Paulo

Assinatura:

À Kelly Alessandra da Silva Tavares, minha
companheira de jornada, que me ensinou
a ser menos racional e mais afetivo.

Agradecimentos

Esta tese só foi realizada graças a contribuição de várias pessoas. Agradeço profundamente a elas por tornarem-na possível:

Ao Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno, por ter me dado uma oportunidade enquanto eu ainda era médico residente em psiquiatria e por ter acreditado na minha vontade de fazer pesquisa. Além disto, por ter aceitado orientar-me no Doutorado e me ensinar fundamentos de pesquisa clínica que para mim foram muito importantes.

Ao Prof. André Russowsky Brunoni, meu coorientador, que também acreditou em mim desde a época que eu era médico residente em psiquiatria e foi muito importante na minha formação científica e acadêmica. Agradeço também por ter fornecido a infraestrutura do Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação e Estimulação Magnética Transcraniana do Instituto de Psiquiatria da FMUSP para que o ensaio clínico pudesse ocorrer.

À Dra. Doris Hupfeld Moreno por sua generosidade e impressionante didática, por ter me ensinado aspectos clínicos importantes dos transtornos do humor como os estados mistos e o espectro bipolar.

À Dra. Carla Renata Garcia Rodrigues dos Santos que dividiu comigo a árdua tarefa de realizar todas as triagens e coletas de dados do presente estudo.

À toda a equipe de psiquiatras e psicólogos do Programa de Transtornos Afetivos (GRUDA), a saber Dr. Frederico Navas Demétrio, Dr. Giovanni Missio, Dr. Carlos Henrique Rodrigues, Dr. Fernando dos Santos Fernandes, Dra. Cilly Kluger Issler, Dr. Marco Aurélio Cigognini, Dr. Eduardo Alves Guilherme, Dra. Danielle Soares Bio, Dra. Adriana Munhoz Carneiro, Psic. Jaqueline Brito e Psic. Cyntia Boscovich.

À toda a equipe de psiquiatras do Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação e Estimulação Magnética Transcraniana (SIN-EMT), a saber Dr. Leandro Valiengo, Dr. Lucas Borrione, Dr. Izio Klein e Dr. Rafael Garcia Benatti.

À secretaria Roberta Yamamoto por sua seriedade, empenho e total dedicação que foi essencial para que esse ensaio clínico ocorresse.

À minha família querida, Sonilda Aparecida Freitas Tavares (mãe), Wasthon Braz Tavares (pai), Amanda Freitas Tavares (irmã), Thiago Freitas Tavares (irmão) e Andreina Camilo Ferreira (avó) por terem sempre me dado todas as oportunidades necessárias para que eu fosse quem eu sou hoje.

A todos os voluntários e pacientes, que confiaram em nossa proposta de trabalho.

“Inteligência é a capacidade de se adaptar a mudanças.
A genialidade é, antes de tudo, a habilidade de aceitar a disciplina”

Stephen Hawking

Tavares DF. *Avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade da estimulação magnética transcraniana modalidade theta-burst (TBS) nos transtornos bipolar e depressivo maior com características mistas: um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e de grupo paralelos*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

A depressão mista é uma condição peculiar em termos de curso clínico e resposta ao tratamento. A estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) está bem estabelecida no tratamento da depressão não-mista, e a modalidade de estimulação theta-burst (TBS) vem substituindo os protocolos convencionais devido à não inferioridade em termos de eficácia e ao tempo de aplicação reduzido. No entanto, a TBS ainda não foi adequadamente estudada em estados mistos. Realizamos um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por estimulação simulada, com 6 semanas de duração, de TBS bilateral aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) direito e esquerdo, respectivamente. Adultos com transtorno bipolar e transtorno depressivo maior que experimentavam um episódio depressivo maior com características mistas foram elegíveis desde que não tivessem se beneficiado de um tratamento de primeira ou segunda linha prévio para depressão unipolar ou bipolar recomendado pela Rede Canadense de Tratamentos de Humor e Ansiedade (CANMAT). Dos 100 pacientes incluídos, 90 compuseram a amostra por intenção de tratamento modificada (mITT), isto é, pacientes que completaram pelo menos uma semana de intervenção. Não houve diferenças significativas entre os grupos na pontuação da escala de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) (diferença média dos quadrados mínimos entre os grupos na semana 3, $-0,06$ [IC de 95%, $-3,39$ a $3,51$; $P = 0,97$] em favor da TBS simulada). As taxas de resposta e remissão avaliadas pela MADRS também não foram estatisticamente diferentes entre os grupos ativo e simulado (35,7% vs. 43,7% e 28,5% vs. 37,5% respectivamente na semana 6, $ps > 0,51$). Nenhuma outra análise desde o início do estudo até as semanas 3 ou 6 de tratamento revelou interação significativa de tempo x grupo ou diferenças médias entre os grupos na amostra mITT. A TBS bilateral aplicada no CPF DL não é eficaz como um tratamento adjuvante da depressão mista unipolar ou bipolar.

REGISTRO: NCT04123301 (www.clinicaltrials.gov).

DESCRITORES: depressão; transtorno bipolar; estimulação magnética transcraniana; ensaio clínico controlado aleatório.

TAVARES DF. *Evaluation of the efficacy, safety and tolerability of theta-burst transcranial magnetic stimulation (TBS) in bipolar and major depressive disorders with mixed features: a randomized, controlled, double-blind and parallel group clinical trial* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Mixed depression is probably different in terms of clinical course and response to treatment. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is well established in non-mixed depression, and theta-burst stimulation (TBS) protocol is replacing conventional protocols because of noninferiority and reduced delivery time. However, TBS has not been adequately studied in mixed states. This study was a double-blind, 6-week, sham-controlled and randomized clinical trial of bilateral TBS targeting the right and left dorsolateral prefrontal cortex, respectively. Adults with bipolar and major depressive disorder experiencing an acute mixed depression were eligible if they had not benefited from a first- or second-line treatment for acute unipolar or bipolar depression recommended by the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. Out of 100 patients included, 90 composed modified intention-to-treat sample, which were patients that completed at least one week of the intervention. There were no significant differences in Montgomery-Asberg depression rating scale score changes (least squares mean difference between groups at week 3, -0.06 [95% CI, -3.39 to 3.51 ; $P = .97$] in favor of sham TBS). Response and remission rates per MADRS were also not statistically different among active and sham groups (35.7% vs. 43.7%, and 28.5% vs. 37.5% respectively at week 6, $ps > 0.51$). No other analyses from baseline to weeks 3 or 6 revealed significant time x group interaction or mean differences among groups in the mITT sample. Bilateral TBS targeting the DLPFC is not efficacious as an add-on treatment of acute bipolar and unipolar mixed depression.

REGISTRATION: NCT04123301 (www.clinicaltrials.gov).

DESCRIPTORS: depression; bipolar disorder; transcranial magnetic stimulation; randomized controlled clinical trial.

Sumário

Resumo Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. OS ESTADOS MISTOS DE HUMOR	3
2.1 INTRODUÇÃO AO CONCEITO DE ESTADO MISTO	3
2.2 ASPECTOS HISTÓRICOS	4
2.2.1 DESCRIÇÕES INCIPIENTES DO ESTADO MISTO	4
2.2.2 O ESTADO MISTO NO SÉCULO XIX	7
2.2.3 O ESTADO MISTO NO SÉCULO XX	9
2.2.4 O ESTADO MISTO NO SÉCULO XXI	24
2.3 O ESTADO MISTO NAS CLASSIFICAÇÕES ATUAIS	36
2.3.1 ESTADOS MISTOS NO DSM-5	36
2.3.2 ESTADOS MISTOS NA CID-11	38
2.4 ESTADOS MISTOS NA ERA PÓS-DSM 5.....	41
2.5 EPIDEMIOLOGIA, CURSO E DESFECHOS CLÍNICOS DO ESTADO MISTO	53
2.6 FISIOPATOLOGIA DOS ESTADOS MISTOS	57
2.6.1 MODELOS ANIMAIS	57
2.6.2 ESTUDOS EM HUMANOS	58
2.7 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E ELETROCONVULSOTERAPIA NOS ESTADOS MISTOS	63
3. A ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA	71
3.1 ASPECTOS HISTÓRICOS.....	71
3.2 MECANISMOS DE AÇÃO.....	72
3.3 ASPECTOS TÉCNICOS	78
3.4 SEGURANÇA E CONTRAINDICAÇÕES	80
3.5 EMT NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO UNI E BIPOLAR	82
3.6 EMT NO TRATAMENTO DO ESTADO MISTO	90
3.7 MODALIDADE THETA BURST	92
4. RACIONAL E OBJETIVOS DO ESTUDO	100
5. HIPÓTESES DO ESTUDO	101
6. MÉTODO	102
6.1 DESENHO DO ESTUDO	102
6.2 PARTICIPANTES	102
6.3 RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO	105
6.4 INTERVENÇÃO	105
6.5 MASCARAMENTO	107
6.6 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA	107
6.6.1 ENTREVISTA CLÍNICA	107
6.6.2 ENTREVISTA DIAGNÓSTICA	110
6.6.3 ESCALAS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA	110

6.6.4 ESCALA DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA	112
6.6.5 ESCALA DE AVALIAÇÃO DE IMPULSIVIDADE	112
6.6.6 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA TOLERABILIDADE	112
6.7 CRONOGRAMA DAS AVALIAÇÕES CLÍNICAS	113
6.8 AVALIAÇÃO DA CONFIABILIDADE DO MASCARAMENTO	114
6.9 DESFECHOS CLÍNICOS	114
6.10 CRITÉRIOS DE SAÍDA DO ESTUDO	115
6.11 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA	117
6.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA	117
7. FONTES DE FOMENTO AO ESTUDO	119
8. RESULTADOS	120
8.1 PARTICIPANTES	120
8.2 DESFECHO PRIMÁRIO	125
8.3 DESFECHOS SECUNDÁRIOS	127
8.4 SEGURANÇA	150
8.4.1 EVENTOS ADVERSOS.....	150
8.4.2 EPISÓDIOS DE MANIA E HIPOMANIA DURANTE O ENSAIO	150
8.5 EFICÁCIA DO CEGAMENTO	150
9. DISCUSSÃO	151
9.1 AMOSTRA	151
9.2 ACHADOS PRINCIPAIS	154
9.3 VALIDADE INTERNA	154
9.3.1 DESENHO DO ESTUDO	154
9.3.2 ATRITO	158
9.3.3 CEGAMENTO	159
9.4 VALIDADE EXTERNA.....	161
9.4.1 OUTROS ESTUDOS DE TBS NA DEPRESSÃO	161
9.4.2 IMPORTÂNCIA CLÍNICA	164
9.5 DIREÇÕES FUTURAS	165
10. CONCLUSÕES	168
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	169.

1. INTRODUÇÃO

Esta tese comporta o racional teórico, o desenvolvimento prático, a análise dos resultados e as implicações clínicas de um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e de grupos paralelos em que se avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade da potencialização do tratamento dos episódios depressivos maiores com características mistas (depressão mista) com estimulação magnética transcraniana modalidade *theta-burst stimulation* (TBS) no transtorno depressivo maior (TDM) e transtorno bipolar (TB). Esta tese desenvolve-se de acordo com três perspectivas: o papel da estimulação magnética transcraniana modalidade TBS como ferramenta terapêutica em psiquiatria, a relevância do conceito de estados mistos e depressão mista, e a metodologia utilizada (ensaio clínico) para avaliar a eficácia desta intervenção na depressão mista.

Assim, encontram-se no início desta tese revisões de literatura sobre a depressão mista e a TBS. A revisão sobre a depressão mista foca em seus aspectos históricos, fisiopatológicos, clínicos e epidemiológicos, bem com o estado-da-arte das principais alternativas terapêuticas para seu tratamento. A revisão sobre a TBS versa sobre seus principais aspectos históricos, mecanismos de ação, eficácia e segurança, em particular no transtorno depressivo maior e no transtorno bipolar.

Após isso, apresenta-se a metodologia do estudo. O desenho do estudo é discutido em detalhes, considerando aspectos do racional e objetivos, critérios de elegibilidade, características da intervenção, instrumentos usados para avaliação clínica, cronograma das avaliações, desfechos clínicos, critérios de saída do estudo (*drop-out*) e por fim a análise estatística e fontes de fomento à pesquisa clínica. Também ganha destaque algumas adaptações utilizadas para avaliação desta intervenção não farmacológica, em especial quanto ao cegamento e intervenção placebo ou, como denominada para TBS e outras técnicas similares, *sham* (estimulação simulada).

Em seguida, apresentamos os resultados e a discussão dos mesmos, com enfoque para suas implicações clínicas. O objetivo principal deste ensaio foi avaliar, em um desenho duplo-cego, randomizado e placebo-controlado, a eficácia terapêutica da potencialização do tratamento medicamento com TBS no tratamento dos episódios depressivos maiores com características mistas (depressão mista) no TDM e TB ao longo de 6 semanas.

Finalmente, são apresentadas as conclusões da tese, procurando, nesta seção, integrar os resultados do estudo com possíveis implicações clínicas, para entender o papel desta ferramenta de neuromodulação não-invasiva no tratamento da depressão mista que não responde ao tratamento farmacológico de primeira e segunda linha atualmente propostos.

2. OS ESTADOS MISTOS DE HUMOR

2.1. INTRODUÇÃO AO CONCEITO DE ESTADO MISTO

Uma definição mais sistematizada do estado misto, isto é, a superposição de sintomas depressivos e (hipo)maníacos em um mesmo episódio afetivo, data do século passado a partir das descrições de Weigandt e Kraepelin e estava restrita apenas ao transtorno bipolar (TB), então denominado doença maníaco-depressiva (Kraepelin E; apud Salvatore P et al., 2002). O conceito sofreu uma ampla variação em sua definição ao longo do tempo e atualmente acredita-se, inclusive, que as definições amplas de estado misto são as manifestações clínicas mais frequentes dos transtornos de humor e, talvez, de todas as alterações psicopatológicas na psiquiatria. Isso é consistente com a complexa psicopatologia das experiências de vida humanas. Abordagens recentes com modelo dimensional consideram que cada domínio psíquico segue um continuum da inibição à excitação total: humor deprimido e excitado, atividade retardada e acelerada, inibição ou aceleração do pensamento, hiporreatividade e hiper-reatividade emocional, aumento ou diminuição da energia e assim por diante. E não somente isso, os fenômenos clínicos são compostos de construções combinadas de sintomas de inibição e excitações em diferentes intensidades e cursos de apresentação (Sani G et al., 2020a). Apesar dessas descrições percorrerem mais de 2 milênios de descrições clínicas de pacientes psiquiátricos, os estados mistos têm sido repetidamente questionados e negligenciados, e mesmo a nosologia atual ainda não capta a essência real dos estados mistos, levando a diagnósticos e tratamentos imprecisos (Sani G et al., 2020b).

Vários autores têm demonstrado diversas razões subjacentes ao ceticismo e confusão associados ao conceito de estado misto: (1) os estados mistos foram inicialmente concebidos apenas no TB e o termo "bipolar", implica que "mania" e "depressão" são constructos distintos e considerados como opostos; (2) desde os tempos clássicos, o termo melancolia foi usado para descrever diferentes formas de transtornos mentais, muitos dos quais poderiam ser considerados hoje

estados mistos (Meyer A, 1957). Nos tempos modernos, no entanto, o termo melancolia foi substituído primeiro por “depressão endógena” em oposição a “depressiva reativa”, seguido por “depressão maior” (Koukopoulos A et al., 1999). Essa tradução do termo clássico “melancolia” não transmite a dramática excitação psíquica, raiva e ansiedade que eram e são características da apresentação clínica clássica de depressão, que normalmente era mista (Koukopoulos A et al., 1999); (3) a manifestação psicopatológica de ansiedade, que consiste em um estado de sufocamento, tensão e antecipação de uma ameaça futura, tem sido classicamente ligada à melancolia e, posteriormente, à depressão (Crocq MA, 2017). Além disso, o alto índice de comorbidade entre ansiedade e depressão e a resposta da maioria dos sintomas de ansiedade aos tratamentos antidepressivos, reforçam a hipótese dessa forte ligação, mas há de ressaltar que a ansiedade também pode ocorrer associada a estados maníacos e hipomaníacos (Bighelli I et al., 2018). Alguns autores defendem que existem dois tipos de ansiedade, um dos quais é secundário ao estado depressivo, enquanto o outro, uma forte característica dos estados mistos, que parece ser uma forma de excitação e responde bem a agentes anti-excitatórios (Koukopoulos A et al., 1999). A ansiedade se correlaciona com a depressão em estados predominantemente maníacos (hipomania/mania mista) e com a mania em estados predominantemente depressivos (depressão mista), logo está relacionada à essência dos estados mistos. Uma situação semelhante existe em relação à agitação psicomotora (Swann AC et al., 2009).

2.2 ASPECTOS HISTÓRICOS

2.2.1 DESCRIÇÕES INCIPIENTES DO ESTADO MISTO

Acredita-se que a primeira descrição de uma alteração comportamental correspondente a um estado misto foi fornecida por Hipócrates (460-370 a.C.) em seu livro Doença II: “Algo como um espinho parece atingir suas partes internas e picá-las; a aversão ataca o paciente, ele foge da luz e das pessoas, ama o escuro e é tomado pelo medo. O paciente está com medo, ele vê coisas terríveis, sonhos terríveis e às vezes os mortos” (Hipócrates; apud Toohey P, 1990). Aristóteles (384-322 a.C.) descreve o melancólico Hércules que em um

estado agudo de loucura matou seus filhos: “Ele se transformou, estava perturbado. Seus globos oculares estavam injetados e saltando das órbitas, e a espuma escorria por sua bochecha barbada. Em seguida, expressou uma risada de louco” (Aristóteles; apud Toohey P, 1990). Também aparecem relatos sugestivos de estado misto nas descrições em textos espartanos e gregos (Toohey P, 1990).

Aretaeus da Capadócia (primeiro século a.C.) observou que “indivíduos melancólicos são propensos à tristeza e ao desânimo. Mas, além disso, é possível que tenham raiva e passem grande parte da vida na loucura, fazendo coisas terríveis e humilhantes”, e observou que os estados mistos eram a forma mais grave da doença, eram recorrentes e estavam associados com risco de suicídio ou violência e agressividade (Aretaeus; apud Baldessarini RJ et al, 2015). Aurelianus (214-275 d.C.), forneceu o que poderia ser a primeira hipótese neurobiológica de estados mistos baseados em estruturas cerebrais. Além disso, descreveu 3 estados cerebrais patológicos com sintomas médicos e psiquiátricos correspondentes: (1) um estado tenso, com um diâmetro diminuído dos canalículos; (2) um estado frouxo, com um aumento de seu diâmetro; e (3) um estado misto com alternância das duas condições. No estado relaxado, os pacientes estavam deprimidos, astênicos, com medo, tristes, letárgicos; nos estados tensos, eles ficavam ansiosos, excitados, delirantes, alucinados, insones; e no estado misto, os sintomas de ambos os grupos estavam presentes (Aurelianus C; apud Salvatore P et al., 2002). De acordo com Sorano de Éfeso (segundo século d.C.): “No estado misto, frouxidão e constrição estão presentes no corpo ao mesmo tempo, com cada estado sendo mais prevalente em momentos diferentes, ou com cada um sendo prevalente ao mesmo tempo, mas em diferentes partes do corpo” (Sorano de Éfeso; apud Hanson AE et al., 1994).

Alexandre de Tralles (525–605 d.C.), um médico bizantino, acreditava que a melancolia e a mania podiam se apresentar em um padrão cíclico e mostrar caracteres mistos: “Mania nada mais é do que melancolia em uma forma intensa” (Alexander of Tralles; apud Baldessarini RJ et al, 2015). Nos séculos seguintes, várias contribuições interessantes sobre a melancolia chegaram do mundo

islâmico. Estes incluíram textos de Ishaq Ibn Imran (848–906 d.C.), Raze (865–925 d.C.), Avicena (980–1037 d.C.) e outros. Dentre os outros transtornos mentais importantes, foi descrita uma doença denominada *ishgh*, uma combinação de ansiedade e depressão e caracterizada por “pensamento acelerado de natureza depressiva” (Omrani A et al., 2012). Na primeira metade do segundo milênio, médicos cristãos europeus, como o inglês John of Gaddesden (1280–1361 d.C.), o italiano Johannes Manardus (1462–1536 d.C.), o suíço Felix Platter (1536–1614 d.C.), e o holandês Jason Pratensis (1486–1558 d.C.) adotaram os conceitos clássicos de mania e melancolia, considerados partes de um transtorno pela maioria dos médicos. Essa ideia foi fortalecida no século XVII, Thomas Willis (1621-1675 d.C.), Thomas Sydenham (1624-1689 d.C.), Giovanni Morgagni (1759-1820 d.C.) e Vincenzo Chiarugi (1759-1820 d.C.) relataram pacientes alternando mania e melancolia, destacando claramente seu relacionamento íntimo e eventual superposição. Essa relação entre essas duas apresentações fenomenológicas constituiu-se em uma entidade nosológica a qual O’phile Bonet (1620-1689 d.C.) chamou de “doença maníaco-melancólica” e Anne-Charles Lorry (1684-1766 d.C.) chamou de “mania-melancólica” (Omrani A et al., 2012).

No século XVIII, Sauvages e Cullen, classificaram várias apresentações de melancolia: melancolia phrontis, melancolia moria, melancolia sultans, melancholia errabunda, melancholia silvestris, melancholia furens e melancholia enthusiastica em que a natureza mista da doença ficava evidente. Andres Piquer-Arrufat (1711–1772 d.C.), em *Discurso sobre la enfermedad del Rey Nuestro Senor Fernando VI* (1759 d.C.) e *Praxis medica ad usum scholae valentinae* (1764 d.C.), descreveu elementos do que chamou de *afetio melancholico-maniaca*, incluindo estados maníaco-depressivos mistos, instabilidade afetiva e comportamental e mudanças sazonais de humor. Descrevendo a doença do Rei e de outros pacientes, ele escreveu: “Alguns que estão furiosos ou com raiva rasgam suas roupas, prejudicam aqueles que os servem ou outros, e podem até fazer mal a si próprios. Embora esses pacientes tenham medo da morte, alguns podem matar-se violentamente. Quem considera as características acima mencionadas da doença melancólico-maníaca e as

compara com a doença do Rei, encontrará muitas semelhanças e não hesitará em admitir que esta doença foi do que Sua Majestade sofreu” (Piquer-Arrufat A; apud Pérez J et al., 2011).

2.2.2 O ESTADO MISTO NO SÉCULO XIX

No século XIX, Philippe Pinel (1745–1826), Jean-Etienne Dominique Esquirol (1772–1840) e Jean Pierre Falret (1794-1870) forneceram descrições de mudanças entre mania e melancolia no humor, pensamento e comportamento; Jules Baillarger (1809–1890) observou que a sucessão de episódios de polaridade oposta poderiam ocorrer repentinamente ou gradualmente; Karl-Ludwig Kahlbaum (1828–1899) e Ewald Hecker (1843–1909) fundaram essencialmente o pensamento psiquiátrico moderno, com uma melhor sistematização das entidades nosológicas. Heinroth (1773-1843), o primeiro professor de psiquiatria na Alemanha, considerou os transtornos de humor maníaco e melancólico. Em seu “Livro das desordens da vida psíquica (1818)”, reconheceu 3 tipos de desordens, de acordo com a mudança de energia: “excitação” (que seria a hipertimia), “depressão” (correspondente a astenia) e “excitação e depressão mistas” (que corresponderiam a hiper astenias). Os estados mistos foram divididos em "transtornos de humor mistos", "transtornos mentais mistos" e "transtornos da vontade mista". Várias formas de exaltação, manias e estados de mistos (ectasis melancholica, melancholia moria, melancholica furens e melancholia mixta catholica) foram descritos em seu livro (Baldessarini RJ et al, 2015).

Joseph Guislain (1797-1860) afirmou que a combinação de mania e melancolia era a apresentação mais frequente de doença mental. Ele forneceu uma descrição clinicamente rica: “A figura do louco, embora sofrendo, é animada; o olho é mais móvel, mais expressivo, mais faiscante; o sotaque é lamentoso, mas a voz é alta e sonora; o paciente é mais loquaz do que na monopatia melancólica, ele fica agitado, seus movimentos são rápidos” (Joseph Guislain; apud Baldessarini RJ et al, 2015). Carl Friedrich Flemming (1799–880) desenvolveu o conceito de “mixicidade” em diferentes estados afetivos. Ele propôs o

diagnóstico de “distimia mutável” (*distimia mutabilis*), passando de uma fase depressiva (*distimia atra*) para uma fase hipomaniaca (*distimia candida*) ou constituída por elementos coexistentes de ambas, como a melancolia exaltada (*melancolia hilar*). Ele considerou os estados mistos as formas mais prevalentes de doença mental e um desafio diagnóstico (Baldessarini RJ et al, 2015).

Wilhelm Griesinger (1817–1868), psiquiatra alemão, reconheceu 3 classes de transtornos mentais: estados depressivos, estados de exaltação e estados de fraqueza. Descreveu as chamadas “formas intermediárias” em que a melancolia, da primeira classe, e a mania, da segunda classe, poderiam ocorrer sequencialmente ou simultaneamente. “Melancolia com impulsos destrutivos” e “melancolia com exaltação de volição” eram formas intermediárias. Ele teve a grande intuição de que a excitação cerebral pode estar por trás da dor psíquica ou depressão. Em um de seus livros menciona: “Ao usar a expressão 'estados psíquicos depressivos', não pretendíamos sugerir que a natureza básica desses estados é inatividade, fraqueza e supressão [depressão] de todos os processos psíquicos ou cerebrais que os sustentam. Temos muito mais razões para supor que estados muito intensos de irritação do cérebro e excitação dos processos psíquicos são, com muita frequência, a causa de tais estados psíquicos depressivos; mas o resultado final desses estados no que diz respeito ao humor é um estado de depressão ou sofrimento psíquico” (Wilhelm Griesinger; apud Baldessarini RJ et al, 2015). Portanto, um estado misto poderia aparecer como “depressão pura” na superfície.

Louis-Victor Marcé (1828–1865) descreveu a alternância de melancolia recorrente e mania de intensidade limitada (lembrando o TB II moderno) e o conceito de estados mistos como resultado de sintomas depressivos e excitatórios combinados além da mania completa ou depressão: “O que é infinitamente mais comum é ver excitação e depressão sem entrar em episódios maníacos ou melancólicos. Eu vi um episódio melancólico com estupor profundo seguido por um período de excitação, caracterizado apenas por hiperatividade intelectual” (Marcé; apud Baldessarini RJ et al, 2015). Além disso, ele foi o primeiro a reconhecer estados mistos durante os transtornos puerperais:

“Encontramos no estado puerperal um grande número de estados mistos que são impossíveis de classificar ou definir claramente” (Marcé; apud Baldessarini RJ et al, 2015).

2.2.3 O ESTADO MISTO NO SÉCULO XX

Emil Kraepelin (1856–1926) e seu aluno Wilhelm Weygandt (1870–1939) foram os dois grandes responsáveis pela sistematização dos estados mistos no século passado. Não está claro se Kraepelin originalmente vinculou estados mistos à doença maníaco-depressiva e então encorajou Weygandt a trabalhar neste tópico, ou se Weygandt teve a intuição original e influenciou a conceituação de Kraepelin (Salvatore P et al., 2002). Kraepelin introduziu o conceito de estado misto na quinta edição de seu livro em 1896. Além disso, por volta de 1891, ele afirmou em suas “Memórias”: “Nosso interesse clínico foi dedicado aos dois grandes grupos de demência precoce e insanidade maníaco-depressiva. A classificação do estupor maníaco foi mais um passo para a compreensão do último grupo” (Kraepelin E; apud Hippus H et al., 1987).

Algumas observações marcantes levaram a essa nova classificação, que foi apresentada pela primeira vez em uma palestra de Dehio [Heinrich Dehio, um colaborador próximo de Kraepelin]: “Descobrimos outras ‘formas mistas’ de doença mental, como depressão inquieta e mania com falta de pensamentos, e ganhamos uma melhor compreensão da homogeneidade interna de todo o grande grupo com suas formas muito diferentes” (Kraepelin E; apud Hippus H et al., 1987). No entanto, a monografia de Weygandt sobre estados mistos apresentada em 1898 e publicada em 1899, aparentemente influenciou a visão de Kraepelin, levando ao conceito unitário de “doença maníaco-depressiva” começando com sua edição de 1899 (Weygandt W; apud Hippus H et al., 1987).

Kraepelin conceituou e descreveu sistematicamente os vários tipos de estados mistos. Ele os considerou a pedra angular da entidade maníaco-depressiva: “Acredito que podemos compreender melhor esses estados, se assumirmos que eles procedem de uma mistura de diferentes tipos de alterações fundamentais

da loucura maníaco-depressiva” (Kraepelin E, 1921; apud Marneros A, 2001). Ao concebê-los, Kraepelin partiu da excitação ou inibição de três domínios da vida psíquica: intelecto (velocidade do pensamento, em vez de seu conteúdo), humor e volição (expressa na atividade psicomotora). Em seu capítulo dedicado, Kraepelin afirmou: “Se seguirmos mais de perto um número considerável de casos, que pertencem às diferentes formas de insanidade maníaco-depressiva, logo observamos que existem inúmeras transições entre as formas fundamentais de excitação maníaca e depressão” (Kraepelin E, 1921; apud Marneros A, 2001).

Com base em possíveis combinações dos 3 domínios psíquicos, ele finalmente descreveu 6 formas de estado misto. A Tabela 1 mostra a evolução dessa formulação desde 1893 até sua concretização em 1909 (Marneros A, 2001). Na quarta edição (1893), descreveu o estupor maníaco, e a quinta edição (1896) de seu livro introduziu o conceito de estados mistos. Na sexta edição (1899), apresentou insanidade maníaco-depressiva e descreveu 5 estados mistos: mania improdutiva, estupor maníaco, mania querelante, estados de transição e melancolia com fuga de ideias. A sétima edição (1903) introduziu a agitação depressiva e a inibição maníaca. Na oitava edição (1913), descreveu mania depressiva ou ansiosa, depressão excitada, mania com pobreza de pensamento, estupor maníaco, depressão com fuga de ideias e mania inibida. Sua maior contribuição, sobre a qual devemos nos basear, foi a estrutura dimensional subjacente aos fenômenos psíquicos e comportamentais descritos. A Tabela 2 mostra a concepção final dos estados mistos proposta por Kraepelin, nessa estrutura os elementos humor, atividade e pensamento se combinam de diferentes maneiras produzindo as apresentações fenomenológicas mistas (Marneros A, 2001).

Tabela 1. A evolução do conceito de estados mistos de Kraepelin.	
4ª edição (1893)	(1) Estupor maníaco
5ª edição (1896)	(1) Estados maníacos com inibição (2) Estados depressivos com excitação
6ª edição (1899)	(1) Mania improdutiva (2) Estupor maníaco (3) Mania querelante (4) Depressão com fuga de ideias (5) Estados transicionais
7ª edição (1903)	(1) Mania furiosa (2) Excitação depressiva (3) Mania improdutiva (4) Estupor maníaco (5) Depressão com fuga de ideias (6) Mania inibida
8ª edição (1909)	(1) Mania depressiva ou ansiosa (2) Depressão excitada (3) Mania com pobreza de pensamentos (4) Estupor maníaco (5) Depressão com fuga de ideias (6) Mania inibida

Fonte: Kraepelin, apud Marneros et al., 2002.

Tabela 2. A concepção final de estados mistos de Kraepelin.			
	Humor	Atividade	Pensamento
Mania ansiosa ou depressiva	-	+	+
Mania com inibição de pensamento	+	+	-
Estupor maníaco	+	-	-
Mania inibida	+	-	+
Melancolia agitada	-	+	-
Melancolia com fuga de ideias	-	-	+

Legenda: (-) redução da função psíquica (+) aumento da função psíquica.

Fonte: Kraepelin, apud Marneros et al., 2002.

Com base em observações longitudinais, Kraepelin concluiu fortemente que os estados mistos eram uma parte básica da insanidade maníaco-depressiva: “Os estados mistos aqui descritos são, de longe, os fenômenos temporários de maior frequência no curso da doença. Na maioria das vezes nos encontramos com eles, como já foi dito, nos períodos de transição entre as duas formas principais da doença” (Kraepelin E; apud Marneros A, 2001).

Weygandt forneceu uma descrição detalhada de casos com estados mistos encontrados entre os pacientes da Clínica em Heidelberg afirmando: “É um fato bem conhecido que durante a mania e depressão fases de insanidade maníaco-depressiva ou circular, podem ocorrer intervalos sem sintomas transitórios. Mas ainda mais frequentes são os períodos de horas ou dias que são caracterizados por mudanças em um dos sintomas, de modo que a doença mostra um quadro oposto em relação a essas características em comparação com o curso anterior da doença” (Weygandt; apud Salvatore et al., 2002). Acredita-se que Weygandt forneceu algumas sugestões clínicas muito importantes a Kraepelin: “Na mania, o afeto eufórico e a excitação psicomotora são tão importantes quanto os distúrbios no domínio dos processos de pensamento. [Os últimos] são caracterizados por fuga de ideias e associações com pouca afinidade conceitual ou objetivo, e pensamentos que são conectados apenas com base em ligações rápidas e superficiais ou semelhanças nos sons das palavras. Na fase depressiva, encontramos bloqueio de pensamento em vez de fuga de ideias no domínio do pensamento associativo” e destacou dificuldades diagnósticas importantes: “Na Clínica de Heidelberg, menos de um terço dos pacientes [maníaco-depressivos] não mostraram nenhum estado misto, e mais de 20% dos pacientes tiveram um ou mais episódios em que predominaram características mistas. Essas condições são bem conhecidas, mas muitas vezes são esquecidas devido à sua breve duração” (Weygandt; apud Salvatore et al., 2002).

Weygandt descreveu em detalhes quadros clínicos prototípicos de pacientes com estados mistos. Embora todos os 6 estados mistos clássicos pudessem ser observados, ele afirmou que “Por razões pragmáticas em vez de especulativas, é útil considerar três estados mistos particulares que parecem ser os mais importantes com base em sua prevalência: estupor maníaco, depressão agitada e mania improdutiva” (Weygandt; apud Salvatore et al., 2002). Essa afirmação de Weygandt baseou-se em um estudo observacional realizado por ele no qual descreveu a prevalência dos quadros clínicos de 150 pacientes com insanidade maníaco-depressiva na Clínica Psiquiátrica da Universidade de Heidelberg. Nota-se, que nessa amostra (Tabela 3) apenas 7,3% dos pacientes

apresentavam mania recorrente (sem depressão) ou depressão pura, ou seja, a maioria se apresentava em estado misto (Salvatore et al., 2002).

Tabela 3. Prevalência de quadros clínicos de pacientes com insanidade maníaco-depressiva observada por Weygandt na Clínica Psiquiátrica da Universidade de Heidelberg.

Quadro clínico	n	%
Mania recorrente ou depressão pura	11	7,3
Doença maníaco-depressiva circular	35	23,3
Doença maníaco-depressiva circular com estados mistos	50	33,3
Estados mistos sustentados	22	14,7
Depressão agitada	12	8
Estupor maníaco	11	7,3
Mania improdutiva	9	6
Total	150	100

Fonte: Weygandt, apud Salvatore et al., 2002.

O interesse pelos estados mistos diminuiu no início do século XX. Com exceção de Johannes Lange (1898–1938), que descreveu a *melancolia agitata* como um estado misto (Lange J, 1928), os grandes clínicos e pesquisadores contemporâneos expressaram seu ceticismo abertamente em relação a este conceito. Em 1923, Karl Jaspers (1883–1969) escreveu que a questão dos estados mistos “não teve nenhum desenvolvimento posterior, e isso foi muito natural, uma vez que os elementos da compreensão da psicologia foram considerados componentes e fatores objetivos da vida psíquica” (Jaspers K; apud Mathews M, 2004). Especificamente, criticou a divisão de depressão e mania em três componentes (perturbações de pensamento, humor e volição), embora o conceito de estados mistos certamente não exija essas dimensões comportamentais específicas. Kurt Schneider (1887-1967) foi ainda mais enfático: “Não acreditamos mais em estados mistos maníaco-depressivos” (Schneider K; apud Mathews M, 2004). Esse declínio na proeminência dos estados mistos poderia estar relacionado ao foco nos detalhes clínicos, enfatizando involuntariamente a ideia de que a depressão e a mania eram opostas, perdendo de vista a ideia clássica de que os estados mistos tinham uma base fisiológica essencial à doença maníaco-depressiva. Isso produziu a noção de que estados mistos eram uma raridade (Mathews M, 2004).

O sistema de classificação americano, o *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM) retomou o conceito de estado misto em suas descrições iniciais dos transtornos afetivos de forma periférica. Na primeira edição, o DSM-I (American Psychiatric Association, 1952) colocou os estados mistos juntamente com formas circulares contínuas, como parte da “outras formas de reação maníaco-depressiva”. A segunda edição, o DSM-II (American Psychiatric Association, 1968) sob a nomenclatura de “outros transtornos afetivos maiores”. O DSM-II afirmava: “Os principais transtornos afetivos para os quais um diagnóstico mais específico não foi feito estão incluídos aqui, como doença maníaco-depressiva mista, em que sintomas maníacos e depressivos aparecem quase simultaneamente”.

Depois disso, os estados mistos ficaram esquecidos por um longo período e somente a partir da década de setenta ressurgiu nos Estados Unidos, com as contribuições de Himmelhoch (1976), Secunda (1987), Post (1989), Koukopoulos (1989), Dell’Osso (1991), McElroy (1992), Akiskal (1992), Swann (1993) e Bauer (1994) e posteriormente na Europa: na Itália (Perugi et al., 1997) e na França (Estudo EPIMAN, 1998).

No estudo conduzido por Himmelhoch et al. (1976), um estado misto foi mostrado como o episódio inicial em 31% de 84 pacientes ambulatoriais maníaco-depressivos. Nesta avaliação, a presença de características “mistas” não se correlacionou com a gravidade da doença ou a circularidade do humor, mas sim com o abuso de sedativos e a resposta ineficaz aos antidepressivos.

A terceira edição, o DSM-III (American Psychiatric Association, 1980) substituiu a “reação maníaco-depressiva” das primeiras edições, cuja base era psicanalítica, pelo termo “transtorno bipolar”. No DSM-III os estados mistos eram categorizados pela nomenclatura de “transtorno bipolar misto” que foi definido como “o episódio atual (ou mais recente) envolve o quadro sintomático completo de episódios maníacos e depressivos maiores, misturados ou alternando rapidamente ao longo de poucos dias”.

Na mesma época, foram criados os “critérios de Viena” (Berner P et al., 1983) para o diagnóstico de estado misto. A Escola de Viena, sob a direção de

Mentzos, dividiu os estados mistos em dois subtipos, estável e instável, e propôs critérios diagnósticos precisos para a identificação de ambos (Tabela 4). Esses critérios foram baseados em um modelo psicopatológico bem definido conhecido como conceito de coerência estrutural-dinâmica de Janzarik. De acordo com este modelo, os estados mistos eram percebidos como o produto da alteração instável da "dinâmica". O termo dinâmico refere-se à mistura de dois componentes que normalmente formam a personalidade do indivíduo: temperamento e caráter. A adesão a este modelo foi baixa, no entanto, os Critérios de Viena representaram um ponto de inflexão que influenciou e estimulou a pesquisa nos anos seguintes, dando origem a um grande número de publicações, principalmente de autores dos Estados Unidos.

Tabela 4. Critérios de Viena.	
Estado misto instável	<p>(A) Aparecimento de pelo menos um dos seguintes:</p> <p>(1) O humor muda rapidamente, alternando entre depressão e/ou ansiedade, humor eufórico/expansivo e humor hostil; (2) Ciclagem rápida e ressonância emocional exagerada em vários estados afetivos (depressivo, ansioso, maníaco e hostil); (3) Ciclagem rápida entre inibição, agitação, aumento de impulsividade e agressividade.</p> <p>(B) Presença de ambos os seguintes distúrbios de ritmos biológicos:</p> <p>(1) Variação diurna do humor, ressonância emocional ou impulso; (2) Distúrbios do sono (interrompido, prolongado, dormidor curto ou despertar precoce).</p>
Estado misto estável	<p>(A) Aparecimento de pelo menos um dos seguintes:</p> <p>(1) Variações persistentes de humor deprimido, ansioso, eufórico/expansivo ou hostil; (2) Falta de ressonância emocional ou limitada a resposta depressiva, maníaca, hostil ou ansiosa; (3) Presença persistente de aumento de impulsividade em contraste com o status afetivo e/ou ressonância emocional.</p> <p>(B) Presença de ambos os seguintes distúrbios de ritmos biológicos:</p> <p>(1) Variações ao longo do mesmo dia no humor, ressonância emocional ou impulso; (2) Distúrbios do sono (interrompido, prolongado, dormidor curto ou despertar precoce).</p>

Fonte: Berner P et al., 1983.

Em 1987, Secunda SK et al. estudaram o diagnóstico e o tratamento de 19 pacientes maníacos de 23 a 74 anos, 8 dos quais sofriam de mania mista. Os autores encontraram que a presença de um estado maníaco misto previu uma resposta mais lenta e possivelmente fraca à terapia com lítio. Os autores sugeriram que o delineamento de um subgrupo de pacientes maníacos mistos poderia ajudar a identificar pacientes potencialmente resistentes ao lítio.

Em 1989, Koukopoulos A et al. alertaram que havia uma grande incidência de estados mistos depressivos diagnosticados como outras condições (transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de personalidade borderline, transtornos do controle dos impulsos, etc). Também ressaltaram que havia casos de depressão agitada que podiam representar um problema clínico sério, uma vez que a agitação poderia ser exacerbada pelo uso de antidepressivos.

No estudo realizado por Post et al. (1989) os autores identificaram que os pacientes estudados no pico da gravidade de um episódio maníaco mostraram graus substanciais de depressão (disforia) e ansiedade superpostos. Comparados com os maníacos não disfóricos, os maníacos disfóricos tiveram um número significativamente maior de hospitalizações anteriores e exibiram ciclos menos rápidos tanto no ano anterior quanto durante a internação índice. A gravidade da disforia maníaca tendeu a se correlacionar com o número de hospitalizações anteriores, um achado altamente significativo em mulheres. Foi relatado que pacientes com mania disfórica, reconhecidos pelo Kraepelin como tendo prognóstico ruim, respondem mal ao carbonato de lítio, mas podem estar entre aqueles que respondem à carbamazepina.

Em um estudo realizado por Dell'Osso L et al. (1991), os dados de 108 mulheres com TB I hospitalizadas foram analisados para caracterizar aquelas cujo curso foi marcado com pelo menos um episódio misto (ou seja, um episódio com características maníacas e depressivas concomitantes) com base em várias características clínicas em comparação com aquelas sem episódios mistos. Os dados revelaram uma idade precoce de aparecimento do primeiro episódio misto no curso da doença bipolar; maior prevalência de características psicóticas

incongruentes de humor; menor frequência de temperamento hipertímico; e transtornos depressivos familiares, em vez de bipolares. Concluíram que essas características tendiam a identificar o estado misto como um padrão longitudinal distinto de doença maniaco-depressiva.

Em 1992, McElroy SL et al. revisaram as evidências disponíveis sobre a mania disfórica ou mista como um estado clínico distinto e formularam critérios operacionais para seu diagnóstico. A pesquisa analisou estudos de mania ou hipomania disfórica em pacientes com transtorno bipolar. Embora tenham encontrado alguns estudos que sugeriam que a mania disfórica e não disfórica são condições semelhantes, outros sugeriam que, em comparação com a mania não disfórica, a mania disfórica pode ser mais grave; mais probabilidade de ocorrer em mulheres; mais probabilidade de estar associada com suicídio; menor idade de início; duração mais longa; taxas mais altas de depressão ao longo da vida; taxas maiores de abuso de álcool ou de sedativo-hipnóticos concomitantes; menor probabilidade de responder adequadamente ao lítio, porém maior probabilidade de responder à ECT ou anticonvulsivantes. Diante disso, propuseram critérios de trabalho para a identificação da mania mista, que também eram válidos para a hipomania, conhecidos como critérios de Cincinnati (Tabela 5), que exigiam a presença simultânea de ciclagem rápida (mudanças de humor ao longo de algumas horas) de um número variável de sintomas depressivos no contexto de um episódio de (hipo)mania diagnosticado de acordo com os critérios do DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987). A presença de sintomas por pelo menos 24 horas também é necessária para o diagnóstico de mania mista, e os critérios também ditam, dependendo do número de sintomas depressivos presentes, diferentes limiares diagnósticos: diagnóstico definido de mania ou hipomania mista (presença de 3 ou mais sintomas depressivos); diagnóstico provável (presença de 2 sintomas depressivos) e diagnóstico possível (presença de 1 sintoma depressivo). A lista de possíveis sintomas depressivos inclui aqueles para o diagnóstico de um episódio depressivo maior de acordo com o DSM-III-R, exceto para agitação psicomotora, insônia e perda de apetite/perda de peso.

Em uma revisão posterior do diagnóstico de mania mista, McElroy et al. (1995) definiram que o limiar diagnóstico consiste na presença de pelo menos três sintomas depressivos quaisquer, ou apenas dois sintomas compreendendo pelo menos um dos seguintes - ideação recorrente de morte ou suicídio.

Tabela 5. Critérios de Cincinnati (mania/hipomania mista).
I. Uma síndrome totalmente maníaca ou hipomaníaca pelos critérios do DSM-III-R.
II. Presença simultânea de pelo menos três sintomas depressivos associados da seguinte lista: <ol style="list-style-type: none"> 1. Humor deprimido. 2. Diminuição acentuada do interesse ou prazer em todas, ou quase todas as atividades. 3. Ganho de peso substancial ou aumento do apetite. 4. Hipersonia. 5. Retardo psicomotor. 6. Fadiga ou perda de energia. 7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada. 8. Sentimentos de desamparo ou desesperança. 9. Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida recorrente ou um plano específico para cometer suicídio.

Fonte: McElroy SL et al., 1992.

Os estudos mais importantes sobre o papel do temperamento na ocorrência dos estados mistos foram desenvolvidos pela equipe de Hagop Akiskal. Segundo esse sistema (Akiskal et al., 1992), os estados mistos não são uma mera sobreposição de elementos depressivos e maníacos, mas sim a combinação de um episódio de alteração afetiva com um temperamento dominante de polaridade oposta. Com isso, propôs três tipos de estados mistos, dependendo do tipo de interação entre o temperamento de base e o episódio afetivo (Tabela 6). Do ponto de vista sintomatológico, os estados mistos tipo I compreendem episódios psicóticos semelhantes ao conceito definido pela escola francesa como “bouffées délirantes”. Estes são caracterizados por sintomas psicóticos sólidos, produtivos e forte perplexidade emocional com mudanças repentinas de humor que são quase indistinguíveis das fases agudas dos transtornos do espectro da esquizofrenia. Os estados mistos do tipo II são geralmente não psicóticos e, classicamente, requerem a manifestação de um temperamento ciclotímico no contexto de depressão inibida. Assim, junto com desvio de humor, hiperfagia, hipersonia e astenia, outros sintomas aparecem intermitentemente,

como pensamentos acelerados, brincadeiras excessivas, acessos de raiva, tensão emocional, inquietação, impulsividade, desinibição e dramáticas tentativas de suicídio. O abuso de estimulantes e sedativos também é particularmente frequente. Os estados mistos do tipo III se manifestam como episódios depressivos maiores no contexto do temperamento hipertímico. Este tipo de estado misto é caracterizado por disforia persistente juntamente com irritabilidade, agitação, astenia e aceleração acentuada de pensamentos, ataques de pânico e insônia, ideias obsessivas de suicídio associadas a impulsos suicidas e hiperexcitação sexual desconfortável. O abuso de substâncias com álcool ou drogas é frequente. Na opinião do autor, esse quadro clínico é tipicamente visto em pacientes hipertímicos que sofreram vários episódios depressivos maiores ao longo da vida e se submeteram a várias terapias antidepressivas. Embora tal condição possa ter sido considerada "unipolar", na verdade deveria ser considerada como parte do transtorno bipolar II. Portanto, neste tipo de classificação, enquanto o primeiro tipo de estado misto é semelhante à ideia de 'episódio misto' do DSM-IV-TR, os outros dois tipos são identificados como estados mistos no contexto do TB tipo II ou em pacientes "pseudounipolares", e em termos categóricos comparáveis à definição de depressão mista.

Tabela 6. Tipos de estados mistos segundo Akiskal.		
	Combinações	Consequência clínica
Tipo I	Temperamento depressivo + Episódio maníaco	- Mania psicótica incongruente com o humor; - Abuso de estimulantes e álcool.
Tipo II	Temperamento ciclotímico + Episódio depressivo maior	- Depressão não-psicótica; - Confundido com transtorno de personalidade borderline; - Abuso de estimulantes, sedativos-hipnóticos e de álcool; - Tentativas de suicídio frequentes.
Tipo III	Temperamento hipertímico + Episódio depressivo maior	- Depressão agitada (inquietação, insônia e aceleração do pensamento); - Resistência a vários ciclos de antidepressivos; - Indicação de potencialização com lítio.

Fonte: Akiskal et al., 1992.

Em 1993, Swann AC et al. conduziram um estudo com o objetivo de investigar a especificidade clínica de estados afetivos mistos, comparando as características

clínicas de maníacos mistos (disfóricos) com aquelas de pacientes deprimidos agitados. Os indivíduos avaliados vieram do estudo *NIMH Clinical Research Branch Collaborative Study on the Psychobiology of Depression*. Pacientes com depressão agitada foram comparados àqueles em episódios maníacos agudos com e sem sintomas depressivos proeminentes. As classificações de mania distinguiam claramente os pacientes deprimidos agitados dos pacientes maníacos mistos. Com relação à depressão e à psicopatologia geral, os maníacos mistos apresentavam agitação, hostilidade e prejuízo cognitivo mais graves do que os pacientes deprimidos agitados. O humor deprimido e a ansiedade não diferiram significativamente entre os dois grupos. Concluíram que esses dados apoiavam a existência de síndromes depressiva e maníaca sobrepostas.

A quarta edição do manual, o DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) estreitou substancialmente a definição dos estados mistos introduzindo o conceito de “episódio misto” que exigia a ocorrência de episódios maníacos e episódios depressivos completos e que excluía a colocação da edição anterior que aproximava os estados mistos do conceito de ciclagem rápida (rápida alternância de sintomas ao longo de alguns poucos dias). De acordo com essa definição proposta, os estados mistos eram na realidade um episódio maníaco misto apenas, visto que, na ocorrência ao mesmo tempo de episódios maníacos e depressivos completos, os sintomas maníacos têm prioridade sobre os sintomas definidos, dada a gravidade comumente presente. Como os episódios maníacos só ocorrem no TB tipo I, logo, o diagnóstico de estado misto era restrito ao TB I. Essa classificação desconsiderou a ocorrência de episódios hipomaníacos mistos e dos episódios depressivos mistos e, portanto, não admitia sua ocorrência no TB tipo II e no TDM. Além disso, esta definição do DSM-IV provou, após quase 2 décadas de uso, ser de pouca utilidade clínica porque este quadro clínico é muito raro (Barroilhet SA et al., 2020).

Ainda em 1994, Bauer et al. analisaram prospectivamente pacientes ambulatoriais com pelo menos um episódio maníaco ou hipomaníaco. A prevalência de disforia variou de 5 a 73% dependendo dos diferentes critérios

analisados pelos autores. O gênero feminino foi associado à disforia em duas das cinco definições usadas.

Em 1995, Swann AC et al. publicaram um artigo avaliando a maneira como os estados mistos combinam a psicopatologia e a fisiologia da depressão e da mania e discute as opções de tratamento da mania mista. Para os autores ficou claro que essa variante é prevalente, grave e difícil de tratar. A presença de fatores complicadores (como abuso de substâncias e distúrbios neurológicos ou de desenvolvimento) parece aumentar o risco de desenvolver estados mistos. O lítio sozinho não parece ser um tratamento eficaz. O divalproato de sódio pode ser mais eficaz do que o lítio para esses pacientes, mas mais de um agente estabilizador de humor pode ser necessário para se obter um tratamento eficaz. Acrescentam que, quando a farmacoterapia convencional falha, a ECT pode ser útil.

Outro importante estudo (Perugi G et al., 1997) levou à criação dos “critérios Pisa-San Diego” (Tabela 7), que se diferenciam dos anteriores por propor uma abordagem mais dimensional. Neste algoritmo de diagnóstico, estados mistos são definidos como a presença simultânea de sintomas maníacos e depressivos, por pelo menos 2 semanas, em pelo menos duas áreas psíquicas compreendendo humor, linha de pensamento, conteúdo de pensamento, percepções errôneas e comportamento psicomotor. Além disso, a presença de dois sintomas adicionais entre os seguintes é necessária: labilidade emocional, diminuição do limiar para raiva/hostilidade, mudanças abruptas no impulso libidinal, distúrbios marcantes do ciclo vigília-sono e flutuações circadianas de sintomas referentes às áreas acima mencionadas. Por fim, como critério de exclusão, são necessárias respostas interpessoais e afetivas adequadas durante os períodos livres de sintomas. Tais critérios permitem o diagnóstico de um amplo espectro de estados mistos, incluindo maníaco e depressivo, o que está mais de acordo com os conceitos de Kraepelin.

Tabela 7. Critérios de Pisa-San Diego (estados mistos).
<p>A. Um estado de instabilidade emocional sustentada (pelo menos duas semanas) e/ou perplexidade em que sintomas depressivos e maníacos estão simultaneamente presentes de maneira flutuante. Manifestações extremas opostas em pelo menos duas das cinco áreas a seguir devem estar presentes ao mesmo tempo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Humor (ansioso-triste versus eufórico-irritável); 2. Fluxo de pensamento (desaceleração versus aceleração); 3. Conteúdo do pensamento (depressivo versus expansivo); 4. Perturbação perceptual (depressiva versus expansiva); 5. Motricidade (retardo versus aceleração).
<p>B. Pelo menos dois dos seguintes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ressonância emocional elevada (lábil ou hipersintônica); 2. Baixo limiar para raiva-hostilidade, especialmente descontrole de impulso; 3. Mudanças importantes no impulso sexual desde a linha de base habitual; 4. Distúrbios marcados do sono; 5. Variações diurnas de pelo menos um dos itens listados em A.
<p>C. Relacionamentos interpessoais e respostas afetivas adequadas nas fases pré-mórbida e/ou inter-episódica.</p>

Fonte: Perugi G et al., 1997.

Uma outra definição foi proposta na investigação epidemiológica multicêntrica publicada por Akiskal et al. (1998) conhecido como EPIMAN. Este estudo comparou a prevalência de estados mistos em pacientes recrutados de acordo com os critérios do DSM-IV-TR para episódios mistos com outros critérios usando sintomas menos intensos. Os autores notaram uma diferença substancial entre as duas definições, na medida em que a prevalência também relatou uma prevalência mais alta de formas temperamentais depressivas em pacientes com estado misto em comparação com aqueles com mania pura. Concluiu-se que o misto é definido, do ponto de vista categórico, a partir da identificação de pelo menos dois sintomas depressivos dentro da mania; do ponto de vista psicométrico com pontuação > 10 pontos na Escala de Depressão de Hamilton e do ponto de vista dimensional por meio da identificação de um temperamento depressivo predominante ao longo da vida.

Em 1999, Koukopoulos et al. propuseram critérios diagnósticos para identificação da depressão mista (Tabela 8) introduzindo o conceito de que os estados mistos também poderiam se polarizar, isto é, predominar sintomas maníacos (hipomania/mania mista) ou predominar sintomas depressivos

(depressão mista). De acordo com os autores, a agitação psicomotora se consiste em um estado de movimentação física aumentada ("Eu estava muito inquieta, continuei torcendo minhas mãos e arrancando meus cabelos", "Eu não conseguia ficar quieta, tinha que ficar andando o tempo todo"). Já a agitação psíquica se consiste em um estado de tensão interna de elevada intensidade ("É um desassossego, uma agitação que acontece toda dentro de você", "Eu estava tão inquieto que comecei a pensar em acabar com a minha vida só para ter alguma paz de espírito", "Sinto uma força violenta dentro de mim como se quisesse me esmagar por dentro", "É um tremor interno, como uma corrente elétrica passando pelo corpo"). A ansiedade na depressão pura é um estado de expectativa apreensiva, insegurança e medo em relação à própria experiência de estar deprimido e das perdas e consequências desta. O paciente tem medo de ser inútil, medo de enfrentar os outros, medo de não melhorar, enfim, medo de algo mais diretamente relacionado à depressão e bem delimitado. Melhora com antidepressivos e costuma ser o primeiro sintoma a desaparecer. Já a ansiedade na depressão mista, é um estado de expectativa apreensiva, insegurança e medo de natureza mais ampla e inespecífica, inerente à própria agitação destes quadros. Trata-se de uma sensação de medo de tudo, medos grandiosos, que aniquilam sua capacidade de pensar, sentir, se concentrar ou fazer qualquer coisa. Torna-se impossível para o paciente lidar com tudo isso por causa da sensação avassaladora de impotência total. Por último, destacaram a aceleração de pensamentos como importante sintoma da depressão mista. Os pacientes maníacos expressam a aceleração de pensamentos com um aumento da quantidade do discurso. Na mania os pensamentos em excesso e acelerados tendem a aparecer encadeados e se ligam por seu conteúdo, aliteração ou assonância. Já nos pacientes deprimidos mistos, quando os pensamentos estão em excesso ou acelerados, não há vontade de se expressar como no paciente com bem-estar e desinibido da mania, a fala é limitada ou em ritmo normal, mas se questionada a pessoa diz estar pensando demais. Nos pensamentos acelerados do deprimido as ideias vêm e vão rapidamente, como se estivessem caçando umas às outras ou se sobrepondo continuamente sem qualquer ligação entre elas.

<p>Tabela 8. Critérios de depressão mista de Koukopoulos.</p> <p>Episódio depressivo maior (de acordo com os critérios do DSM-III-R) com pelo menos dois dos seguintes sintomas:</p> <p>(1) agitação psicomotora; (2) agitação psíquica ou ansiedade (tensão interna); (3) pensamentos acelerados ou congestionados.</p>

Fonte: Koukopoulos et al., 1999.

Outro sistema de classificação proposto foi o de Cassidy et al. (2000) que distingue a mania mista da mania pura de acordo com a presença de pelo menos dois de seis sintomas depressivos específicos: humor deprimido, anedonia, ansiedade, culpa, ideação suicida e astenia. Essa classificação foi obtida usando dados de um estudo com 247 pacientes com diagnóstico de mania de acordo com os critérios do DSM-III-R. O ponto de corte ideal de pelo menos dois sintomas foi obtido por análise estatística usando *receiver-operating curve* (ROC) e foi validado com critérios para um episódio misto de acordo com os critérios do DSM-III-R.

2.2.4 O ESTADO MISTO NO SÉCULO XXI

No século XXI a maior parte dos estudos direcionou seu foco de interesse para os episódios depressivos maiores mistos (depressão mista). Percebeu-se que a depressão mista aparece com mais frequência no TB do que no TDM, mas também pode acontecer no último, mesmo não sendo uma condição do espectro bipolar. Em particular, a depressão mista é uma condição especialmente frequente no TB tipo II e, conforme relatado em grandes coortes de pacientes (Benazzi et al., 2001), quase metade (48,7%) dos pacientes em episódio depressivo maior também apresentam pelo menos 3 sintomas hipomaníacos superpostos. Em segundo lugar, a depressão mista geralmente se apresenta em uma idade mais precoce do que a depressão pura e é mais frequente em indivíduos que apresentam histórico familiar de distúrbios do humor. Este último aspecto, é a evidência mais forte para sustentar que a depressão mista é uma entidade nosográfica independente.

Um estudo observacional prospectivo (Benazzi F, 2001) avaliou a prevalência dos episódios depressivos mistos em pacientes ambulatoriais com TB tipo II, de acordo com a idade de início do transtorno. O conceito de episódio depressivo misto foi definido como um episódio depressivo maior com dois ou mais sintomas hipomaníacos concomitantes. Uma amostra de 92 pacientes foi entrevistada com a entrevista estruturada do DSM-IV e a prevalência de depressão mista no TB II com início entre 30 e 40 anos foi significativamente menor do que a prevalência de depressão mista em TB II com início antes dos 30 anos. Houve uma associação negativa significativa entre depressão mista e idade de início do TB II sugerindo que quanto menor a idade de início do transtorno, maior a chance de ocorrência de episódios depressivos mistos.

Ainda em 2001, alguns autores publicaram um estudo observacional retrospectivo (Swann AC et al., 2001) em que investigaram a estrutura fatorial dos episódios maníacos, determinando se havia evidências para grupos distintos de pacientes que diferiam nas características clínicas e no curso da doença. Os sujeitos foram 162 pacientes hospitalizados por episódios maníacos que foram submetidos a avaliações abrangentes de comportamento, sintomas e história, antes de um ensaio clínico randomizado. Os seis fatores obtidos foram: impulsividade, hiperatividade, pessimismo ansioso, aparência angustiada, hostilidade e psicose. Os quatro grupos obtidos foram: depressivo com alto pessimismo ansioso (n = 22); delirante, com alta psicose (n = 39); clássico ou eufórico (n = 72) e irritável, com alta aparência angustiada e hostilidade (n = 29). Os maníacos depressivos tiveram o início mais precoce da doença e a maior densidade de episódios/ano, enquanto os maníacos irritáveis tiveram início tardio e o menor número de episódios anteriores. Concluíram que os episódios maníacos têm uma estrutura dimensional, mas parecem cair naturalisticamente em tipos que diferem em relação à história anterior, sintomas e características clínicas.

No ano seguinte, foi publicado um estudo observacional prospectivo (Benazzi F, 2002) buscando avaliar qual a melhor forma de definir a depressão mista, se aquela baseada em um número mínimo de sintomas hipomaníacos dentro do

episódio depressivo ou se, em vez disso, uma definição baseada em alguns sintomas hipomaníacos específicos. Foram identificados 138 pacientes ambulatoriais com diagnóstico de TB tipo II e 83 pacientes com diagnóstico de TDM. As definições de depressão mista testadas foram: episódio depressivo maior com três ou mais sintomas hipomaníacos e episódio depressivo maior com os sintomas hipomaníacos específicos irritabilidade, distraibilidade e pensamentos acelerados. Encontrou-se que ambas as definições tiveram as mesmas associações significativas com as variáveis do estudo. Ambas também predisseram significativamente o diagnóstico de TB II. Para prever o diagnóstico de TB tipo II, o primeiro conceito (3 ou mais sintomas maníacos superpostos) teve maior especificidade (86,7% vs. 50,6%), enquanto a combinação dos sintomas hipomaníacos específicos teve maior sensibilidade (76,8% vs. 51,4%). O estudo concluiu que uma definição de depressão mista com maior especificidade (3 ou mais sintomas maníacos superpostos) para prever o diagnóstico TB II pode ser mais útil clinicamente porque pode reduzir os erros diagnósticos.

Em seguida, foi publicado um estudo observacional prospectivo (Judd LL et al., 2002) que realizou o acompanhamento contínuo de 146 pacientes com diagnóstico de TB tipo I. O estudo encontrou que pacientes com TB tipo I estavam sintomaticamente doentes 47,3% das semanas em uma média de 12,8 anos de seguimento. Os sintomas depressivos (31,9% do total de semanas de acompanhamento) predominaram sobre os sintomas maníacos / hipomaníacos (8,9% das semanas) ou sintomas de ciclagem/mistos (5,9% das semanas). Os sintomas subsindrômicos, depressivos menores e hipomaníacos combinados foram quase 3 vezes mais frequentes do que os sintomas depressivos maiores e maníacos do nível síndrômico (29,9% vs 11,2% das semanas, respectivamente) evidenciando que a maior probabilidade de apresentação clínica é fora de crise e com sintomatologia mais sutil. Os pacientes com TB tipo I mudaram o estado dos sintomas em média 6 vezes por ano e a polaridade mais de 3 vezes por ano. Episódios longos e aqueles com apenas depressão ou polaridade cíclica previram maior cronicidade durante o acompanhamento de longo prazo, assim como o transtorno de uso de drogas comórbido. Foi um

estudo importante pois demonstrou que mesmo o TB tipo I tem um curso longitudinal crônico e, em geral, a estrutura sintomática é principalmente depressiva, em vez de maníaca, e predominam os sintomas afetivos subsindrômicos e menores. Os níveis de gravidade dos sintomas variam, geralmente no mesmo paciente ao longo do tempo. Os estados mistos apareceram como raros nessa avaliação, o que provavelmente decorre da metodologia e dos critérios utilizados na época.

Posteriormente, um estudo observacional prospectivo (Akiskal HS et al, 2004) operacionalizou a depressão mista como um episódio depressivo maior com três ou mais sintomas hipomaniacos intraepisódio. Foram recrutados 320 pacientes ambulatoriais com diagnóstico de TB tipo II em um episódio depressivo maior atual. O estudo demonstrou que a maioria dos participantes da pesquisa preencheram os critérios para depressão mista (62,5%). Quando comparados com os bipolares II sem sintomas mistos, eles apresentavam idade de início significativamente mais precoce, maior porcentagem de mulheres, mais sintomas depressivos atípicos e história familiar de transtorno bipolar. A regressão logística multivariada encontrou evidências que suportam dois subtipos de depressão mista: um subtipo "depressão excitada" (definido pela característica central da agitação psicomotora associado a pressão por falar, humor irritável e distraibilidade) e um subtipo "depressão com fuga de ideias" (definido pela característica central de pensamentos acelerados ou aglomerados associado a aumento de impulsividade dentro da depressão).

Uma diferença que parece distinguir a depressão mista da depressão pura é a pior resposta à farmacoterapia antidepressiva, que pode até contribuir para o agravamento dos sintomas em alguns casos de estado misto. Em um estudo de coorte (Koukopoulos et al., 2004) com 212 pacientes que apresentavam depressão agitada, de acordo com os critérios propostos pelos autores, relataram que em mais da metade (53%) dos casos a depressão mista não surgiu espontaneamente, mas evoluiu de depressão pura. Destes, a grande maioria estava em tratamento com antidepressivos, o que se associou à piora do quadro clínico, com sobreposição de sintomas de polaridade oposta. Deve-

se notar que a porcentagem de casos de depressão mista “induzida” pela terapia antidepressiva foi particularmente alta para os portadores de TB II; em 71% dos casos, o episódio depressivo misto surgiu após o uso de antidepressivos ou estimulantes, comparado com 48% dos casos de TB I e 50% dos casos de TDM. Assim, para os autores, o fato de a depressão mista poder ser diagnosticada como TDM (depressão unipolar) leva ao conceito de que pode atuar como uma “ponte” entre os transtornos unipolares e bipolares. De acordo com essa ideia, os transtornos de humor existiriam ao longo de um continuum: transtorno depressivo maior, episódios depressivos mistos, TB II e TBI.

Em 2005, Koukopoulos et al. publicaram um artigo com uma revisão histórica sobre os estados mistos e analisaram dados dos elementos psicopatológicos. Concluíram que a agitação psíquica e motora são consideradas igualmente importantes para a definição de depressão agitada e o conceito de “depressão agitada latente” é introduzido para os episódios depressivos maiores que se tornam agitados após o tratamento com antidepressivos. Defendem que a posição nosológica errônea da depressão agitada como depressão unipolar é, em grande parte, responsável pelos resultados desfavoráveis do tratamento (resistência aos antidepressivos) e pelas altas taxas de suicídio entre pacientes depressivos.

Posteriormente, foi realizado um outro estudo observacional prospectivo (Bertschy G et al., 2007) com o objetivo de contribuir para a definição dos limites externos e internos dos estados mistos e estudar o lugar dos sintomas disfóricos na psicopatologia dos estados mistos. Foram recrutados 165 pacientes internados com episódios graves de humor que foram diagnosticados como apresentando depressão pura, depressão mista (depressão com pelo menos três sintomas maníacos concomitantes), estado misto completo (episódio depressivo maior completo ao mesmo tempo que um episódio maníaco completo), mania mista (mania com pelo menos três sintomas depressivos concomitantes) ou mania pura, usando uma versão adaptada da *Mini International Neuropsychiatric Interview*. Para o estudo os pacientes foram avaliados por meio de um inventário de 33 itens de sinais e sintomas

depressivos, maníacos e mistos. A análise de componentes principais rendeu três componentes que juntos explicaram 43,6% da variância. O primeiro componente (24,3% da variância) contrastava os sintomas depressivos típicos com os sintomas maníacos típicos. O segundo componente, denominado “disforia”, (13,8% da variância) teve fortes cargas positivas para irritabilidade, sensibilidade aumentada à luz e ruído, impulsividade e tensão interna. O terceiro componente (5,5% da variância) incluiu sintomas de insônia. Para o componente disforia, as pontuações foram mais altas entre os pacientes com estados totalmente mistos e diminuíram tanto para os pacientes com depressão pura quanto para aqueles com mania pura. A análise de componentes principais revelou que a disforia representa uma dimensão importante dos estados mistos, especialmente o estado misto completo e a mania mista.

No mesmo ano, foi realizado um estudo observacional retrospectivo (Koukopoulos A et al., 2007) que revisou os prontuários clínicos de 2.141 pacientes tratados em um hospital psiquiátrico de Roma de janeiro de 1999 a junho de 2006. Esses pacientes foram diagnosticados de acordo com os critérios do DSM-IV. Os critérios diagnósticos da pesquisa foram aplicados para classificar a depressão mista com e sem agitação motora. Encontrou-se que 1.026 pacientes tiveram um episódio depressivo como episódio índice, desses 346 (33%) eram episódios depressivos mistos. Destes últimos, 138 (44%) foram espontâneos, 173 (50%) foram desencadeados por antidepressivos e os restantes tinham dados incompletos. Este estudo permitiu concluir que as agitações psíquica e motora são consideradas igualmente importantes para a definição da depressão mista. O tratamento da depressão mista com antidepressivos piora o quadro clínico.

Ainda em 2007, um estudo (Swann AC et al., 2007) avaliou a presença de sintomas maníacos na depressão bipolar. Os autores queriam avaliar se a impulsividade, um componente proeminente da síndrome maníaca, também estaria presente durante os episódios depressivos mistos levando a aumento do risco de abuso de substâncias e comportamento suicida. Foram avaliados 56 indivíduos deprimidos bipolares I ou II. A presença de sintomas maníacos foi

avaliada usando a escala *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (SADS-C)(Spitzer RL et al., 1978) e foi analisada sua associação com outros sintomas psiquiátricos (depressão, ansiedade e psicose), idade de início, história de abuso de álcool e/ou outras substâncias, comportamento suicida e medidas de impulsividade. Os autores encontraram que a escala de mania MRS se correlacionou significativamente com ansiedade e psicose, mas não com depressão, sugerindo a sobreposição de um mecanismo psicopatológico separado. A impulsividade e a história de abuso de substâncias, traumatismo craniano ou tentativa de suicídio aumentaram com o aumento da escala SADS-C. A análise da curva ROC mostrou que a escala SADS-C poderia dividir os pacientes em dois grupos com base na história de abuso de álcool e tentativa de suicídio. Concluem que mesmo sintomas maníacos modestos durante episódios depressivos bipolares foram associados a maior impulsividade e a histórias de abuso de álcool e tentativas de suicídio. Também ressaltam que sintomas maníacos durante episódios depressivos sugerem a presença de uma combinação potencialmente perigosa de depressão e impulsividade.

No ano seguinte, um estudo observacional retrospectivo (Benazzi F, 2008) revisou a validade diagnóstica e a utilidade da depressão mista ao longo de 40 anos de pesquisas publicadas. Por validadores diagnósticos clássicos, a validade diagnóstica da depressão mista categoricamente definida (ou seja, pelo menos 2 ou 3 sintomas maníacos/hipomaníacos superpostos) é principalmente apoiada pela história familiar (o validador diagnóstico mais forte atual). Sua utilidade diagnóstica é apoiada pela resposta ao tratamento (efeitos negativos dos antidepressivos).

Ainda em 2008, um estudo conduzido por Dilsaver SC et al. recomendaram que para detectar com precisão a depressão mista, os médicos devem sistematicamente indagar sobre a presença de sintomas maníacos e hipomaníacos de uma maneira formal e estruturada ao avaliar um paciente deprimido. Isso inclui perguntar especificamente aos pacientes sobre sintomas de irritabilidade, pensamentos acelerados ou aglomerados, pressão de fala ou prolixidade e agitação psicomotora.

Em 2009, foi realizado um estudo observacional (Swann A.C. et al., 2009) que investigou a maneira como as características depressivas e maníacas se combinam para produzir um continuum de estados mistos. Em 88 indivíduos com TB, de acordo com os critérios do DSM-IV, foram avaliados a ocorrência de estados mistos de acordo com variadas combinações de sintomas depressivos e maníacos. O estudo encontrou que a ansiedade se correlacionou significativamente com os escores de depressão em sujeitos maníacos e com escores de mania em sujeitos deprimidos. A análise da função discriminante associou estados mistos com sintomas de hiperatividade e cognições negativas, mas não depressão subjetiva ou humor elevado. Pontuações altas de estados mistos foram associadas a um curso grave de doença. Para episódios depressivos ou maníacos, as características dos estados mistos surgiram a partir de apenas dois sintomas da polaridade oposta concomitantes. Entretanto, os autores propuseram um episódio depressivo ou maníaco com três ou mais sintomas de polaridade oposta como uma definição parcimoniosa de um estado misto. Esse foi um estudo importante para a criação dos critérios de estado misto do DSM-5.

Ainda em 2009, Goldberg JF et al. também avaliaram a frequência com que os episódios depressivos bipolares são acompanhados por sintomas maníacos subsindrômicos nos TB I e II. De 4.107 inscritos no *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD), 1.380 indivíduos preencheram os critérios para um episódio depressivo maior atual e foram avaliados para sintomas maníacos concomitantes. As características da doença foram comparadas em pacientes com episódios depressivos bipolares puros e aqueles com apresentações depressivas mistas. Dois terços dos indivíduos com episódios de depressão maior no transtorno bipolar apresentavam sintomas maníacos concomitantes, na maioria das vezes distraibilidade, fuga de ideias ou pensamentos acelerados e agitação psicomotora. Pacientes com quaisquer características mistas eram significativamente mais propensos a ter idade de início mais precoce da doença, ciclagem rápida, transtorno bipolar tipo II, história

de tentativas de suicídio e mais dias no ano anterior com irritabilidade ou elevação do humor.

Com o lançamento da proposta preliminar do DSM-5 em 2010, alguns autores criticaram algumas decisões da força-tarefa responsável pela criação do DSM-5. Entre eles, Cassidy et al (2010), apontaram a exclusão de sintomas cardinais dos estados mistos, como a ansiedade, e a inclusão de sintomas que raramente ocorre em uma (hipo)mania mista, como o retardo psicomotor.

Em 2010, um estudo observacional prospectivo conduzido por Dodd S et al. investigou os resultados clínicos em participantes com TB I ou transtorno esquizoafetivo, usando os critérios de Cassidy e Benazzi para estados mistos maníaco e depressivo, respectivamente. Os participantes (N = 239) foram agrupados com base na apresentação clínica de entrada no estudo como tendo depressão pura (n = 63) se satisfizessem os critérios do DSM-IV-TR para um episódio depressivo maior; depressão mista se eles também tivessem pelo menos três sintomas hipomaníacos concomitantes (n = 33) e não deprimidos (n = 143) se eles não satisfizessem os critérios para episódio depressivo maior. Os participantes foram agrupados da mesma forma como tendo mania pura (n = 3) se satisfizessem os critérios do DSM-IV-TR para um episódio maníaco, mania mista se também tivessem pelo menos dois sintomas depressivos simultâneos (n = 33) e não maníacos (n = 203). Os dados clínicos foram coletados por entrevista a cada 3 meses durante um período de 24 meses. As medidas de qualidade de vida, saúde mental e física durante o período de 24 meses foram significativamente piores para os participantes que foram classificados como tendo estados mistos no início do estudo na maioria das medidas de resultado em comparação com os participantes que não estavam em um episódio ou estavam em episódios puros. Além disso, um estado depressivo misto foi preditivo de maior sintomatologia maníaca ao longo dos 24 meses em comparação com participantes com depressão pura.

No mesmo ano, um estudo observacional multicêntrico (Vieta e et al., 2010) avaliou pacientes com TB tipo I em episódio depressivo maior agudo, de acordo

com os critérios do DSM-IV-TR, da CID-10, com os critérios de McElroy e com o julgamento clínico, admitidos em unidades de internação. Neste estudo, 368 pacientes em 76 centros foram incluídos. As estimativas de prevalência para episódios mistos obtidas foram: 12,9% de acordo com DSM-IV-TR (n = 45), 9% de acordo com CID-10 (n = 31), 16,7% de acordo com os critérios de McElroy (1992) (n = 58) e 23,2% de acordo com o julgamento clínico (n = 81). Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas entre as taxas de prevalência estimadas (teste Q de Cochran, $p < 0,0001$), com o nível máximo de concordância encontrado entre McElroy e CID-10 (Kappa = 0,66, IC 95%, 0,54–0,77). Os critérios do DSM-IV-TR apresentam apenas concordância moderada com a CID-10 (Kappa = 0,65, IC de 95%, 0,52 a 0,78) e critérios de McElroy (Kappa = 0,62, IC de 95%, 0,50 a 0,74). Concluem que a definição de episódios mistos dos DSM-IV-TR e CID-10 para episódios mistos deve ser revisada para melhorar sua confiabilidade e, conseqüentemente, o manejo terapêutico.

Posteriormente, foi realizado o estudo transversal BRIDGE (*Bipolar Disorders: Improving Diagnosis, Guidance and Education*) (Angst J et al., 2011) com o objetivo de determinar a frequência de transtorno bipolar em pacientes que procuram tratamento para um episódio depressivo maior. Foram avaliados 5.635 adultos com um episódio depressivo maior em andamento. A frequência do transtorno bipolar foi determinada aplicando-se os critérios do DSM-IV-TR e critérios que identificavam “bipolaridade” criados pelos autores. Um total de 903 pacientes preencheram os critérios do DSM-IV-TR para transtorno bipolar (16%), enquanto 2.647 (47%) atenderam aos critérios de “bipolaridade”. Usando ambas as definições, associações significativas com transtorno bipolar e bipolaridade foram observadas para: história familiar de mania/hipomania e múltiplos episódios de humor anteriores. O critério de “bipolaridade” também identificou associações significativas com estados maníacos/hipomaníacos emergentes do tratamento com antidepressivos, com sintomas de humor mistos atuais e transtorno por uso de substância comórbida.

No mesmo ano, foi publicado um artigo (Pacchiarotti I et al., 2011) com o objetivo de testar a existência de um continuum bipolar-misto, comparando as

características de três grupos, classificados de acordo com padrões de episódios maníacos ou mistos passados e atuais. Neste estudo, 134 pacientes com TB tipo I internados foram divididos de acordo com seu padrão de episódios excitatórios em três grupos: (1) história de vida de episódios exclusivamente maníacos puros; (2) história de vida de episódios maníacos puros e mistos e (3) história de vida exclusivamente de episódios exclusivamente maníacos mistos. O estudo encontrou que pacientes do grupo 3 tiveram taxas mais altas de polaridade predominante depressiva e menos história de sintomas psicóticos ao longo da vida, e receberam mais antidepressivos durante a vida e durante os 6 meses anteriores ao episódio índice. Esse mesmo grupo teve mais tentativas de suicídio e comorbidade do que os pacientes do grupo 1. Concluíram que os critérios do DSM-IV-TR não eram adequados para classificar corretamente esses pacientes e isso poderia afetar profundamente o tratamento. Acrescentam que o conceito de “mixicidade” deveria ser estendido além do transtorno bipolar I para outros subtipos de transtorno bipolar.

Em 2012, um outro estudo observacional (Judd LL et al., 2012) avaliou a prevalência e as características clínicas dos episódios depressivos maiores com sintomas maníacos subsindrômicos no TB tipos I e II e os efeitos específicos da irritabilidade e agitação psicomotora no curso da doença. Foram recrutados 142 indivíduos com TB. Os sintomas maníacos subsindrômicos durante os episódios depressivos maiores bipolares foram altamente prevalentes (76%) e foram associados a um aumento significativo da gravidade da depressão e da disforia no episódio atual, maior duração do episódio e mais ideação e comportamento suicida (passado, atual e durante o tempo de acompanhamento). Irritabilidade e agitação psicomotora foram os sintomas maníacos subsindrômicos mais prevalentes (coocorrendo em 57% e 39% dos episódios depressivos maiores, respectivamente) e foram responsáveis pela maioria dos efeitos negativos associados aos sintomas maníacos subsindrômicos. Este estudo demonstrou que a presença de um ou mais sintomas maníacos subsindrômicos parece ser a apresentação modal de episódios depressivos maiores bipolares e um marcador de gravidade. Em particular, os pacientes com sintomas de irritabilidade evidente e/ou agitação psicomotora devem ser monitorados de perto para evitar

desfechos clínicos graves, como episódios afetivos mais longos, exacerbação de sintomas maníacos, mania síndrômica e maior risco de suicídio.

Ainda em 2012, um estudo observacional prospectivo (Pae CU et al., 2012) avaliou os sintomas maníacos específicos que estão mais presentes na depressão mista, especialmente porque se correlacionam com a resposta ao tratamento. Foram analisados 72 pacientes tratados em um ensaio clínico randomizado (ziprasidona versus placebo) e avaliada a fenomenologia do tipo de sintoma maníaco no início do estudo e sua influência como preditor de resposta ao tratamento. A apresentação mais comum foi uma tríade clínica de fuga de ideias (60%), distraibilidade (58%) e humor irritável (55%). O humor irritável foi o principal preditor da resposta ao tratamento com neurolépticos. As distinções diagnósticas baseadas no DSM entre TDM e TB (tipo II) não predizem a resposta ao tratamento.

Assim, a partir de todos esses estudos publicados antes de 2013, chegou-se ao consenso de que o episódio misto definido na quarta revisão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) era demasiadamente rígido e não tinha adequada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de depressão mista. Assim, tais estudos mostraram que a maioria dos episódios depressivos maiores têm sintomas maníacos subsindrômicos superpostos e que essa condição ocorre tanto no TDM quanto no TB, além disso, pacientes com depressão mista parecem ter curso clínico e desfechos de tratamento diferentes, em comparação com episódios depressivos maiores sem sintomas maníacos concomitantes (depressão pura), uma resposta antidepressiva pobre e uma resposta mais favorável a antipsicóticos e anticonvulsivantes (Benazzi et al., 2001; Benazzi et al., 2002; Judd et al., 2002; Akiskal HS et al., 2004; Koukopoulos et al., 2004; Bertschy G et al., 2007; Koukopoulos et al., 2007; Benazzi et al., 2008; Dilsaver SC 2008 et al., Swann A.C. et al., 2009; Goldberg et al., 2009; Dodd S et al., 2010; Angst J et al., 2011; Judd LL et al., 2012; Pae Cu et al., 2012). Como resultado de todo esse corpo de evidências foi então proposta uma modificação na definição dos estados mistos no DSM-5.

2.3 O ESTADO MISTO NAS CLASSIFICAÇÕES ATUAIS

2.3.1 ESTADOS MISTOS NO DSM-5

No DSM-5, o antigo “episódio misto” do DSM-IV-TR foi abolido e a descrição dos estados mistos foi inserida nos especificadores clínicos, tanto do TB quanto do TDM. Dessa maneira, o TDM apresentaria o episódio depressivo maior com seus respectivos especificadores; o TB I apresentaria os episódios maníaco, hipomaníaco e depressivo maior com seus respectivos especificadores; e o TB II apresentaria os episódios hipomaníaco e depressivo maior com seus respectivos especificadores (Tabela 9).

Tabela 9. Especificadores clínicos do DSM-5.	
TB tipo I	<p>Episódio maníaco: Com características ansiosas Com características mistas Com características psicóticas (congruentes ou incongruentes com o humor) Com características catatônicas</p> <p>Episódio hipomaníaco: Com características ansiosas Com características mistas</p> <p>Episódio depressivo: Com características ansiosas Com características mistas Com características melancólicas Com características atípicas Com características psicóticas (congruentes ou incongruentes com o humor) Com características catatônicas</p>
TB tipo II	<p>Episódio hipomaníaco: Com características ansiosas Com características mistas</p> <p>Episódio depressivo: Com características ansiosas Com características mistas Com características melancólicas Com características atípicas Com características psicóticas (congruentes ou incongruentes com o humor) Com características catatônicas</p>
TDM	<p>Episódio depressivo: Com características ansiosas Com características mistas Com características melancólicas Com características atípicas Com características psicóticas (congruentes ou incongruentes com o humor) Com características catatônicas</p>

--	--

Fonte: American Psychiatric Association; 2013.

O especificador “com características mistas” definido pelo DSM-5 se caracteriza pela presença de pelo menos 3 sintomas do polo oposto ao episódio de humor predominante (Tabela 10), excluindo do especificador os *DIP symptoms*: distraibilidade (D), irritabilidade (I) e agitação psicomotora (P), com a justificativa de que tais sintomas eram comuns tanto ao episódio (hipo)maníaco quanto ao depressivo (American Psychiatric Association, 2013).

Tabela 10. Especificador “com características mistas” do DSM-5.	
(HIPO)MANIA MISTA	DEPRESSÃO MISTA
Episódio (hipo)maníaco com 3 ou mais dos seguintes sintomas:	Episódio depressivo com 3 ou mais dos seguintes sintomas:
(1) Humor disfórico ou depressivo acentuado; (2) Interesse ou prazer diminuído; (3) Retardo psicomotor; (4) Fadiga ou perda de energia; (5) Sentimento de inutilidade ou de culpa excessiva ou inapropriada; (6) Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.	(1) Humor expansivo ou elevado; (2) Autoestima aumentada ou grandiosidade; (3) Mais falante que o habitual ou pressão por falar; (4) Fuga de ideias ou sensação subjetiva que os pensamentos estão acelerados; (5) Aumento de energia ou de atividade dirigida a objetivos (socialmente, no trabalho ou na escola); (6) Envolvimento aumentado ou excessivo em atividades de alto potencial de consequências ruins (por ex., compras desenfreadas, indiscrições sexuais, investimentos em negócios insensatos); (7) Redução da necessidade de sono (sentir-se repousado, apesar de dormir menos que o habitual).

Fonte: American Psychiatric Association; 2013.

Assim, diferentemente de todas as edições anteriores do DSM, no DSM-5 o especificador “com características mistas” pode ser aplicado a qualquer transtorno de humor, ou seja, ao TB I (episódios maníacos, hipomaníacos ou depressivos), ao TB II (episódios hipomaníacos ou depressivos) e ao TDM (episódios depressivos)(American Psychiatric Association, 2013).

Um dos grandes problemas do DSM-5 foi a exclusão dos sintomas DIP (distraibilidade, irritabilidade e agitação psicomotora) e da ansiedade como sintomas dos quadros mistos. Ambos, no entanto, não são apenas potencialmente úteis na avaliação e identificação de estados mistos, mas parecem ser os sintomas centrais e estar mais intimamente relacionados à sua fisiopatologia do que os sintomas convencionais de humor (Swann AC, 2017). A descrição de que os sintomas ansiosos estão associados aos episódios depressivos (Katz MM et al. 1993) e também aos episódios maníacos mistos (Swann AC et al., 1986) já foi identificada em estudos anteriores. Entretanto, a associação da ansiedade com estados mistos é proeminente em todos os tipos de episódio; a ansiedade se correlaciona com a gravidade da depressão em episódios maníacos, com a gravidade da mania em episódios depressivos e com pontuações de índice de estado misto em todos os episódios (Swann AC et al., 2009).

Estudos anteriores à publicação do DSM-5 já haviam demonstrado que a exclusão dos *DIP symptoms* não é corroborada por evidências científicas (Swann AC et al., 2009; Judd LL et al., 2012; Pae CU et al., 2012).

2.3.2 ESTADOS MISTOS NA CID-11

A Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou em 2018 a 11ª edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-11)(World Health Organization; 2018). A versão final foi oficialmente apresentada em 2019 na Assembleia Mundial da Saúde, e a previsão é que entre em vigor a partir de 2022. No campo dos estados mistos, os critérios diagnósticos se mostraram inalterados em relação à edição anterior, com a concepção de episódio misto ocorrendo apenas dentro do TB tipo I (Tabela 11).

Tabela 11. Transtornos de humor na CID-11.

<p>Transtornos bipolares e doenças relacionadas</p>	<p>6A60.0 - Transtorno Bipolar Tipo I, episódio atual maníaco, sem sintomas psicóticos 6A60.1 - Transtorno Bipolar Tipo I, episódio atual maníaco, com sintomas psicóticos 6A60.2 - Transtorno Bipolar Tipo I, episódio atual hipomaníaco 6A60.3 - Transtorno Bipolar Tipo I, episódio atual depressivo leve 6A60.4 - Transtorno Bipolar Tipo I, episódio atual depressivo moderado, sem sintomas psicóticos 6A60.5 - Transtorno Bipolar Tipo I, episódio atual depressivo moderado, com sintomas psicóticos 6A60.6 - Transtorno Bipolar Tipo I, episódio atual depressivo grave, sem sintomas psicóticos 6A60.7 - Transtorno Bipolar Tipo I, episódio atual depressivo grave, com sintomas psicóticos 6A60.8 - Transtorno Bipolar Tipo I, episódio atual depressivo, gravidade não especificada 6A60.9 - Transtorno Bipolar Tipo I, episódio atual misto sem sintomas psicóticos 6A60.A - Transtorno Bipolar Tipo I, episódio atual misto com sintomas psicóticos 6A60.B - Transtorno Bipolar Tipo I, atualmente em remissão parcial, episódio mais recente maníaco ou hipomaníaco 6A60.C - Transtorno Bipolar Tipo I, atualmente em remissão parcial, episódio mais recente depressivo 6A60.D - Transtorno Bipolar Tipo I, atualmente em remissão parcial, episódio mais recente misto 6A60.E - Transtorno Bipolar Tipo I, atualmente em remissão parcial, episódio mais recente não especificado 6A60.F - Transtorno Bipolar Tipo I, atualmente em remissão completa 6A60.Y - Outro Transtorno Bipolar Tipo I 6A60.Z - Transtorno Bipolar Tipo I não especificado</p>
--	---

	<p>6A61.0 - Transtorno Bipolar Tipo II, episódio atual hipomaníaco 6A61.1 - Transtorno Bipolar Tipo II, episódio atual depressivo leve 6A61.2 - Transtorno Bipolar Tipo II, episódio atual depressivo moderado, sem sintomas psicóticos 6A61.3 - Transtorno Bipolar Tipo II, episódio atual depressivo moderado, com sintomas psicóticos 6A61.4 - Transtorno Bipolar Tipo II, episódio atual depressivo grave, sem sintomas psicóticos 6A61.5 - Transtorno Bipolar Tipo II, episódio atual depressivo grave, com sintomas psicóticos 6A61.6 - Transtorno Bipolar Tipo II, episódio atual depressivo, gravidade não especificada 6A61.7 - Transtorno Bipolar Tipo II, atualmente em remissão parcial, episódio mais recente hipomaníaco 6A61.8 - Transtorno Bipolar Tipo II, atualmente em remissão parcial, episódio mais recente depressivo 6A61.9 - Transtorno Bipolar Tipo II, atualmente em remissão parcial, episódio mais recente não especificado 6A61.A - Transtorno Bipolar Tipo II, atualmente em remissão completa 6A61.Y - Outro Transtorno Bipolar Tipo II 6A61.Z - Transtorno Bipolar Tipo II não especificado</p> <p>6A62 - Transtorno ciclotímico 6A6Y - Outros transtornos bipolares e doenças relacionadas 6A6Z - Transtornos bipolares e doenças relacionadas não especificado</p>
<p>Transtornos depressivos e doenças relacionadas</p>	<p>6A70.0 - Transtorno depressivo, episódio único, leve 6A70.1 - Transtorno depressivo, episódio único, moderado, sem sintomas psicóticos 6A70.2 - Transtorno depressivo, episódio único, moderado, com sintomas psicóticos 6A70.3 - Transtorno depressivo, episódio único, grave, sem sintomas psicóticos 6A70.4 - Transtorno depressivo, episódio único, grave, com sintomas psicóticos 6A70.5 - Transtorno depressivo, episódio único, gravidade não especificada 6A70.6 - Transtorno depressivo, episódio único, atualmente em remissão parcial 6A70.7 - Transtorno depressivo, episódio único, atualmente em remissão completa</p> <p>6A71.0 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual leve 6A71.1 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual moderado, sem sintomas psicóticos 6A71.2 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual moderado, com sintomas psicóticos 6A71.3 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave, sem sintomas psicóticos 6A71.4 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave, com sintomas psicóticos 6A71.5 - Transtorno depressivo recorrente, gravidade do episódio atual não especificada 6A71.6 - Transtorno depressivo recorrente, atualmente em remissão parcial 6A71.7 - Transtorno depressivo recorrente, atualmente em remissão completa</p>

	6A72 - Transtorno distímico 6A73 - Transtorno misto de ansiedade e depressão 6A7Y - Outros transtornos depressivos 6A7Z - Transtornos depressivos não especificados 6A34 - Transtorno disfórico pré-menstrual
--	---

Fonte: World Health Organization; 2018.

De acordo com os critérios da CID-11 o TB tipo I, episódio atual misto (com ou sem sintomas psicóticos) é diagnosticado quando os requisitos de definição para TB tipo I são atendidos e o episódio atual é misto, isto é, um estado caracterizado por uma mistura ou alternância muito rápida entre sintomas maníacos e depressivos proeminentes na maioria dos dias durante um período de pelo menos uma semana. Além de ser uma definição pouco clara, só pode ser aplicada ao TB tipo I, o que vai de encontro a todas as pesquisas e evidências científicas coletadas nas últimas décadas sobre o tema.

2.4 ESTADOS MISTOS NA ERA PÓS-DSM 5

Após a publicação do DSM-5 em 2013 vários estudos se empenharam em analisar a sensibilidade, especificidade e validade interna do especificador “com características mistas” do DSM-5. Esta revisão no conceito de estados mistos no DSM-5 tinham como objetivo resolver as limitações de nossos sistemas categóricos atuais, mas acabou por reduzir ainda mais a sensibilidade diagnóstica e se mostrou ter pouca utilidade clínica, assim como o DSM-IV (Koukopoulos A et al., 2013; Maj M et al., 2015). Os maiores problemas nos critérios do DSM-5 compreendem: (1) a ênfase exagerada em tipos de episódios específicos; (2) exclusão de constructos como ansiedade, irritabilidade, distraibilidade e agitação psicomotora que têm papel central na psicopatologia dos estados mistos, mas foram arbitrariamente excluídos pela força-tarefa do manual pela razão paradoxal de que são sintomas que ocorrem nos dois polos (depressão e mania); (3) a separação entre depressão e transtorno bipolar que contribui para dificultar o reconhecimento dos estados mistos.

Em 2014, Koukopoulos A et al. realizaram uma revisão sistemática dos artigos usados pelo DSM-5 como artigos de referência para a conceitualização dos critérios de depressão mista. Encontraram que a definição mais consistente de depressão mista abrangeria condições de intenso sofrimento psíquico, constituídas de humor deprimido, tensão interna, inquietação e agitação psicomotora sem objetivo. Também identificaram que apesar disso, o DSM-5 definiu um critério arbitrário com sintomas maníacos/hipomaníacos que são os menos comuns dentre os sintomas que realmente surgem em estados depressivos mistos. A proposta do DSM-5 é baseada, quase inteiramente, em um desejo especulativo de separar mania e depressão e, com isso, evitar a "sobreposição" destes sintomas. Concluem que o DSM-5 tem base científica fraca e não identifica a maior parte dos estados depressivos mistos. Isso pode ser prejudicial devido ao tratamento diferente exigido por essas condições.

Em 2015, um estudo (McIntyre RS et al., 2015) fez uma análise *post hoc* com os participantes que estavam inscritos no *International Mood Disorders Collaborative Project*, uma pesquisa colaborativa entre as universidades de Toronto e Cleveland. Os critérios para depressão com características mistas foram definidos como uma pontuação ≥ 1 ponto em 3 ou mais itens da Escala de Young de Avaliação de Mania (YMRS) em um indivíduo em episódio depressivo maior de acordo com os critérios do DSM-5 e os critérios para mania/hipomania com características mistas foram definidos como uma pontuação ≥ 1 ponto em 3 ou mais itens na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery Åsberg (MADRS) ou na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D-17) durante um episódio de mania ou hipomania, de acordo com os critérios do DSM-5. Foram incluídos nessa análise dados de portadores de TDM (n = 506), de TB tipo I (n = 216) e de TB tipo II (n = 130). O estudo encontrou que 26%, 34 % e 33% dos indivíduos preencheram os critérios para o especificador "com características" durante um episódio depressivo maior do TDM, TB tipo I e TB tipo II, respectivamente. O especificador com características mistas durante um episódio de hipomania ou mania foi identificado em 20% e 5% dos participantes com TB tipo I e TB tipo II, respectivamente. Indivíduos com episódio depressivo maior com características mistas como parte de TB ou TDM

exibiram um fenótipo depressivo mais grave e relataram uma taxa mais alta de transtorno por uso de álcool/substância no contexto do TB, mas não do TDM. Os indivíduos com especificador “com características mistas” eram mais propensos a ter doença cardíaca coexistente, sugestiva de um padrão distinto de comorbidade e neurobiologia.

Ainda em 2015, um outro estudo transversal multicêntrico (BRIDGE-II-MIX Study) (Perugi G et al., 2015) avaliou 2.811 pacientes adultos em um episódio depressivo maior em busca de sintomas mistos de acordo com os critérios do DSM-5 e com os critérios de diagnóstico baseados em pesquisa (RBDC)(Tabela 12)(Angst J et al., 2011). O estudo encontrou que apenas 212 pacientes (7,5%) preencheram os critérios do DSM-5 para um episódio depressivo maior com características mistas e 818 pacientes (29,1%) preencheram os critérios diagnósticos para um estado depressivo misto RBDC. Os sintomas maníacos/hipomaníacos mais frequentes foram humor irritável (32,6%), labilidade emocional (29,8%), distraibilidade (24,4%), agitação psicomotora (16,1%), impulsividade (14,5%), agressividade (14,2%), pensamentos acelerados (11,8%) e pressão de fala (11,4%). Euforia (4,6%), grandiosidade (3,7%) e hipersexualidade (2,6%) foram os sintomas mistos mais raros de ocorrerem dentro de um episódio depressivo. Na análise de regressão logística multivariada, o estado misto avaliado pelos critérios do RBDC foi associado a um maior número de variáveis, incluindo diagnóstico de transtorno bipolar, história familiar de mania, tentativas de suicídio ao longo da vida, duração do episódio atual > 1 mês, características atípicas, início precoce, história de (hipo)mania induzida por antidepressivos e comorbidade ao longo da vida com ansiedade, transtornos por uso de álcool e substâncias, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e transtorno de personalidade borderline. Assim, o estudo concluiu que o estado misto depressivo definido pelo DSM-5 é bastante restritivo e pouco frequente na prática. Os critérios do RBDC identificaram 4 vezes mais pacientes com episódio depressivo maior como tendo características mistas e produziram associações estatisticamente mais robustas com várias características do transtorno bipolar do que os critérios do DSM-5.

Em 2016, um estudo (Malhi GS et al., 2016) examinou o papel dos “sintomas DIP” excluídos do DSM-5 (Distraibilidade, Irritabilidade e Agitação Psicomotora) na caracterização de estados depressivos mistos. Foram recrutados 50 pacientes internados em uma unidade especializada em transtornos do humor que foram submetidos a uma avaliação clínica longitudinal detalhada (3 a 6 semanas) e foram avaliados em uma série de medidas padronizadas para caracterizar sua doença de acordo com o subtipo de depressão, duração da doença e características clínicas, incluindo especificamente sintomas depressivos e maníacos e o contexto em que ocorrem. Os autores encontraram 49 pacientes que preencheram os critérios para episódio depressivo maior e, destes, 34 apresentaram pelo menos um “sintoma DIP”. Pacientes que apresentaram distraibilidade eram mais propensos a serem diagnosticados com TB do que TDM; pacientes que apresentaram humor irritável foram mais propensos a ter depressão com sintomas de ansiedade associados, e pacientes que relataram agitação psicomotora experimentaram um número significativamente maior de períodos de sintomas (hipo)maníacos ao longo da vida em comparação com aqueles que não apresentavam agitação. Os autores concluem que todos os 3 sintomas que foram excluídos do DSM-5 são, na verdade, características cardiais dos estados mistos, uma vez que "mergulham dentro da depressão" para criar um estado misto.

Tabela 12. Critérios de depressão mista do *Research-Based Diagnostic Criteria (RBDC)*.

Episódio depressivo maior E 3 ou + dos seguintes por 1 semana:

- (1) Distraibilidade
- (2) Euforia
- (3) Labilidade emocional
- (4) Grandiosidade
- (5) Hiperatividade
- (6) Hipersexualidade
- (7) Aumento de impulsividade
- (8) Aumento de energia
- (9) Humor irritável
- (10) Pressão por falar
- (11) Agitação psicomotora
- (12) Pensamentos acelerados
- (13) Comportamento de risco
- (14) Agressividade verbal ou física

Fonte: Angst J et al., 2011.

Ainda em 2016, foi publicado um estudo observacional (Targum SD et al., 2016) que identificou os sintomas maníacos predominantes presentes no início do estudo em um ensaio clínico multirregional controlado por placebo envolvendo 211 pacientes com TDM com características mistas. Pacientes em um episódio depressivo maior com 2 ou 3 sintomas maníacos definidos pelos critérios do DSM-5 foram elegíveis para o estudo. O estudo encontrou que a pressão de fala e a fuga de ideias (pensamentos acelerados) ocorreram em aproximadamente 65% dos pacientes e uma diminuição da necessidade de sono em 40% dos pacientes. Aproximadamente 60% dos pacientes também apresentaram irritabilidade e distraibilidade, embora esses sintomas não sejam contados como parte do diagnóstico de depressão mista de acordo com o DSM-5. Assim, cinco sintomas clínicos caracterizaram a apresentação maníaca na maioria dos pacientes com diagnóstico de TDM com características mistas neste primeiro estudo controlado com placebo que examinou o uso de um antipsicótico de segunda geração (lurasidona) nesta população. Esses achados apoiam a designação de TDM com especificador “com características mistas”, discorda do DSM-5 quanto à exclusão dos sintomas de irritabilidade e distraibilidade, e sugerem que essa subpopulação de pacientes deprimidos possa se beneficiar de tratamento alternativos aos antidepressivos.

No mesmo ano, em um estudo naturalístico (Miller S et al., 2016), 907 pacientes ambulatoriais adultos com TB que participam da *Stanley Foundation Bipolar Network* foram acompanhados longitudinalmente em 14.310 visitas de 1995 a 2002. O instrumento *Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician-Rated Version* (IDS-C)(Tabela 13)(Rush AJ et al., 1986) e a escala Young Mania Rating Scale (YMRS) foram administrados em cada visita. A depressão mista, definida como uma pontuação IDS-C ≥ 15 e YMRS > 2 e < 12 na mesma visita, foi observada em 14,9% do total de visitas e 43,5% das visitas com depressão em 64,4% de todos os pacientes. As mulheres eram significativamente mais propensas do que os homens a experimentar sintomas hipomaníacos superpostos à depressão (40,7% em comparação com 34,4%). As definições

baseadas no DSM-5 de depressão mista produziram taxas de prevalência de depressão mista bem baixas (6,3% e 10,8% das visitas, respectivamente).

Tabela 13. Sintomas do *Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician-Rated Version (IDS-C)*.

- (1) Insônia inicial
- (2) Insônia intermediária
- (3) Insônia terminal
- (4) Hipersonia
- (5) Humor triste
- (6) Humor irritável
- (7) Humor ansioso
- (8) Reatividade de humor
- (9) Variação de humor
- (10) Qualidade de humor
- (11) Apetite diminuído
- (12) Aumento do apetite
- (13) Peso diminuído
- (14) Peso aumentado
- (15) Dificuldade de concentração
- (16) Distúrbio na autoimagem
- (17) Distúrbio na perspectiva futura
- (18) Ideação suicida
- (19) Problemas interpessoais
- (20) Baixa energia/fatigabilidade
- (21) Anedonia
- (22) Baixo interesse sexual
- (23) Lentificação psicomotora
- (24) Agitação psicomotora
- (25) Queixas somáticas
- (26) Excitação simpática
- (27) Sintomas de pânico/fóbicos
- (28) Sintomas gastrointestinais

Fonte: Rush AJ et al., 1986.

Em 2017, um estudo retrospectivo (McIntyre RS et al., 2017) analisou indivíduos diagnosticados com TDM com características mistas quanto às características clínicas e tratamentos recebidos. Em comparação com o grupo somente com TDM, o grupo com depressão mista teve mais tendência suicida (2% vs. 0,5%), transtornos de ansiedade (46% vs. 34%) e transtornos por uso de substâncias (15% vs. 6%, todos ps <0,001). Em relação aos tratamentos recebidos, mais indivíduos com depressão mista foram tratados com antidepressivos (83% vs. 71%), estabilizadores de humor (50% vs. 2%), antipsicóticos atípicos (39% vs. 5%) e polifarmácia com múltiplas classes de medicamentos (72% vs. 22%, todos ps <0,001). Indivíduos com depressão mista

tiveram maiores taxas de hospitalizações (24% vs. 10%). Esse estudo observacional demonstrou o quanto episódios depressivos com características mistas, mesmo não-bipolares, apresentam maior gravidade clínica e um maior uso de polifarmácia, inclusive de antidepressivos que nos estados mistos bipolares não são recomendados. Fica claro em estudos como esses o quanto a identificação de regimes de tratamento ideais para essa população representa uma grande necessidade ainda não estabelecida.

Ainda em 2017, foi publicado uma diretriz de reconhecimento e manejo da depressão mista baseada em revisão de estudos anteriores (Stahl SM et al., 2017). Os autores relataram que até 20% dos indivíduos com TDM acabará por atender aos critérios diagnósticos para TB I ou TB II em algum momento da vida e que, muitos desses se apresenta inicialmente em um episódio depressivo com sintomas maníacos superpostos antes de apresentarem i episódio de hipomania isolado. A depressão mista (uni e bipolar) foi associado a: história familiar de transtornos do espectro bipolar; suicídio; viradas (hipo)maníacas induzidas por antidepressivos; ciclagem rápida; início precoce; longa duração da doença; pior prognóstico; maior gravidade da depressão; resistência a antidepressivos; sexo feminino; ansiedade comorbida; transtorno de uso de substâncias comórbido e transtornos de controle de impulso comórbido.

Em 2018, um estudo clínico (Tondo L et al., 2018) avaliou 3.099 pacientes ambulatoriais, sendo 1921 com TDM e 1.178 com TB, e comparou as características clínicas dos pacientes em episódio depressivo maior com e sem características mistas. A prevalência total de depressão mista foi de 21,9%, sendo maior no TB II, seguido do TB I e depois do TDM. Os indivíduos depressão mista eram significativamente mais propensos do que os casos sem depressão mista a: (i) terem tido outros episódios mistos no passado; (ii) ter classificações mais altas de irritabilidade e agitação; (iii) ter mais abuso de substâncias; (iv) apresentarem viradas de humor para episódios mistos após o uso de antidepressivos; (v) ter mais tentativas de suicídio; (vi) mudar o diagnóstico de TDM para TB; (vii) ter pontuações mais altas de sintomas de mania quando deprimidos ou pontuações mais altas de depressão quando (hipo) maníacos;

(viii) serem solteiros ou separados, e com menos filhos; (ix) serem mais diagnosticados com TB do que com TDM; (x) estarem desempregados; (xi) apresentarem maior risco de TB, suicídio e divórcio entre parentes de primeiro grau; (xii) ser do sexo feminino; (xiii) idade de início mais precoce da doença. Os autores concluem que os indivíduos com depressão mista diferiram daqueles sem essas características mistas, incluindo um curso clínico menos favorável e episódios mistos repetidos. Sugerem que poderiam representar um subtipo clínico distinto e prevalente, com prognóstico e resposta terapêutica diferentes.

Em 2019, foi publicado um estudo (Shim IH et al., 2019) que enfatizou a fragilidade dos critérios diagnósticos do DSM-5 em identificar adequadamente os episódios depressivos maiores com características mistas. Este estudo descobriu uma prevalência de 5,8% de depressão com características mistas com base nos critérios do DSM-5, sendo 14,3% dos pacientes com TB e 2,2% daqueles com TDM. Quando os critérios de depressão mista do RBDC foram aplicados (Tabela 12), a prevalência geral de estados mistos aumentou para 31,7%, sendo 61,8% no TB e 19,0% no TDM. Os resultados do presente estudo se assemelham aos de um estudo anterior relatando que a prevalência de estados mistos em pessoas com depressão foi muito maior de acordo com os critérios baseados em pesquisas do que os baseados no DSM (Kondo S et al., 2016). Além disso, o estudo de Shim IH et al. (2019) demonstrou que a prevalência do especificador “com características ansiosas”, que também foi introduzido no DSM-5, foi maior do que o especificador “com características mistas”. Os resultados deste estudo descrevem que apenas 18% dos pacientes com depressão mista de acordo com o RBDC foram diagnosticados com características mistas com base no DSM-5 e outros 22% foram diagnosticados como tendo depressão com ansiedade e/ou como tendo um transtorno de personalidade borderline. Além disso, pacientes com TDM eram mais propensos do que aqueles com TB a serem classificados como tendo depressão com ansiedade, em vez de características mistas. Isso está associado à diferença na frequência de sintomas hipomaníacos entre os dois grupos. Os sintomas hipomaníacos (irritabilidade, instabilidade emocional, agitação psicomotora e impulsividade), que são comuns na depressão mista foram excluídos do DSM-5

em sua maioria por causa da sobreposição destes sintomas na mania e na depressão. Na tabela 14 a frequência de sintomas maníacos mais comuns na depressão mista do TDM e do TB de acordo com o RBDC. No entanto, os sintomas hipomaníacos não sobrepostos incluídos no DSM-5, como pressão por falar, hiperatividade e euforia, foram mais frequentes em pacientes com TB do que em pacientes com TDM. Por causa dessa diferença, é provável que aqueles com TDM tenham sido classificados como tendo depressão ansiosa, embora apresentem psicopatologia semelhante àquela demonstrada por aqueles com TB, que, por outro lado, foram diagnosticados com tendo depressão mista. O especificador “com características ansiosas” tem algumas semelhanças com o especificador “com características mistas”, uma vez que a ansiedade e a agitação psicomotora são os principais sintomas de ambas. Portanto, as avaliações clínicas de pacientes com ansiedade ou agitação psicomotora devem determinar se os pacientes apresentam características mistas ou ansiedade propriamente dita. Os resultados deste estudo mostram a semelhança com critérios rígidos como o do DSM-IV, sugerindo que embora promissora, a modificação da categorização de estado misto do DSM-IV para o DSM-5 continua não identificando adequadamente os portadores de estados mistos.

Tabela 14. Prevalência dos sintomas maníacos nos episódio depressivos maiores com características mistas de acordo com os critérios do RBDC.

	TDM (%)	TB (%)
Labilidade do humor*	90%	58%
Irritabilidade	81%	80%
Agitação psicomotora*	68%	41%
Impulsividade aumentada	67%	63%
Distraibilidade	39%	41%
Agressividade verbal ou física	38%	50%
Comportamentos de risco	33%	32%

Legenda: TDM – transtorno depressivo maior; TB – transtorno bipolar; * diferença estatisticamente significativa entre os dois diagnósticos.

Fonte: Shim IH et al., 2019.

Ainda em 2019, um estudo (Serra F et al., 2019) a prevalência geral de depressão mista no TB foi de 32%, com uma prevalência ligeiramente maior em pacientes com TB II (36,8%) em comparação com pacientes com TB I (30,3%). No entanto, neste estudo o diagnóstico ao longo da vida não foi um preditor significativo da presença de depressão mista, mesmo após o controle de outras

características clínicas e sociodemográficas. Os investigadores argumentaram que as diferentes taxas de prevalência encontradas entre os dois transtornos podem ser devido à heterogeneidade da definição de depressão mista entre os vários estudos e não ao diagnóstico em si. Também relataram que pacientes com depressão mista têm um prognóstico pior em comparação com pacientes com depressão não-mista, devido a resposta inadequada aos antidepressivos no primeiro grupo.

Em 2020, um estudo de revisão (Sampogna G et al., 2020) reforçaram que a depressão mista, pelos autores chamada de “depressão agitada”, é bastante comum em ambientes ambulatoriais primários, mas também em unidade ambulatoriais terciárias e unidades de internação, apoiando ainda mais a ideia de que a depressão agitada é uma apresentação clínica comum. Reforçam que na depressão agitada, a agitação psicomotora não é o sintoma mais prevalente para a caracterização diagnóstica desse subtipo de episódio afetivo, ao passo que a principal característica é a combinação de humor deprimido com outros sintomas hipomaníacos. Dois subtipos de depressão mista foram propostos pelos autores: a clássica depressão agitada, caracterizada por ansiedade e inquietação com agitação motora, e um segundo tipo, caracterizado principalmente por tensão psíquica interna (ansiedade psíquica: medo, preocupação e expectativa apreensiva), pensamentos congestionados ou acelerados, labilidade do humor, prolixidade ou pressão por falar, sem agitação psicomotora. Muitas características sociodemográficas e clínicas foram associadas à depressão mista como sexo feminino, mais episódios mistos ao longo da vida e mais tentativas de suicídio. Os autores concluem ressaltando que a síndrome depressiva mista não é uma condição transitória, um componente que denota passagem de mania para depressão ou vice-versa, mas pode persistir por várias semanas, meses ou anos. O quadro clínico é caracterizado por humor disfórico, labilidade emocional, agitação psíquica e/ou motora, pressão por falar, pensamentos aglomerados ou acelerados e insônia inicial ou intermediária. Tentativas de suicídio impulsivas

também são frequentes. As reclamações mais frequentemente relatadas por membros da família incluem irritabilidade dos pacientes, explosões verbais, agressão física e hipersexualidade.

Ainda em 2020, um outro estudo de revisão (Tondo L et al., 2020) se concentrou na avaliação dos risco de suicídio entre os pacientes com depressão mista. Vários estudos observaram aumento do risco de suicídio em pacientes deprimidos quando sintomas mistos estão presentes (Oquendo MA et al., 2000; Maj M et al., 2006; Rihmer A et al., 2008; Goldberg JF et al., 2009; Song JY et al., 2012; Maron M et al., 2012; Fawcett J et al., 2012; Swann AC et al., 2013; Isometsa E et al., 2014; Shim IH et al., 2015; Shim IH et al., 2017; Pallaskorpi S et al., 2017; Persons JE e tal., 2018; Tondo L et al., 2018; Brancati GE et al., 2019; Serra F et al., 2019). Um único estudo (Fiedorowicz JG, 2019) apresentou resultados contrários a todos os anteriores, encontrando que a presença de sintomas mistos em pacientes deprimidos com TB não esteve associada com aumento no risco de comportamento suicida. Esta revisão (Tondo L et al., 2020) apresenta um ensaio clínico (Baldessarini RJ et al., 2019) que avaliou o risco de suicídio em 3.284 indivíduos com TB e TDM. A taxa de atos suicidas (suicídio consumado e tentativas) foi de 20,6% entre os pacientes com TB e 5,26% com TDM, e era 1,70 vezes maior (29,5% vs 17,4%), no geral, entre indivíduos deprimidos com características mistas do que sem essas características. Nesse estudo, recursos mistos em episódios depressivos foram identificados por modelagem de regressão multivariável como um fator de risco independente associado a atos suicidas.

Ainda em 2020, um estudo de análise fatorial e de clusters de sintomas (Barroilhet SA et al., 2020) concluiu que além dos fatores relacionados ao humor na depressão e mania, as principais características adicionais do estado misto são a ativação psicomotora e, secundariamente, em alguns subtipos, a disforia. Essas características centrais são mais pronunciadas na mania mista do que na depressão mista, mas estão presentes em ambos os estados de humor. Essas características centrais dos estados mistos são independentes do tipo de transtorno de humor (isto é, são semelhantes no TDM e TB). A ansiedade e a

psicose refletem a gravidade do estado misto tanto na mania quanto na depressão. A inibição psicomotora, embora às vezes presente em alguns estados mistos (como a mania depressiva), está presente principalmente na depressão pura. Os autores descrevem 4 subtipos de episódios maníacos: eufórico, disfórico, depressivo e psicótico; e 2 subtipos de episódios depressivos: depressão mista (ativada/hiper-reativa) e depressão pura (retardada/inibida). Modelos conceituais como este reconhecem a multidimensionalidade dos transtornos do humor e a miríade de apresentações possíveis.

Em 2021 foi publicado um estudo (Palagini L et al., 2021) que avaliou 127 pacientes em um episódio depressivo maior do TB (tipo I ou II) quanto a vários aspectos clínicos e identificaram que 32,3% apresentaram ideação suicida clinicamente significativa e foram mais frequentemente afetados por TB tipo I em episódio depressivo maior com características mistas. Em comparação com indivíduos sem ideação suicida, eles tinham significativamente mais sintomas depressivos, maior componente emocional de desesperança e maior alteração nos ritmos circadianos do sono, das atividades e de vida social. A ideação suicida e os planos suicidas foram mais bem previstos pela disritmicidade do sono e da vida social. O componente emocional da desesperança foi relacionado à disritmicidade da vida social e mediou seu efeito nos planos suicidas. Assim, os autores concluem que as alterações cronobiológicas contribuem diretamente para a ideação e plano em portadores de depressão mista no TB tipo I, com papel fundamental da disritmicidade do sono, atividades e vida social. As alterações cronobiológicas também impactaram o componente emocional da desesperança, contribuindo indiretamente para as ideações e planos suicidas. Esses achados revelam uma relação íntima entre quebra dos ritmos cronobiológicos e os episódios depressivos mistos, bem como reforçam a necessidade do rastreamento sistemático dessas dimensões de disritmicidade quando se considera o risco de suicídio em indivíduos em depressão mista.

2.5 EPIDEMIOLOGIA, CURSO E DESFECHOS CLÍNICOS DO ESTADO MISTO

Pesquisas desde a década de 70 revelaram as características da depressão e mania com sintomas mistos superpostos e ficou claro que a depressão mista é comum e está associada a um curso de doença recorrente e complicado (Benazzi F et al., 2001; Akiskal HS et al., 2003; Zimmermann P et al., 2009). Ao longo das últimas décadas, uma sucessão de estudos investigou as características de pacientes com episódios depressivos relacionados à quantidade de sintomas de mania concomitantes. Um número crescente de sintomas maníacos durante episódios depressivos foi associado a início precoce, episódios frequentes, maior taxa de comorbidades, história de tentativa de suicídio e história familiar de transtorno bipolar (Benazzi F et al., 2007a; Azorin JM et al., 2009; Tavormina G et al., 2013; Perugi G et al., 2014; Shim IH et al., 2015; Seo HJ et al., 2016; Tavormina G et al., 2019). Os sintomas depressivos durante a mania conferiram propriedades semelhantes (Agosti V et al., 2008).

Em termos de possíveis critérios de estado misto, observou-se que dois sintomas do polo oposto pareciam muito sensíveis, enquanto três sintomas pareciam muito restritivos (Benazzi F et al., 2001). Alguns estudos (Benazzi F et al., 2001; Akiskal HS et al., 2005) avaliaram indivíduos que só experimentaram sintomas hipomaníacos/maníacos quando estavam deprimidos e perceberam que esses pacientes eram parecidos com pessoas com TB, que apresentavam pelo menos um episódio de mania ou hipomania independente ao longo da vida, em termos de início precoce, episódios frequentes e história familiar positiva de transtorno bipolar. Embora os fenômenos de hipomania intradepressiva e “ativação” dentro da depressão tenham se mostrado mais comum na depressão bipolar, ambos seguiram uma distribuição uniforme entre o TB e o TDM (Biondi M et al., 2005; Benazzi F et al., 2006). Além disso, observou-se que a maioria os pacientes cujos episódios hipomaníacos ocorreram apenas durante a depressão, posteriormente desenvolveram episódios hipomaníacos ou maníacos independentes (Fiedorowicz JG et al., 2012).

As definições originais de estados mistos foram desenvolvidas antes que o TB e o TDM fossem distinguidos. Os episódios maníacos e depressivos podem ser mistos. Da mesma forma, pode ser discutível se a depressão mista sem hipomania ou mania independente faz parte do TDM ou do TB. Existem duas possibilidades: (1) a ocorrência de mania ou hipomania ao longo da vida significam um diagnóstico de TB. Nesse caso, a hipomania ocorrendo apenas durante um episódio depressivo também teria que ser considerada como TB (Benazzi F et al., 2001; Akiskal HS et al., 2005), especialmente dada a alta prevalência de história familiar positiva de TB, um curso recorrente semelhante ao TB e uma alta incidência de “conversão diagnóstica” para TB nas avaliações prospectivas (Fiedorowicz JG et al., 2012); (2) alternativamente, esses indivíduos podem ser considerados como tendo apenas TDM, uma vez que não tiveram episódios hipomaniacos ou maníacos autônomos ao longo da vida. Nesse caso, pode-se argumentar fortemente que TB e TDM fariam parte de uma mesma entidade nosológica, com curso (recorrência, características mistas, idade de início precoce) determinado por uma característica dimensional (Swann AC et al., 2013).

Um estudo observacional prospectivo (Sani G et al., 2011) identificou variáveis preditoras de suicídio consumado em uma ampla amostra de pacientes psiquiátricos internados com diferentes diagnósticos de acordo com o DSM-IV. Foram acompanhados 4.441 pacientes psiquiátricos graves internados, por um período de 35 anos em hospital. O estudo mostrou que 96 pacientes da amostra cometeram suicídio no período de observação. Não houve diferenças de sexo na conclusão do suicídio e nenhuma diferença entre os principais transtornos psiquiátricos, mas as pessoas com transtornos bipolares eram mais propensas a cometer suicídio do que as pessoas com TDM (depressão unipolar). O tratamento de longo prazo com antidepressivos, história de tentativas de suicídio prévia, pensamento suicida atual e estado civil solteiro previram positivamente o suicídio completo. O suicídio tendeu a ocorrer após um período médio de cerca de 14 anos de duração da doença. Os sintomas dos pacientes durante o período anterior ao suicídio foram avaliados por meio de entrevistas com médicos ou familiares dos pacientes. Os sintomas mais comuns foram, em ordem

decrecente, tensão interna, pensamentos acelerados/congestionados, comportamento agressivo, culpa, agitação psicomotora, persecutoriedade e alucinações. Os autores concluíram que, independente do diagnóstico, os pacientes que cometeram suicídio pareciam apresentar sintomatologia depressiva mista de fundo. Também sugeriram que o tratamento com estabilizadores de humor a longo prazo poderia reduzir as taxas de suicídio consumado.

Alguns anos depois foi publicado um estudo (Popovic D et al., 2015), derivado do *Bipolar Disorders: Improving Diagnosis, Guidance, and Education* (BRIDGE-II-Mix) que teve como objetivo estimar a frequência de estados mistos em pacientes com um episódio depressivo maior de acordo com diferentes definições e comparar sua validade clínica, olhando para características específicas, como suicídio. Um total de 2.811 indivíduos foram incluídos neste estudo transversal multicêntrico. Sintomas psiquiátricos e variáveis sociodemográficas e clínicas foram coletados. A análise comparou as características dos pacientes com episódio depressivo maior com e sem história de tentativas de suicídio. Os autores encontraram que a história de tentativas de suicídio foi registrada em 628 pacientes (22%). No grupo “com tentativa de suicídio”, 72% eram mulheres, havia história de (hipo)mania em parentes de primeiro grau em 20%, haviam características psicóticas em 15% e características atípicas em 9% dos integrantes desse grupo. As respostas anteriores ao tratamento com antidepressivos dos pacientes do grupo “com tentativa de suicídio” resultaram em mais viradas (hipo)maníacas, maior resistência ao tratamento, maior instabilidade do humor e maior irritabilidade em relação ao grupo “sem tentativas de suicídio”. A análise multivariada evidenciou que comportamento de risco, agitação psicomotora, impulsividade, comorbidade com transtornos de personalidade limítrofe e uso de substâncias foram as variáveis mais frequentemente associadas a tentativas anteriores de suicídio. No grupo “com tentativa de suicídio”, 75 pacientes (11%) preencheram os critérios do DSM-5 para episódio depressivo maior com características mistas, ao passo que 250 pacientes (40%) preencheram os critérios diagnósticos baseados em pesquisa para um episódio depressivo misto.

Os especificadores mistos de transtornos de humor (TB e TDM) são provavelmente um subgrupo diferente em termos de resposta clínica ao tratamento, parâmetros sociodemográficos, curso (frequência de recorrências, polaridade predominante, etc.) e história familiar (Vázquez GH et al., 2018). Uma revisão recente (Verdolini N et al., 2015) mostrou que a prevalência de características mistas variou de 4% (McIntyre R et al., 2013) a 59% (Hergueta T et al., 2013) no TB e de 0% (McIntyre R et al., 2013) a 34% (Hergueta T et al., 2013) no TDM. Essas variações extremamente amplas se devem, provavelmente, à baixa sensibilidade do especificador “com características mistas” adotado pelo DSM-5 (5%) (Takeshima M et al., 2015).

As abordagens transdiagnósticas visam identificar os fatores que ocorrem independentemente dos constructos diagnósticos que podem desempenhar um papel no início e/ou manutenção de diferentes transtornos. De acordo com as abordagens transdiagnósticas, os fatores de risco para um transtorno específico também podem conferir risco para outros transtornos, especialmente aqueles que compartilham sintomas. Em vez de examinar os fatores de risco para cada transtorno específico, esse paradigma sugere que uma abordagem melhor para entender a fisiopatologia seria focar os fatores transdiagnósticos que podem contribuir para o desenvolvimento de muitas formas de psicopatologia (Insel T et al., 2010; Fernandez KC et al., 2016). Características mistas no contexto de diferentes transtornos de humor vão na mesma direção dessa abordagem. Outro aspecto que vem sendo estudado recentemente e que vai ao encontro dessas abordagens transdiagnósticas é a alteração dos ritmos biológicos nos transtornos de humor (Çaliyurt O et al., 2017). Mudanças nos ritmos cronobiológicos foram descritas tanto no TDM quanto no TB (Talih F et al., 2018). Apesar disso, as mudanças nos ritmos biológicos na depressão com características mistas de TDM ou TB ainda não foram adequadamente investigadas (Quante M et al., 2015; Tazawa Y et al., 2019).

2.6 FISIOPATOLOGIA DOS ESTADOS MISTOS

2.6.1 MODELOS ANIMAIS

Sintomas mistos foram avaliados classicamente em camundongos com a remoção cirúrgica de bulbos olfativos bilaterais, uma área com extensas conexões com estruturas límbicas e pré-frontais (Kelly JP et al., 1997). A bulbectomia olfatória resulta em uma cascata de adaptações modulatórias a jusante, consideradas associadas a mudanças comportamentais assemelhando-se a estados mistos, com sintomas depressivos (cópula reduzida e locomoção mais baixa) e sintomas de ativação (maior exploração do meio, hiperatividade em uma tarefa de natação forçada, agressividade, comportamento predatório e hiperatividade noturna) concomitantes (Lumia AR et al., 1992; Mucignat-Caretta C et al., 2004). Esses comportamentos associados a bulbectomia olfatória foram relacionados a níveis aumentados de serotonina (5H-T) no córtex frontal, corpo estriado e hipocampo; níveis diminuídos de seu metabólito, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) no núcleo do Accumbens (Lumia AR et al., 1992); e níveis aumentados da proteína quinase A na amígdala (Mucignat-Caretta C et al., 2004). Esses achados sugerem que os comportamentos resultantes da bulbectomia olfatória estão associados à transmissão neural alterada em áreas relacionadas à regulação do humor (Mucignat-Caretta C et al., 2004). Pesquisas mais recentes (Heath A et al., 2018) relataram que alguns aspectos das alterações comportamentais induzidas pela bulbectomia olfatória, como hiperatividade em uma tarefa de natação forçada, foram atenuadas por estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr), possivelmente através do equilíbrio da regulação negativa do ácido alfa-aminobutírico e da regulação positiva da 3-metil-histidina.

Sintomas mistos também foram associados à regulação genética anormal dos ritmos circadianos, como os genes CLOCK e seus alvos a jusante: genes reguladores de fase (Per1, Per2 e Per3) e genes do criptocromo (Cry1 e Cry2). Camundongos com *knockdown* seletivo de CLOCK na área tegmentar ventral (ATV) mostraram sintomas parecidos com maníacos, aumento da atividade locomotora, alteração nos ritmos circadianos e desinibição, mas também

sintomas de depressão, menor mobilidade no teste de nado forçado e maior latência para escapar da tarefa de desamparo aprendida. Tal comportamento foi relacionado ao aumento da taxa de disparo de células dopaminérgicas e à regulação positiva dos canais colinérgicos e glutamatérgicos na ATV, sugerindo o envolvimento dos genes CLOCK na regulação da atividade dopaminérgica nesta área (Mukherjee S et al., 2010). Camundongos que sofreram *knockdown* do gene *Cry1* também apresentaram comportamento semelhante a estados mistos, que não foram responsivos ao tratamento com lítio (Schnell A et al., 2015). A alteração dos genes nos processos regulatórios a montante do CLOCK, nomeadamente SHARP1 e SHARP2, também mostraram sintomas semelhantes a estados mistos. Estas alterações também foram relacionadas com a interrupção da resposta do movimento rápido dos olhos e oscilações teta devido à privação de sono (Baier PC et al., 2014).

2.6.2 ESTUDOS EM HUMANOS

Estudos sobre os níveis de neurotransmissores monoaminérgicos não encontraram diferenças entre mania mista e não-mista e entre depressão mista e não-mista nos níveis de ácido homovalínico (AHV) e 5-HIAA no líquor. No entanto, a mania mista foi associada a níveis mais elevados de ácido vanilmandélico (AVM) em comparação com a depressão não mista, enquanto a depressão mista mostrou níveis mais baixos de AHV e 5-HIAA do que a mania mista (Tandon R et al., 1978). Por outro lado, outro estudo (Swann AC et al., 1994) relataram que a mania mista não diferia dos outros 3 grupos mencionados acima nos níveis de AHV e 5-HIAA no líquor, mas a mania mista estava associada a metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) no líquor mais alto do que a depressão mista e com maior excreção urinária de norepinefrina (NE) do que a mania pura. O último achado foi replicado em outro estudo no qual a mania mista foi associada a níveis 50% a 100% maiores de excreção urinária de NE em comparação com a mania pura (Swann AC et al., 1991). Esse mesmo estudo mostrou que as avaliações de ansiedade, hostilidade e agitação foram positivamente correlacionadas com os níveis de NE, embora a relação entre agitação e níveis de NE fosse menos específica do que no caso de ansiedade e

hostilidade (Swann AC et al., 1991). A relação entre a transmissão de NE e a agitação foi demonstrada por um estudo que encontrou uma correlação positiva entre agitação e MHPG no líquido na depressão, mas não na mania, possivelmente refletindo uma maior variação na agitação entre os deprimidos em comparação com os pacientes maníacos, os últimos estando todos muito agitados continuamente (Redmond DE, 2011).

Muitos estudos se dedicaram a avaliar o funcionamento do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) nos estados mistos. Um estudo bastante antigo (Krishnan RR et al., 1983) já havia relatado uma elevada taxa de não supressão no teste com dexametasona em indivíduos com mania mista. Tal achado foi replicado por outros pesquisadores (Evans DL et al. 1983) que mostraram que o tratamento com lítio foi eficaz para restaurar a supressão normal no teste de dexametasona. Posteriormente, estudos (Swann AC et al., 1992) relataram taxas mais altas de não supressão no teste de dexametasona na mania mista do que na mania pura. Níveis mais elevados de supressão no teste com dexametasona na mania mista em comparação com a depressão (formas mista e não mista) também foram relatados por alguns estudos (Swann et al., 1994). Além disso, neste trabalho, a depressão mista foi caracterizada por taxas de não supressão da dexametasona iguais ou maiores do que na depressão não mista (Swann et al., 1994). A mania mista mostrou maiores níveis de cortisol no líquido do que a mania pura (Swann AC et al., 1992; Swann et al., 1994) e depressão pura (Swann AC et al., 1992), e os níveis de cortisol no sangue e no líquido se correlacionaram significativamente com o humor deprimido, enquanto a excreção de cortisol de 24 horas se correlacionou com a ansiedade (Swann AC et al., 1992). Um estudo mais recente (Lee HH et al., 2018) mostrou que alterações no eixo HPA no TB tipo II se correlaciona com mudanças na fluência verbal, resolução de problemas e desinibição em testes neuropsicológicos. De maneira geral, os estudos relatam que a função do eixo HPA está aumentada na mania mista em comparação com a mania pura, enquanto a relação na depressão (pura e mista) foi menos clara.

Os achados relativos à alteração da função da tireoide em estados mistos são amplamente inconsistentes. Pesquisadores (Chang KD et al., 1998) encontraram níveis maiores do hormônio estimulador da tireoide (TSH) e menores níveis séricos de T4 na mania mista versus mania pura. Esses resultados corroboram os achados encontrados em outra pesquisa no ano anterior em que foram encontrados maiores níveis de TSH na mania mista aguda em comparação com a mania pura (Zarate CA et al., 1997). Em contrapartida, outros estudos não encontraram nenhuma diferença significativa entre a mania mista e a mania pura (Kirkegaard C et al., 1978; Joffe RT et al., 1994; Cassidy F et al., 2002a).

Mais recentemente, muita atenção tem sido dedicada à relação entre as alterações nos ritmos cronobiológicos e a ocorrência de estados mistos. Um estudo relatou que pacientes em estado maníaco apresentaram redução do tempo total de sono noturno, maior atividade noturna, maior sono diurno e, em geral, mais variações entre a noite e o dia do que durante a eutímia. Este estudo, entretanto, não investigou diferenças entre aqueles em estado maníaco puro ou misto (Salvatore P et al., 2008). Recentemente, um estudo piloto (Scott J et al., 2017) usou uma análise de função discriminante e actigrafia para classificar os sujeitos com base no estado afetivo (mania, depressão e mania mista). Usando esse modelo, 42% dos maníacos foram classificados erroneamente como deprimidos, enquanto a porcentagem de erros de classificação entre maníacos mistos e maníacos ou depressivos não mistos foi baixa. Essa descoberta sugere que os padrões circadianos na mania mista são substancialmente diferentes daqueles da mania e depressão puras. No mesmo ano, um estudo (Krane-Gartiser K et al., 2017) descobriram que a mania mista exibia padrões de atividade semelhantes à da depressão como flutuações de atividade intraindividual que aumentaram ao longo do dia (da manhã para a noite) mostrando que a superposição dos sintomas aproximava os constructos. Em outro estudo recente (Moon JH et al., 2016), indivíduos com mania mista mostraram um atraso de fase de 7 horas na secreção do cortisol e alteração na expressão dos genes *Per1* em comparação com os controles. Este atraso de fase foi maior do que o observado em indivíduos com depressão e oposto ao observado em indivíduos com mania pura, que apresentaram avanço de fase de

7 horas na secreção de cortisol e expressão de Per1. Curiosamente, os maníacos experimentaram um atraso de fase, enquanto os pacientes mistos e deprimidos experimentaram um avanço de fase quando atingiram a eutímia. Esses achados são contrastantes com os de um outro estudo anterior (Sit D et al., 2007) que relataram a ocorrência de sintomas mistos em 75% das mulheres deprimidas com TB após a aplicação da terapia de luz matinal. Os pesquisadores sugeriram que o avanço da fase do ritmo circadiano endógeno, possivelmente induzido pela fototerapia, pode ter resultado no desenvolvimento de sintomas maníacos, em vez de estar relacionado à recuperação da depressão. A intensidade e a duração da terapia também podem desempenhar um papel no desenvolvimento de estados mistos e podem explicar a discrepância entre os achados mencionados acima.

Também têm sido publicadas muitas pesquisas sobre papel dos biomarcadores inflamatórios e o surgimento de estados mistos. Um estudo (Cassidy F et al., 2002b) investigou os níveis de albumina e contagem de leucócitos na mania pura versus mania mista. Encontraram níveis mais baixos de albumina e níveis maiores de neutrófilos e monócitos na mania mista versus mania pura. Os pesquisadores, portanto, levantaram a hipótese de que a mania mista está relacionada a um estado inflamatório maior do que a mania pura. Entretanto, tal achado não foi corroborado por um outro estudo (Luo Y et al., 2016) que não encontraram diferenças nos níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), IL-6 e IL-18, entre mania mista, mania pura e depressão, embora todos tivessem níveis mais elevados desses marcadores inflamatórios em relação aos controles. Em pacientes com mania mista, no entanto, os níveis de TNF-alfa e IL-18 se correlacionaram com a gravidade da mania.

Os estudos sobre as alterações estruturais e funcionais de neuroimagem nos estados mistos ainda é incipiente. Estudos (Fleck DE et al., 2011; Fleck DE et al., 2012) relataram alteração na rede córtex ventrolateral - córtex pré-frontal – regiões subcorticais em uma amostra de pacientes com mania pura e mista. Pacientes maníacos mistos também mostraram hiperativação nesta rede, especificamente no tálamo esquerdo, cérebro esquerdo e giro frontal inferior

direito, em comparação com pacientes deprimidos. Um outro estudo (Tolmunen T et al., 2004) usou tomografia computadorizada por emissão de fóton único para demonstrar maior disponibilidade do transportador de serotonina no cérebro de pacientes com TB tipo II e depressão mista em comparação com pacientes em depressão pura. Por fim, um estudo (Baxter LR et al., 2011) relatou que os indivíduos com mania mista apresentaram taxas mais baixas nos níveis de glicose cerebral do que aqueles com mania pura e taxas semelhantes a indivíduos com TDM e controles.

Assim, a mania mista e a depressão mista são caracterizadas por alterações envolvendo múltiplos sistemas biológicos, incluindo monoaminas, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, componentes inflamatórios e ritmos circadianos (Tabela 15). Os processos fisiopatológicos na mania mista e na depressão mista são mais graves do que nos processos correspondentes nas respectivas formas puras. As alterações biológicas sugerem que a hiperativação e a hiperexcitação são os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na mania mista e na depressão mista (Simonetti A et al., 2020).

Tabela 15. Alterações biológicas nos episódios de humor puros e mistos.				
	Mania pura	Mania mista	Depressão pura	Depressão mista
Noradrenalina	++	+++	-	+
Dopamina	++	+++	-	+
Cortisol	+	+++	++	+++
Ausência de supressão com dexametasona	+	+++	++	+++
TSH	+	+/-	+	N/A
T3/T4	+	+/-	+	N/A
Inflamação	+	++	+	N/A
Alteração dos ritmos circadianos	Atraso de fase	Atraso de fase	Avanço de fase	Atraso de fase

Legenda: (-) redução; (+) aumento leve; (++) aumento moderado; (+++) aumento intenso; N/A: não avaliado.

Fonte: Simonetti A et al., 2020.

2.7 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E ELETROCONVULSOTERAPIA NOS ESTADOS MISTOS

Como a definição do DSM-5 de características mistas foi publicada recentemente, as diretrizes de tratamento que fornecem recomendações para o tratamento de episódios mistos ainda são bastante limitadas (Fagiolini A et al., 2015). Alguns autores sugerem que os dados de ensaios clínicos usando episódios mistos definidos pelo DSM-IV-TR podem orientar o tratamento de episódios de humor com características mistas definidas pelo DSM-5, mas com muitas ressalvas, principalmente porque o estado misto do DSM-IV-TR era exclusivamente uma mania com características mistas (Fagiolini A et al., 2015). A definição de episódios mistos do DSM-IV era restritiva e, como tal, não pode ser aplicada à definição atual de estados mistos no DSM-5, lembrando também que a atual definição do DSM-5 ainda não compreende os “sintomas DIP” e que estudos recentes mostram que tais sintomas são provavelmente centrais nessa manifestação fenomenológica (Shim IH et al., 2015). Além disso, os estudos anteriores ao DSM-5 foram realizados exclusivamente em pacientes com TB tipo I, cujos resultados podem não ser generalizáveis a estados mistos do TB II e TDM (Rosenblat JD et al., 2017).

Um dos primeiros ensaios clínicos controlados que avaliou o tratamento no contexto dos estados mistos foi realizado por Swann AC et al. (1997). Com um desenho controlado e duplo-cego, de grupos paralelos, 179 pacientes hospitalizados por episódios maníacos agudos foram randomizados para receber divalproato de sódio, carbonato de lítio ou placebo. Os pacientes tiveram avaliações abrangentes de comportamento e sintomas antes e durante as 3 semanas de tratamento. O estudo encontrou que a presença de sintomas depressivos dentro da mania foi associado a uma resposta antimaníaca pobre ao lítio e a uma melhor resposta ao divalproato de sódio. Esses resultados não ocorreram devido a diferenças na gravidade geral da doença, abuso de substâncias, sexo, idade ou história clínica.

Mais recentemente, um estudo (Sani G et al., 2014) recrutou consecutivamente 219 pacientes ambulatoriais diagnosticados com um episódio de depressão mista usando os critérios propostos por Koukopoulos et al. (2007). Os sintomas de depressão mista mais frequentes foram: agitação psíquica ou tensão interna (97%), ausência de retardo psicomotor (82%), descrição dramática de sofrimento ou crises de choro (53%), pressão de discurso (49%) e pensamentos acelerados ou congestionados (48%). A depressão mista foi associada a antidepressivos em 50,7% dos pacientes, com frequência semelhante para antidepressivos tricíclicos (45%) versus inibidores seletivos da recaptação da serotonina (38,5%). Os preditores associados à depressão mista foram: diagnóstico de TB tipo II, maior índice de gravidade da depressão e menor idade no episódio índice. Antipsicóticos combinados não foram protetores contra o surgimento de depressão mista associada a antidepressivos.

O lítio é a droga mais eficaz para o tratamento de transtornos depressivos e bipolares recorrentes. Além disso, é considerado o tratamento de primeira linha para mania aguda ou episódios bipolares recorrentes (Yatham LN et al., 2018). Apesar disso, não é recomendado para o tratamento agudo e é considerado menos eficaz do que outros estabilizadores de humor no tratamento de longo prazo de pacientes com episódios mistos. A principal razão para tal é a falta de evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados. No entanto, recentemente alguns autores (Sani G et al., 2019) têm questionado essa não-recomendação com base em algumas premissas: (1) Os estados mistos tem sido conceitualizados de maneira diferente nas últimas décadas; (2) O lítio mostrou um risco mais baixo de agravar o componente depressivo de um episódio misto em comparação com os antipsicóticos e um risco baixo de exacerbar o componente excitatório, em comparação com os antidepressivos (Sani G et al., 2017); (3) Alguns autores advogam que os estados mistos por estarem intimamente ligados à ciclagem rápida responderia menos ao lítio, mas a questão é que esses pacientes geralmente são mais resistentes a todos os tratamentos, não apenas ao lítio; (4) Estados mistos, especialmente depressões mistas, estão associados a um risco elevado de tentativas de suicídio ou suicídio consumado (Sani G et al., 2011). Independentemente do diagnóstico, o suicídio

impulsivo, está ligado ao processo excitatório que sublinha a depressão mista, ou à grande agitação psicomotora e disforia inerentes à mania mista. O lítio é o único medicamento que mostrou um efeito claro na prevenção do suicídio, independentemente do diagnóstico (Baldessarini RJ et al., 2003); (5) Pacientes com estados mistos têm maior probabilidade de terem idade de início da doença mais precoce, de terem mais recaídas, de passarem mais tempo doentes e de apresentarem piores desfechos. Por esse motivo, alguns autores advogam que os médicos devem escolher a melhor opção de tratamento desde o início pois além de sua eficácia clínica, estudos mostraram que os efeitos colaterais comuns do lítio são menos perigosos do que os efeitos de longo prazo dos antipsicóticos e anticonvulsivantes (Hayes JF et al., 2016); (6) Portadores de estados mistos são mais propensos a desenvolver alterações neurodegenerativas, especialmente relacionadas ao aumento do número de episódios e à má resposta ao tratamento (Muzina DJ et al., 2009). Nesse contexto, as propriedades neuroprotetoras do lítio seriam benéficas.

Um estudo recente (Perugi G et al., 2017) avaliou a eficácia da eletroconvulsoterapia (ECT) no tratamento do TB em uma grande amostra com pacientes bipolares com depressão resistente a medicamentos, em mania, em estado misto e com características catatônicas. Neste estudo, 522 pacientes diagnosticado com TB de acordo com o DSM-IV-TR foram avaliados antes e após o curso de ECT. Respondedores e não-respondedores foram comparados em subamostras de pacientes deprimidos e mistos. Após o curso de ECT, 344 (69%) pacientes foram considerados respondedores e 156 (31%) não-respondedores. As taxas de resposta foram, respectivamente, 68% para depressão TB, 73% para estado misto DSM-IV, 75% para mania e 81% para características catatônicas. A ECT mostrou-se um tratamento eficaz e seguro para todas as fases do TB grave e resistente a tratamento. A duração do episódio atual foi o principal preditor de não-resposta. Os autores pontuaram que risco de mania induzida pela ECT é virtualmente ausente e a desestabilização do humor muito improvável. Estes resultados alertam que para os pacientes mais graves, a ECT não deve ser considerada como último recurso.

Diretrizes de tratamento amplamente reconhecidas e recomendadas como a do CANMAT (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) e ISBD (*International Society for Bipolar Disorders*) (Yatham LN et al., 2018) apresentam todas as opções de primeira, segunda e terceira linha para o tratamento de todas as fases do TB I e II, mas são extremamente vagas quanto às recomendações de manejo dos estados mistos. No tratamento da mania com características mistas do TB I, esta diretriz recomenda o uso preferencial de antipsicóticos atípicos e divalproato de sódio nesses casos, com terapia combinada frequentemente necessária (McIntyre RS et al., 2012; Fountoulakis KN et al. 2012). Antipsicóticos de segunda geração (ASG), como Asenapina, Aripiprazol, Olanzapina e Ziprasidona se mostraram igualmente eficazes no tratamento da mania pura e da mania mista (Muralidharan K et al, 2013; Cuomo A et al., 2017). Em relação ao tratamento da depressão com características mistas do TB, o CANMAT afirma que a terapia estabilizadora combinada é geralmente necessária para tratar os sintomas de forma adequada (Montgomery SA et al, 2000). A análise agrupada indica que os antipsicóticos atípicos mostram um efeito de classe no alívio de características mistas da depressão bipolar, com a combinação Olanzapina-Fluoxetina, Asenapina e Lurasidona, todas demonstrando eficácia (Fornaro M et al., 2016). A Lurasidona também demonstrou ter eficácia em tratamento dos episódios depressivos maiores com características mistas do TDM (Suppes T et al., 2016). Uma força-tarefa da ISBD (Pacchiarotti I et al., 2013) recomenda evitar antidepressivos em pacientes em episódios depressivos maiores do TB com características mistas (Tabela 16).

Tabela 16. Diretrizes do CANMAT/ISBD para tratamento dos estados mistos.		
TB	Mania com características mistas	- Anticonvulsivantes: Divalproato de sódio; - Antipsicóticos atípicos: Asenapina, Aripiprazol, Olanzapina e Ziprasidona.
	Depressão com características mistas	- Antipsicóticos atípicos: Olanzapina + Fluoxetina, Asenapina e Lurasidona.
TDM	Depressão com características mistas	- Antipsicóticos atípicos: Lurasidona.

Fonte: Yatham LN et al., 2018.

A diretriz de tratamento de estados mistos no TB da *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) foi baseada em uma revisão sistemática da literatura usando vários bancos de dados. Os resultados foram categorizados em seis níveis de evidência (A a F) e diferentes graus de recomendação para garantir a praticabilidade foram atribuídos (Tabela 17)(Grunze H et al., 2018).

Tabela 17. Diretrizes da WFSBP para tratamento dos estados mistos.				
TRATAMENTO	MANIA MISTA (monoterapia)	MANIA MISTA (combinação)	DEPRESSÃO MISTA (monoterapia)	DEPRESSÃO MISTA (combinação)
Antidepressivos	n/a	n/a	n/a	n/a
Aripiprazol	B (sintomas maníacos) B (sintomas depressivos)	n/a	n/a	n/a
Olanzapina	A (sintomas maníacos) C (sintomas depressivos)	A (sintomas maníacos) A (sintomas depressivos)	C (sintomas maníacos) C (sintomas depressivos)	n/a
Risperidona	C (sintomas maníacos) C (sintomas depressivos)	E (sintomas maníacos) E (sintomas depressivos)	n/a	n/a
Quetiapina	E (sintomas maníacos) E (sintomas depressivos)	C (sintomas maníacos) B (sintomas depressivos)	n/a	n/a
Lurasidona	n/a	n/a	C (sintomas maníacos) C (sintomas depressivos)	n/a
Ziprasidona	C (sintomas maníacos) C (sintomas depressivos)	n/a	n/a	B (sintomas depressivos)
Clozapina	C (sintomas maníacos)	C (sintomas maníacos)	n/a	n/a
Ácido valpróico	C (sintomas maníacos)	n/a	n/a	n/a
Carbamazepina	C (sintomas maníacos) C (sintomas depressivos)	n/a	C (sintomas depressivos)	n/a

Oxcarbazepina	n/a	C (sintomas maníacos)	n/a	n/a
Lamotrigina	n/a	n/a	n/a	n/a
Gabapentina	n/a	C (sintomas maníacos) C (sintomas depressivos)	n/a	n/a
Topiramato	n/a	D (sintomas maníacos)	n/a	n/a
Lítio	n/a	n/a	n/a	n/a
Haloperidol	C (sintomas maníacos) C (sintomas depressivos)	E (sintomas maníacos) E (sintomas depressivos)	n/a	n/a
ECT	n/a	C (sintomas maníacos) C (sintomas depressivos)	n/a	C (sintomas maníacos) C (sintomas depressivos)

Legenda: (A) Evidência robusta de estudos controlados; (B) Evidência fraca de estudos controlados; (C) Evidência de estudos não controlados ou análise post hoc de ensaios controlados ou relatos de casos ou opinião de especialistas; (D) Resultados inconsistentes (igual número de estudos positivos e negativos); (E) Evidência negativa bem definida; (n/a) Ausência de evidências. Fonte: Grunze H et al., 2018.

Uma revisão sistemática recente (Verdolini N et al., 2018) forneceu uma síntese crítica e uma visão abrangente das últimas diretrizes de tratamento dos estados mistos publicadas: *International College of Neuro-Psychopharmacology - CINP* (Fountoulakis KN et al., 2017), *Mixed Depression Guidelines - MDG* (Stahl SM et al., 2017), *British Association for Psychopharmacology - BAP* (Goodwin G et al., 2016) e *Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists - RANZCP* (Malhi GS et al., 2015). Apesar de sua heterogeneidade, todas as diretrizes concordaram em interromper uma monoterapia com antidepressivos ou adicionar medicamentos estabilizadores do humor. A Olanzapina pareceu ter a melhor evidência para estados agudos de hipomania/mania mista e depressão mista. O Aripiprazol e a Paliperidona foram alternativas possíveis para os estados mistos agudos de hipomania/mania mista. A Lurasidona e a Ziprasidona foram úteis na depressão mista aguda. O Divalproato de sódio foi recomendado para a prevenção de novos episódios mistos, enquanto o Lítio e a Quetiapina na prevenção de episódios afetivos de todas as polaridades. A Clozapina e a Eletroconvulsoterapia foram eficazes em episódios mistos refratários (Tabela 18).

Tabela 18. Visão das últimas diretrizes para tratamento dos estados mistos.				
TRATAMENTO	MANIA MISTA (monoterapia)	MANIA MISTA (combinação)	DEPRESSÃO MISTA (monoterapia)	DEPRESSÃO MISTA (combinação)
CINP (2017)	n/a	- Lítio/Divalproato + Olanzapina.	n/a	Lítio/Divalproato + Olanzapina.
MDG (2017)	n/a	n/a	- Lítio - Divalproato - Lamotrigina - ASG: Lurasidona, Asenapina, Quetiapina, Olanzapina, Aripiprazol e Ziprasidona.	- ASG + Lítio/Divalproato/ Lamotrigina. - Lítio + Divalproato. - Lítio + Divalproato + Lamotrigina. - Olanzapina + Fluoxetina.
BAP (2016)	ASG	- Lítio ou Divalproato. - Clozapina + Lítio (resistentes).	n/a	n/a
RANZCP (2015)	n/a	- Lítio + Divalproato + ASG. (Risperidona, Olanzapina, Aripiprazol e Ziprasidona).	- Divalproato. - ASG: Olanzapina, Quetiapina.	- Divalproato + Antidepressivo. - Divalproato + Olanzapina.

Fonte: Verdolini N et al., 2018.

A diretriz RANZP foi recentemente atualizada (Malhi GS et al., 2020) e, no tópico sobre estados mistos no TB, recomenda que se não houver polaridade predominante, o lítio, o valproato e a quetiapina devem ser prescritos em monoterapia, inicialmente. Além disso, estes podem ser substituídos por cariprazina ou ziprasidona, se necessário. Se houver uma polaridade predominante, então o aripiprazol deve ser combinado para tratar a mania mista e a lurasidona deve ser combinada para tratar a depressão mista. Depois de esgotados os tratamentos de primeira escolha, tratamento alternativos devem ser considerados. Para aqueles sem predominância de nenhum polo sobre o outro (polaridade neutra), a carbamazepina pode ser testada. Para a depressão mista, a olanzapina pode ser testada (em curto prazo, em virtude dos efeitos colaterais metabólicos) e também pode ser combinada com fluoxetina. A olanzapina também pode ser usada para tratar a mania mista e, novamente,

pode ser combinada com outros estabilizadores de humor clássicos (lítio/divalproato de sódio) (Tabela 19).

Tabela 19. Tratamento dos estados mistos no TB (RANZP 2020).		
	1ª ESCOLHA	2ª ESCOLHA
ESTADO MISTO NO TB	<p>Estado misto polaridade neutra: Lítio ou Divalproato de sódio ou Quetiapina ou Cariprazina ou Ziprasidona</p> <p>(Hipo)mania mista: Lítio/Divalproato + Aripirpazol ou Lítio/Divalproato + Asenapina</p> <p>Depressão mista: Lítio/Divalproato + Lurasidona</p>	<p>Estado misto polaridade neutra: Carbamazepina</p> <p>(Hipo)mania mista: Lítio/Divalproato + Olanzapina</p> <p>Depressão mista: Olanzapina Olanzapina + Fluoxetina</p>

Fonte: Malhi GS et al., 2020.

3. A ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA

3.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

Desde meados do século XIX, várias tentativas foram feitas com o objetivo de estimular várias regiões do cérebro em animais. Fritsch (1870) e Ferrier (1876) estimularam o córtex motor animal e obtiveram respostas motoras evocadas nos músculos contralaterais dos membros (Ziemann U et al., 2017). A primeira tentativa de estimular o cérebro humano foi feita por Bartholow (1874) em 1874, que estimulou eletricamente o córtex cerebral exposto em um sujeito com fratura craniana. Posteriormente, Penfield e Jasper (1954) exploraram sistematicamente o cérebro humano com estimulação elétrica durante a cirurgia e desenharam o conhecido homúnculo, no qual as representações motoras de várias partes do corpo são ilustradas esquematicamente (Rothwell J et al., 2018).

Enquanto isso, tentativas foram feitas para estimular o cérebro humano através do couro cabeludo intacto. Gualtierotti e Paterson (1954) aplicaram sequências de estímulos semelhantes àqueles usados convencionalmente para estimular o córtex exposto durante a neurocirurgia para induzir respostas motoras do membro contralateral. No entanto, usando este tipo de estimulador, a maior parte da corrente desviou pelo couro cabeludo com apenas uma fração dela penetrando dentro do cérebro, resultando em uma estimulação ineficiente associada com intensa dor (Vidal-Dourado M et al., 2014).

O primeiro método clinicamente aplicável de estimulação elétrica transcraniana foi desenvolvido por Merton e Morton (1980). Eles usaram uma única descarga de alta voltagem em vez de uma série de choques menores, o que permitiu a penetração da corrente na estrutura do cérebro com uma corrente relativamente pequena desviando pelo couro cabeludo. Com este dispositivo, eles mostraram que a estimulação sobre o córtex motor pode produzir uma contração dos músculos contralaterais do corpo, e que um estímulo sobre o córtex visual pode produzir fosfenas. Ainda com esse tipo de estimulador, no entanto, a dor que acompanha a estimulação era forte o suficiente para impedi-lo de amplo uso

clínico. Mais recentemente a estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua (TDCS) se mostrou segura e eficaz no tratamento dos transtornos de humor e ganhou maior espaço clínico (Antal A et al., 2017).

Um estimulador eletromagnético de descarga de capacitor usado para estimulação magnética transcraniana (EMT) foi desenvolvido por Barker et al. (1985) em 1985. Essa técnica tornou possível, pela primeira vez, estudar a função do córtex motor humano de forma não invasiva e quase sem dor. Isso mudou drasticamente o estado da investigação neurofisiológica do córtex cerebral, especialmente do córtex motor, que estava praticamente confinado aos estudos em animais antes do surgimento da EMT (Terao Y et al., 2002).

3.2 MECANISMOS DE AÇÃO

Colocando um fio próximo ao couro cabeludo e passando por ele uma corrente elétrica poderosa e rápida, surge um campo magnético que penetra no crânio, virtualmente desimpedido e relativamente indolor. Uma corrente elétrica é induzida no cérebro como resultado desse campo magnético e, por sua vez, penetra nas membranas dos neurônios, resultando em um potencial de ação ou potencial pós-sináptico excitatório ou inibitório. O dispositivo usado para este tipo de estimulação pode ser visto como um capacitor com grande capacitância conectado a uma bobina com um fio no seu interior, que tem uma certa indutância e resistência (figura 1). A corrente induzida no cérebro pelo próprio pulso magnético cria um campo magnético que tende a cancelar o campo aplicado. Portanto, se a corrente puder fluir livremente no circuito, um campo magnético oscilatório é induzido, que sobe de zero ao seu máximo e então cai e inverte sua direção, e gradualmente diminui com o tempo. Conseqüentemente, o campo magnético induzido no cérebro aumenta instantaneamente ao seu máximo e, em seguida, cai e reverte sua direção de maneira oscilatória semelhante (Mills KR et al., 1999). Em um estimulador bifásico, a indutância e a resistência do circuito são definidas de modo que a primeira subida e descida da corrente da bobina seja o principal componente do campo elétrico estimulante, com as oscilações subseqüentes sendo amortecidas de forma eficaz. Por outro

lado, o circuito de um estimulador monofásico é fornecido com uma chave ou um diodo que evita que a corrente da bobina flua na direção reversa, e assim a corrente da bobina sobe e desce a zero sem permitir oscilações subsequentes do fluxo de corrente (Rothwell JC et al., 1997).

Uma bobina circular, geralmente com aproximadamente 14 cm de diâmetro, induz uma corrente logo abaixo do curso de todo o seu enrolamento, mas na direção reversa. O tempo de subida do pulso elétrico é de aproximadamente 100 segundos. Os estimuladores e bobinas usados atualmente geralmente produzem um campo magnético máximo de 1,5 a 2,0 T ao longo do enrolamento da bobina e são considerados capazes de ativar neurônios que se encontram 1,5 a 2,0 cm abaixo da superfície do couro cabeludo (Epstein CM et al., 1990; Rudiak D et al., 1994). Uma bobina em forma de oito ou borboleta é composta de dois fios de bobinas colocados lado a lado no mesmo plano, cada corrente passando na direção oposta. Cada uma das bobinas é menor do que as bobinas redondas (geralmente com aproximadamente 9 cm de diâmetro) para melhorar a “focalidade” da corrente induzida (Ueno S et al., 1988). Yunokuchi e Cohen (1991) mediram a distribuição da corrente induzida usando sondas de busca em um tanque de solução salina. O máximo do campo elétrico induzido fica perto do centro da bobina, mas mudou ligeiramente na direção da corrente da bobina. No entanto, como o crânio é convexo e o campo magnético decai rapidamente com a distância da bobina, podemos assumir com segurança que, ao aplicar EMT transcranialmente, o campo magnético máximo é produzido em um local apenas abaixo do ponto de contato entre a bobina e o crânio (Epstein CM et al., 1990).

Uma característica física da estimulação magnética que a diferencia da estimulação elétrica é que a corrente induzida no cérebro flui em paralelo à superfície da bobina (isto é, em paralelo com as fibras horizontais no córtex). Outra característica importante é que o campo magnético cai rapidamente com a distância da bobina: com uma bobina redonda típica de 14 cm de diâmetro, a força cai pela metade a uma distância de 4 a 5 cm da superfície da bobina (Hess CW et al., 1987) ou decai com o cubo da distância (Epstein CM et al., 1990), indicando que o campo elétrico não penetra profundamente na estrutura cerebral

(no máximo 2 cm). Isso resulta principalmente na ativação de estruturas logo abaixo do couro cabeludo, como o córtex cerebral ou a substância branca subcortical. No entanto, Marg e Rudiak (1994) reavaliaram a profundidade da estimulação cerebral magnética estimada por Epstein CM et al. (1990) e indicaram que a estimulação pode chegar um pouco mais fundo do que se pensava anteriormente. Assim, ao estimularmos a área motora usando uma bobina de duplo-cone ou uma bobina em forma de oito, se uma intensidade suficientemente forte for usada, o campo magnético efetivo para a estimulação pode atingir uma profundidade de até 3 a 4 cm (Terao Y et al., 2000).

A estimulação magnética transcraniana do córtex cerebral é bastante diferente daquela de outras partes do sistema nervoso, como as dos nervos periféricos. A estimulação dos nervos periféricos é essencialmente a de axônios nervosos. Em contraste, a EMT do córtex motor pode evocar ondas D, representando estimulação direta do axônio do neurônio corticoespinal, bem como ondas I, que surgem da ativação transsináptica de neurônios corticoespinais. Além disso, com a estimulação cortical, são obtidos não apenas efeitos excitatórios, mas também efeitos inibitórios. Este recurso pode ser usado para investigar outras funções cerebrais além do córtex motor. Também é de se notar que há uma abundância de conectividades funcionais intra-regionais entre diferentes áreas corticais que também podem ser investigadas por EMT ou EMT em combinação com técnicas de neuroimagem. Finalmente, a estimulação transcraniana repetitiva exerce um efeito duradouro sobre a função cerebral, mesmo depois que a estimulação cessa (Terao Y et al., 2002).

Como a EMT é essencialmente estimulação por correntes elétricas induzidas pela rápida mudança no campo magnético, alguma semelhança entre EMT e estimulação elétrica do córtex cerebral seria esperada. Em macacos, as informações obtidas do trato piramidal mostraram que um único estímulo elétrico aplicado na intensidade de limiar diretamente na superfície do córtex motor ativa uma sequência de ondas no trato piramidal, chamados de voleios. O primeiro desses voleios, denominado onda D (direta), é o resultado da ativação direta dos axônios do trato piramidal no segmento inicial do neurônio ou nos internódios

proximais na substância branca subcortical (Patton HD et al., 1954). Com o aumento da intensidade do estímulo, ondas posteriores, denominadas ondas I (indiretas), vêm a seguir às ondas D em intervalos de aproximadamente 1,5 mseg. A sequência de múltiplos voleios provavelmente reflete o disparo repetitivo de neurônios do trato piramidal após um único estímulo cortical. Como as ondas D, mas não as ondas I, permaneceram após a remoção do córtex e sob anestesia profunda, Patton e Amassian (1954) concluíram que as ondas I resultaram do bombardeio repetitivo de neurônios piramidais por potenciais pós-sinápticos excitatórios criados em um circuito neuronal reverberante no córtex. No entanto, a fonte das entradas da onda I e o mecanismo pelo qual tais entradas resultam em disparos repetitivos dos neurônios do trato piramidal ainda são desconhecidos. Como as latências das ondas I são maiores do que as das ondas D, considera-se que elas surgem da ativação transsináptica dos neurônios do trato piramidal (Rothwell JC et al., 1997).

Com a estimulação elétrica, o limiar da onda D é sempre inferior ao de qualquer onda I (Hern J et al., 1962; Philips CG et al., 1964). Landgren S et al. (1962) postularam que a estimulação do limiar ativa neurônios piramidais na superfície do giro pré-central: a corrente elétrica foi imaginada para fluir do ânodo, para os dendritos apicais e para fora da célula no segmento inicial. Por outro lado, Amassian VE et al. (1987) consideraram que, por causa da alta resistência dos dendritos, a corrente tem mais probabilidade de entrar no neurônio no corpo celular e sair (para produzir estimulação) no primeiro ou segundo nodo do axônio.

Em humanos, os registros epidurais também revelaram que vários voleios eferentes excitatórios sucessivos ocorrem em um axônio corticoespinal após uma estimulação cortical direta, dando origem a uma onda D inicial seguida por várias ondas I (Katayama Y et al., 1988; Inghilleri M et al., 1989; Berardelli A et al., 1990; Burke D et al., 1993; Nakamura H et al., 1996). Com intensidades crescentes de estimulação elétrica, a latência das ondas D diminui gradualmente em até 0,3 mseg, indicando um local de ativação um tanto profundo na substância branca subcortical. Com uma grande intensidade de estímulo de

estimulação elétrica, a latência pode saltar para valores ainda mais curtos, o que foi atribuído à ativação das fibras do trato corticoespinhal em um local mais profundo do cérebro. Foi hipotetizado que o local de estimulação salta de um nível superficial para o pedúnculo cerebral e depois para a área da decussação das pirâmides (Burke D et al., 1993; Rothwell JC et al., 1994).

A latência das respostas evocadas por estimulação elétrica nos músculos dos membros superiores é mais curta em aproximadamente 2 mseg em relação às respostas evocadas por EMT. Postulando que as fibras corticospinais rápidas têm uma velocidade de condução de aproximadamente 60 m/s, isso indicaria locais de ativação cerca de 12 cm de distância um do outro para EMT e estimulação elétrica (Mills KR, 1999). Uma explicação alternativa, que atualmente é mais aceita, é que a estimulação elétrica excita as fibras corticospinais diretamente, dando origem às ondas D, enquanto a EMT excita os neurônios piramidais transsinápticamente, dando origem às ondas I. De acordo com essa hipótese, a diferença na latência (aproximadamente 2 mseg) dos potenciais evocados motores (PEMs) obtidos por estimulação elétrica e magnética é, portanto, explicada pela chegada de diferentes voltes nos motoneurônios espinhais (Amassian VE et al., 1987A; Amassian VE et al., 1987B; Rothwell JC et al., 1991).

Os estimuladores magnéticos convencionais podiam atingir uma frequência de estimulação de apenas 0,5 Hz porque havia uma limitação no tempo de recarga do capacitor. Atualmente, temos estimuladores repetitivos de até 100 Hz. Evidências de estudos neurofisiológicos e de neuroimagem demonstram que a EMTr de alta frequência aumenta a excitabilidade cortical, enquanto a EMTr de baixa frequência reduz a excitabilidade cortical (Pascual-Leone A et al., 1994; Chen R et al., 1997; Speer A et al., 2009; Loo C et al., 2003).

Na década de 90, a EMT repetitiva (EMTr) passou a ser estudada para o tratamento de depressão (George MS et al., 1995; George MS et al., 1997), transtorno obsessivo-compulsivo (Greenberg BD et al., 1997) e espasticidade (Nielsen JF et al., 1995a; Nielsen JF et al., 1996). A EMTr de alta frequência se

refere à estimulação em uma frequência acima de 1 Hz, enquanto a EMTr de baixa frequência se refere a uma frequência de estimulação abaixo de 1 Hz. A amplitude do PEM obtida durante a EMTr depende da frequência e intensidade da estimulação. Com relação ao córtex motor, os estudos descrevem efeitos facilitadores da EMTr de alta frequência e efeitos inibitórios da EMTr de baixa frequência (Berardelli A et al., 1998; Chen R et al., 1997; Pascual-Leone A et al., 1998), embora alguma variabilidade interindividual tenha sido observada (Maeda F et al. 2000). Usando a intensidade supralimiar, a estimulação em 3 e 5 Hz leva ao aumento progressivo da amplitude do CMAP e ao encurtamento da latência. Em estímulos de 10 a 25 Hz, a amplitude também aumenta à medida que o trem progride em alguns sujeitos, mas em outros a amplitude dos estímulos sucessivos pode aumentar e diminuir de maneira alternada. Este efeito cíclico é considerado o resultado das mudanças na excitabilidade corticomotora após um estímulo. (Valls-Solé J et al., 1992).

Como o efeito geral da EMTr de alta frequência é facilitador, o principal problema é o risco de induzir uma crise convulsiva. Estudos iniciais de rTMS já relataram incidências de indução de convulsão em pacientes com epilepsia (Dhuna AK et al., 1991; Pascual-Leone A et al., 1992), o que era bastante infrequente com EMT de pulso único (Hufnagel A et al. 1991). Mesmo em indivíduos normais, há uma propagação da excitação no córtex, conforme demonstrado pelo aparecimento de potenciais de ação em músculos distantes do músculo alvo (Pascual-Leone A et al., 1994). A incidência geral de indução de convulsões é estimada em 1 a 2% (Wassermann EM et al., 1998). Em vista desse risco, diretrizes de segurança foram emitidas com relação à frequência e intensidade do estímulo (Wassermann EM et al., 1996b). O intervalo entre trens sucessivos também parece ser relevante para o risco de indução de convulsões, que, segundo Chen R et al. (1997), deve ser definido para mais de 1 segundo.

Por outro lado, a EMTr de baixa frequência pode ser realizada com relativa segurança. Apesar da variabilidade interindividual relatada (Maeda F et al., 2000), o efeito da EMTr de baixa frequência (1 Hz) na excitabilidade cortical,

principalmente de natureza supressiva, é bastante estável. Wassermann EM et al. (1996b) e Chen R et al. (1997) estudaram os efeitos da EMT de baixa frequência na excitabilidade do córtex motor em humanos. A estimulação a 0,9 Hz por 15 minutos, semelhante aos parâmetros usados para induzir depressão de longo prazo em preparações de fatias corticais e em estudos em animais, levou a uma diminuição média na amplitude do PEM em 19,5%. A diminuição da excitabilidade cortical durou 15 minutos após o término da estimulação. Este tipo de estimulação de baixa frequência pode ser útil para suprimir o desenvolvimento ou disseminação das atividades epileptogênicas em alguns pacientes epiléticos (Wassermann EM et al., 1996a). A EMTr de baixa frequência também pode suprimir a excitabilidade de outras áreas corticais além do córtex motor. Um Hertz de EMT sobre o córtex pré-frontal dorsolateral prejudica o aprendizado de sequência específico para informações espaciais (Robertson EM et al., 2001).

O mecanismo subjacente à alteração na excitabilidade cortical não é claro e requer mais investigação. A analogia com os mecanismos neurofisiológicos de depressão de longo prazo e potenciação de longa duração (LTP) têm sido frequentemente invocados, mas ainda não estão completamente estabelecidos. Touge T et al. (2001) investigaram a excitabilidade cortical motora após 150 a 1.500 pulsos EMTr a 1 Hz sobre o córtex motor. Embora tenham observado uma redução no tamanho do PEM em aproximadamente 60% dos valores de pré-condicionamento por 2 a 10 minutos após o término do treinamento de condicionamento em músculos relaxados, essa redução não foi observada no PEM de músculos em contração ativa. Além do efeito focal da EMT, já comprovado, vários estudos demonstraram que, sob certas condições, a EMT pode também ter efeitos a distância mediados pela ligação entre regiões de um mesmo circuito cerebral (Valero-Cabré A et al., 2011).

3.3 ASPECTOS TÉCNICOS

O aparelho de EMT é composto por uma unidade fixa e uma móvel. A unidade fixa (Figura 1) contém um ou mais capacitores de armazenamento, um alternador de carga e circuitos para modelar a forma do pulso e a recuperação

de energia, além do painel de controle. A parte móvel (Figura 2) é composta pela bobina e pelo cabo que a conecta à parte fixa. O capacitor se conecta à bobina por um circuito elétrico, e a bobina é posicionada próximo à cabeça do paciente gerando um campo eletromagnético. A variação da intensidade desse campo magnético gera, por sua vez, uma contracorrente elétrica paralela (corrente de Eddy), a qual pode atingir o parênquima cerebral a uma profundidade de 1,5 a 3,0 cm (Pascual-Leone A et al., 2008; Valero-Cabré A et al., 2011; Fregni F et al., 2012). Como o couro cabeludo e o osso do crânio possuem alta resistência elétrica, a pequena corrente elétrica que desvia por estas estruturas diminui o desconforto que poderia ser causado por excitação de terminações nociceptivas (Rossi S et al., 2009).

Existem duas técnicas básicas de EMT: pulsos únicos ou repetitivos. A EMT com pulso único é mais utilizada para diagnóstico. Já a EMT repetitiva é utilizada mais com fins terapêuticos. Nessa, são emitidos vários pulsos seguidamente de acordo com a frequência determinada: (a) baixa frequência (≤ 1 Hz), que leva à diminuição da excitabilidade neuronal e resulta em inibição da atividade cortical; (b) alta frequência (> 1 Hz, podendo chegar a 60 Hz), que assumiria um efeito oposto, levando ao aumento da excitabilidade neuronal e consequente estimulação da atividade cortical (Rossi S et al., 2009).



Fonte: Muller VT et al., 2013.

Figura 1. Dispositivo gerador de corrente conectado à bobina de estimulação.



Fonte: Muller VT et al., 2013.

Figura 2. Bobina circular (esquerda) e bobina em oito (direita).

3.4 SEGURANÇA E CONTRAINDICAÇÕES

Os efeitos colaterais mais comuns que ocorrem durante as sessões de EMTr são dor no local da estimulação, dor de cabeça e dor no pescoço (Loo CK et al., 2008). Acredita-se que a dor local seja devido à estimulação dos nervos superficiais ou músculos faciais, a dor no pescoço relacionada a posição desconfortável por um período prolongado durante o tratamento e a cefaleia relacionada à estimulação local do couro cabeludo ou mudanças no fluxo sanguíneo cerebral (Loo CK et al., 2008). Embora esses efeitos colaterais sejam comuns, eles normalmente não são graves com menos de 2% dos pacientes em ensaios clínicos interrompendo o tratamento devido a estes efeitos (Rossi S et al., 2009). Em geral, a dor no local da estimulação geralmente melhora ao longo do tratamento e a dor de cabeça pode ser aliviada com o uso de analgesia simples (Loo CK et al., 2008). Tratamento que utilizam maior frequência e intensidade em relação ao limiar motor têm maior probabilidade de produzir dor local e uma mudança nos protocolos de tratamento de alta para baixa frequência pode ser justificada se os efeitos colaterais representarem uma barreira significativa ao tratamento (Taylor R et al., 2018; Overvliet GM et al., 2020; Zis P et al., 2020).

Os eventos adversos graves são tipicamente de baixa incidência e o risco diminui quando as precauções de segurança adequadas são seguidas. No geral, a

incidência de convulsões é muito baixa e considerada equivalente à incidência de convulsões espontâneas com terapia antidepressiva (0,1–0,6%)(Pisani F et al., 2002). É importante ressaltar que o risco de convulsões parece aumentado com o uso de EMTr de alta frequência e protocolos mais intensivos de tratamento. Por outro lado, quando as crises convulsivas ocorrem estas parecem ser autolimitadas na maior parte dos casos (Loo CK et al., 2008). Outros fatores a serem levados em consideração que podem aumentar o risco de convulsões são condições neurológicas pré-existentes, estimulação em adolescentes, uso de substâncias e medicamentos que podem reduzir o limiar convulsivo (Dobek CE et al., 2015). É essencial que todos os serviços que oferecem EMTr estejam adequadamente equipados para lidar com a possibilidade de ocorrência de convulsões, garantindo a existência de protocolos claros e equipe treinada para lidar com essas situações. As ações imediatas incluem interromper imediatamente a estimulação, garantir que o paciente não sofra lesões (removendo a máquina ou outros objetos da sua proximidade) e colocar o paciente em posição de recuperação ao cessar a atividade convulsiva. O estado de mal epilético não tem sido um efeito colateral demonstrado da EMTr até agora e os pacientes não parecem ter um risco aumentado de novas crises convulsivas (Rossi S et al., 2009).

A proteção auditiva está recomendada devido ao ruído que é produzido com cada pulso da EMTr. O ruído ocorre devido à rápida deformação mecânica da bobina de estimulação quando ligada. Sem proteção auditiva, mudanças transitórias no limiar auditivo foram demonstradas em humanos e dano auditivo permanente em coelhos (Counter SAP et al., 1990). No entanto, quando proteção adequada é usada, a maioria dos estudos não relatou nenhuma mudança na audição após uma sessão de EMTr (Loo CK et al., 2008).

No geral, o risco de induzir viradas (hipo)maníacas com a EMTr parece baixo, com taxas estatisticamente semelhantes em condições ativas e simuladas (Xia G et al., 2008). No entanto, o uso de estabilizadores do humor em pacientes com TB ou que tenham tido um histórico anterior de virada (hipo)maníaca com antidepressivos é recomendado, e o risco de virada (hipo)maníaca deve ser discutido com os pacientes antes de iniciar o tratamento. Também há relatos de

casos de pacientes que desenvolveram sintomas psicóticos após sessões de EMTr, mas a incidência dessas ocorrências parece ser muito baixa (Zwanzger P et al., 2002).

Também há raros relatos de descolamento de retina associado às sessões de EMTr. Entretanto, os casos em que isso ocorreu pareciam estar relacionados ao posicionamento da bobina excessivamente anterior ao CPFDL durante as sessões de tratamento, decorrente de falha técnica (Kung S et al., 2011).

Embora o potencial de comprometimento cognitivo seja uma preocupação significativa para os indivíduos que realizam a eletroconvulsoterapia (ECT), as evidências sugerem que a EMTr não apresenta um impacto negativo na cognição (Galletly C et al., 2016).

A EMTr representa um problema potencial para pacientes com implantes metálicos, dispositivos eletrônicos ou projéteis de arma de fogo dentro do encéfalo, devido à indução de correntes em substâncias condutoras nas proximidades do campo magnético e são contraindicações absolutas para a aplicação da técnica (Rossi S et al., 2009). De preferência, deve haver mais de 10 cm entre a bobina de EMTr e qualquer dispositivo metálico/eletrônico (Rossi S et al., 2014).

3.5 EMT NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO UNI E BIPOLAR

Mais de 15 anos de pesquisa foram conduzidos sobre o uso de EMTr para o tratamento da depressão (Fitzgerald PB et al., 2011), com um grande número de ensaios clínicos de tratamento de EMTr em depressão uni e bipolar direcionados ao córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC)(Daskalakis ZJ et al., 2008). Um estudo avaliou pacientes com depressão usando tomografia por emissão de pósitrons (PET) e mostrou redução do metabolismo da glicose em áreas do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL)(Baxter LR et al., 1989). Estudos com PET posteriores demonstraram uma correlação entre os efeitos do tratamento

antidepressivo e normalização da hipoatividade no CPFDL (Mayberg HS et al., 1999; Drevets WC et al., 2002). Ao longo do tempo a EMTr direcionada ao CPFDL tornou-se a abordagem de estimulação mais utilizada no tratamento da depressão. Apesar disso, uma revisão (Downar J et al., 2013) explorou locais alternativos de estimulação para melhorar a eficácia da EMTr, sugerindo uma variedade de outras opções, como o córtex pré-frontal dorsomedial, córtex frontopolar, córtex pré-frontal ventromedial e córtex pré-frontal ventrolateral.

Com relação ao direcionamento do CPFDL, a presença de assimetria inter-hemisférica em regiões pré-frontais em pacientes clinicamente deprimidos permitiu várias opções terapêuticas (Lefaucheur JP et al., 2008). Existem dois protocolos de EMTr comumente usados no tratamento da depressão: (1) EMTr de alta frequência (5–20 Hz) sobre o CPFDL esquerdo (George MS et al., 2000); (2) EMTr de baixa frequência (< 1 Hz) sobre o DLPFC direito (Klein E et al., 1999). A maioria dos estudos de EMTr em depressão foi conduzida usando EMTr de alta frequência (no limiar motor ou acima) sobre o CPFDL esquerdo desde sua demonstração inicial de eficácia antidepressiva em um estudo aberto (George MS et al., 1995) e subsequentes ensaios clínicos controlados por *sham* (George MS et al., 1997; Fitzgerald PB et al., 2003; Avery DH et al., 2006; George MS et al., 2010) e revisões sistemáticas (Schutter DJ, 2009; Slotema CW et al., 2010; Berlim MT et al., 2014). Mais recentemente, um número crescente de estudos tem sugerido que a EMTr de baixa frequência é tão eficaz quanto a EMTr de alta frequência no tratamento da depressão uni ou bipolar (Isenberg K et al., 2005; Stern WM et al., 2007; Fitzgerald PB et al., 2009; Rossini D et al., 2010; Eche J et al., 2012; Berlim MT et al., 2013).

Embora a maioria dos estudos apoiem o efeito antidepressivo da EMTr, desfechos variados foram relatados entre os estudos iniciais, e alguns não mostraram efeitos benéficos (Loo CK et al., 2003; Hausmann A et al., 2004; Herwig U et al., 2007). Os protocolos iniciais de EMTr na depressão mostraram menos efeito antidepressivo em comparação com protocolos mais recentes, o que se deve, em parte, a grande variabilidade entre os parâmetros utilizados (Gross M et al., 2007). Diferentes frequências variando de 5 Hz a 20 Hz foram

investigadas, com a frequência de 10 Hz sendo a mais frequentemente usada (Padberg F et al., 1999; Rossini D et al., 2005). Um dos maiores ensaios clínicos randomizados e controlados realizado até o momento (301 pacientes sem medicação) mostraram resultados antidepressivos significativos em comparação ao *sham* usando uma frequência de 10 Hz (O'Reardon JP et al., 2007). Posteriormente, um outro ensaio clínico randomizado controlado com *sham* envolvendo 190 pacientes relatou efeitos antidepressivos clinicamente significativos em comparação ao *sham* com EMTr na frequência de 10 Hz (George MS et al., 2010).

Várias revisões sistemáticas de ensaios clínicos de EMTr em TDM foram conduzidas desde o início dos anos 2000 (McNamara B et al., 2001; Holtzheimer PE et al., 2001; Burt T et al., 2002; Kozel FA et al., 2002; Martin JL et al., 2003; Couturier JL et al., 2005; Schutter DJ et al., 2008). Essas revisões encontraram efeitos estatisticamente significativos da EMTr ativa sobre condições simuladas. No entanto, a relevância clínica desses achados não é tão clara, pois a resposta clínica geral da EMTr (seja medida como porcentagem de melhora em escalas de avaliação de depressão ou como resultados dicotômicos em escalas de melhora global) foi bastante limitada com as metodologias empregadas à época.

Nos anos seguintes, várias revisões sistemáticas se concentraram nos estudos de EMTr na depressão (uni ou bipolar) resistente a tratamento (DRT) (Law RW et al., 2008; Gaynes BN et al., 2014; Lepping P et al., 2014; Zhang YQ et al., 2015; Leggett LE et al., 2015; Health Quality Ontario, 2016). Dessas revisões, uma delas (Lepping P et al., 2014) concluiu desfavoravelmente em relação à eficácia antidepressiva da EMTr, mas este estudo não examinou a duração do tratamento e a dose cumulativa como fatores que afetam o resultado. É fundamental observar que uma relação dose-resposta bastante clara tem sido sugerida no tratamento da depressão com EMTr nos últimos anos (Holtzheimer PE et al., 2010; George MS et al., 2020; Hadley D et al., 2011; Carpenter LL et al., 2012). Posteriormente, a estimulação magnética de baixo campo (< 1 V/m, 1 kHz) demonstrou respostas antidepressivas positivas e de ação rápida (Rohan

M et al., 2004; Carlezon WA et al., 2005; Martiny K et al., 2010; Rohan ML et al., 2014).

Os estudos com EMT mais recentes utilizaram protocolos mais padronizados o que permitiu a realização de revisões sistemáticas mais consistentes. Recentemente, uma revisão sistemática com metanálise em rede (Brunoni AR et al., 2017) avaliou ensaios clínicos randomizados que compararam intervenções com EMTr ativa com a EMTr *sham* no tratamento da depressão (uni e bipolar). Foram incluídos 81 estudos (n=4.233, 59,1% mulheres, idade média de 46 anos). As intervenções de EMTr mais eficazes do que o *sham* foram *priming* de baixa frequência (OR, 4,66; IC de 95%, 1,70-12,77), estimulação bilateral (OR, 3,96; IC de 95%, 2,37-6,60), estimulação de alta frequência (OR, 3,07; 95% CI, 2,24-4,21), estimulação theta-burst (OR, 2,54; IC 95%, 1,07-6,05) e estimulação de baixa frequência (OR, 2,37; IC 95%, 1,52-3,68). Novas intervenções com EMTr (acelerada, sincronizada e EMT profunda) não foram mais eficazes do que o *sham*. Todas as intervenções foram pelo menos tão aceitáveis quanto as simuladas. A classificação relativa estimada de tratamentos sugeriu que o *priming* de baixa frequência e a EMT bilateral são as intervenções mais eficazes e aceitáveis entre todas as estratégias de EMTr.

Em 2018, uma revisão sistemática com metanálise (Mutz J et al., 2018) avaliou a eficácia antidepressiva da EMT e a tolerabilidade de várias técnicas de estimulação cerebral não invasiva para o tratamento da depressão uni e bipolar. Dos 42 ensaios clínicos randomizados controlados por *sham* (n = 1.703 pacientes), apenas três ensaios (n = 49 pacientes) recrutaram exclusivamente pacientes que não eram resistentes a tratamento. Nenhum ensaio clínico randomizado investigou a eficácia antidepressiva da EMTr em pacientes sem uso concomitante de medicamentos ou no tratamento do primeiro episódio depressivo. O estudo *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR * D) (Rush A et al., 2004), que envolveu 4.041 pacientes ambulatoriais com depressão, mostrou que as taxas de remissão diminuem a cada etapa sucessiva do tratamento. No STAR * D, a taxa de remissão da primeira etapa de tratamento foi de 36,8% em comparação com apenas 13% após a quarta etapa

do tratamento. A revisão sistemática de Mutz J et al. identificou que apenas 5% dos estudos (n = 41) que foram incluídos abrangiam pacientes com falha após apenas um ensaio terapêutico. Em contrapartida, cerca de 64% dos estudos (n = 702) exigiam que os participantes apresentassem falhas em pelo menos dois tratamentos farmacológicos. Além disso, 30% de todos os participantes incluídos nesta revisão vieram de dois ensaios clínicos que recrutaram pacientes com um a quatro ensaios de antidepressivos que falharam. Há uma escassez de estudos que investigaram a EMTr como um tratamento para depressão virgem de tratamento medicamentoso e a maioria dos estudos realizados até o momento recrutou principalmente pacientes com altos graus de resistência a tratamento, refletindo suas raízes históricas da EMTr como uma alternativa terapêutica à ECT. Isso influenciou desfavoravelmente a reputação clínica da EMTr, levando muitos médicos a acreditarem que se trata de uma modalidade de tratamento menos poderosa para a depressão (Kiebs M et al., 2019). Um estudo multicêntrico (Lisanby SH et al., 2009) relatou que graus mais baixos de resistência ao tratamento são um indicador confiável de resposta aumentada à EMTr.

Em 2019, uma revisão sistemática com metanálise e metanálise em rede (Mutz J et al., 2019) foi conduzida com o objetivo de estimar a eficácia clínica comparativa e aceitabilidade da estimulação cerebral não cirúrgica para o tratamento agudo de episódios depressivos maiores (uni e bipolar) em adultos (Tabela 20). Foram analisados ensaios clínicos com alocação aleatória para terapia eletroconvulsiva (ECT), estimulação magnética transcraniana (repetitiva, acelerada, priming, profunda, sincronizada e *theta burst*), magnetoconvulsoterapia, estimulação transcraniana por corrente direta (tDCS) ou terapia simulada (*sham*). Foram incluídos 113 estudos (262 braços de tratamento) que randomizaram 6.750 pacientes (idade média de 47,9 anos; 59% mulheres) em episódio depressivo maior no TDM ou no TB. As comparações de tratamento mais estudadas foram EMTr de alta frequência e a tDCS versus terapia *sham*, enquanto os outros tratamentos permanecem pouco estudados. A qualidade da evidência foi tipicamente de baixo risco de viés e a precisão das estimativas resumidas para o efeito do tratamento variou consideravelmente. Na

metanálise da rede, 10 de 18 estratégias de tratamento foram associadas a uma resposta mais elevada em comparação com a terapia simulada: ECT bitemporal (OR=8,91, IC 95% 2,57 a 30,91), ECT unilateral à direita (OR=7,27, IC 95% 1,90 a 27,78), EMT priming (OR=6,02, IC 95% 2,21 a 16,38), magnetoconvulsoterapia (OR=5,55, IC 95% 1,06 a 28,99), EMTr bilateral (OR=4,92, IC 95% 2,93 a 8,25), estimulação theta-burst bilateral (OR=4,44, IC 95% 1,47 a 13,41), EMTr de baixa frequência à direita (OR=3,65, IC 95% 2,13 a 6,24), estimulação theta-burst intermitente (OR=3,20, IC 95% 1,45 a 7,08), EMTr de alta frequência à esquerda (OR=3,17, IC 95% 2,29 a 4,37) e tDCS (OR=2,65, IC 95% 1,55 a 4,55). Estimativas meta-analíticas da rede de intervenções ativas contrastadas com outro tratamento ativo indicaram que a ECT bitemporal e a alta dose de ECT unilateral direita foram associadas a uma resposta aumentada. Todas as estratégias de tratamento foram pelo menos tão aceitáveis quanto a terapia simulada.

No mesmo ano, foi publicada uma revisão sistemática (Voig J et al., 2019) com o objetivo de identificar todos os artigos que abordaram o uso de EMTr em pacientes com 1 ou nenhum ensaio terapêutico medicamentoso para depressão unipolar (TDM) prévio. Foram incluídos 10 artigos na revisão sistemática, sendo que 6 deles foram classificados como de alta qualidade, demonstrando que o uso da EMTr foi clinicamente eficaz em pacientes não-resistentes a tratamento. Os autores concluíram que o uso da EMTr também deve ser considerado para casos além da DRT.

Uma revisão sistemática recente (Tee MMK et al., 2020) examinou a eficácia e tolerabilidade da EMTr nas fases depressiva e maníaca do TB. Foram incluídos 11 ensaios clínicos randomizados e controlados por *sham*, com um total de 345 pacientes com TB (depressão bipolar = 257, mania = 86, estado misto = 2). Ensaios de EMTr na depressão bipolar (N = 8) demonstraram melhora pequena, mas significativa nos escores de depressão (diferença média padronizada = 0,302, $p < 0,05$), em comparação com o grupo de controle. Além disso, a EMTr trouxe uma taxa de remissão mais alta do que os controles simulados (Diferença de risco = 0,104 ± 0,044, $p < 0,05$, NNT = 10; e uma tendência de maior taxa de

resposta (Diferença de risco = $0,074 \pm 0,039$, $p = 0,06$). Os resultados foram inconclusivos para o efeito da EMTr na mania. Em ambos os grupos depressivos e maníacos, nenhum evento adverso sério foi relatado. O risco de mania emergente do tratamento foi baixo. Os autores concluíram que a EMTr parecia segura e eficaz no tratamento da depressão bipolar, porém mais estudos são necessários para uma conclusão concreta sobre a eficácia na mania.

Tabela 20. Revisões sistemáticas recentes que avaliaram a eficácia da EMTr ativa em comparação com a EMTr simulada nos episódios depressivos maiores uni e bipolares.

Protocolos combinados						
Estudo	Diagnóstico	ECR (n)	Pacientes (n)	SMD (IC 95%)	OR Resposta (IC 95%)	OR Remissão (IC 95%)
Gross et al, 2007	TDM + TB	5	274	0,76 (0,51–1,01)	-	-
Lam et al, 2008	TDM + TB	24	1092	0,48 (0,28–0,69)	DR=0,17 (0,10-0,23)	DR=0,14 (0,06-0,21)
Slotema et al, 2010	TDM + TB	34	1383	0,54 (ND)	-	-
Allan et al, 2011	TDM + TB	31	-	0,64 (0,50–0,79)	4,10 (2,85–5,90)	-
Berlim et al, 2013	TDM + TB	6	392	-	2,49 (1,12–5,55)	2,42 (1,27–4,60)
Gaynes et al, 2014	TDM + TB	18	686	-	3,38 (2,24–5,10)	5,07 (2,50–10,3)
Kedzior et al, 2014	TDM + TB	14	659	0,42 (0,18–0,66)	-	-
Liu et al, 2014	TDM + TB	7	279	0,86 (0,57–1,15)	5,12 (2,11-12,45)	-
Kedzior et al, 2015	TDM + TB	16	495	0,48 (0,25–0,70)	-	-
Leggett et al, 2015	TDM + TB	45	1335	-	3,53 (2,36–5,27)	2,88 (1,79–4,64)
McGirr et al, 2016	TB	19	181	-	2,39 (1,13–5,03)	-
Protocolos com EMTr de alta frequência						
Estudo	Diagnóstico	ECR (n)	Pacientes (n)	SMD (IC 95%)	OR Resposta (IC 95%)	OR Remissão (IC 95%)
Schutter, 2009	TDM + TB	30	1164	0,39 (0,25–0,54)	-	-
Slotema et al, 2010	TDM + TB	33	-	0,53 (ND)	-	-
Berlim et al, 2014	TDM + TB	29	1371	-	3,30 (2,35–4,64)	3,28 (2,04–5,32)
Brunoni et al, 2016	TDM + TB	43	-	-	3,28 (2,33–4,61)	-
Teng et al, 2017	TDM + TB	30	1754	0,73 (0,47 – 1,0)	-	-
Brunoni et	TDM+TB	81	4233	-	3,07	-

al, 2017					(2,24-4,21)	
Mutz J et al., 2018	TDM+ TB	56	3058	-	3,75 (2,44-5,75)	-
Mutz J et al., 2019	TDM + TB	113	6750	-	3,17 (2,29-4,37)	-
Tee MMK et al., 2020	TB	8	257	-	0,302 (p<0,05)	-
Protocolos com EMTr de baixa frequência						
Schutter, 2010	TDM + TB	9	252	0,63 (0,03-1,24)	-	-
Slotema et al, 2010	TDM + TB	7	-	0,82 (ND)	-	-
Berlim et al, 2013	TDM + TB	8	263	-	3,34 (1,39-8,01)	4,76 (2,13-10,6)
Brunoni et al, 2016	TDM + TB	12	-	-	2,48 (1,22-5,05)	-
Brunoni et al, 2017	TDM + TB	81	4233	-	2,37 (1,52-3,68)	-
Mutz J et al., 2018	TDM + TB	56	3058	-	7,44 (2,06-26,83)	-
Mutz J et al., 2019	TDM + TB	113	6750	-	3,65 (2,13-6,24)	-
Protocolos com EMTr bilateral						
Slotema et al, 2010	TDM + TB	4	-	0,47 (ND)	-	-
Berlim et al, 2013	TDM + TB	7	279	-	4,30 (1,94-9,52)	5,99 (1,65-21,7)
Zhang et al, 2015	TDM + TB	7	278	-	4,05 (1,84-8,87)	-
Brunoni et al, 2016	TDM + TB	11	-	-	3,39 (1,91-6,02)	-
Brunoni et al, 2017	TDM + TB	81	4233	-	3,96 (2,37-6,60)	-
Mutz J et al., 2018	TDM + TB	56	3058	-	3,68 (1,66-8,13)	-
Mutz J et al., 2019	TDM + TB	113	6750	-	3,68 (1,66-8,13)	-
Protocolos com EMT theta-burst						
Berlim et al, 2017	TDM + TB	5	221	1,02 (0,34-1,7)	2,70 (1,4-2,8)	1,90 (0,9-4,5)
Brunoni et al, 2017	TDM + TB	81	4233	-	2,54 (1,07-6,05)	-
Mutz J et al., 2018	TDM + TB	56	3058	-	4,70 (1,14-19,38) (iTBS)	-
Mutz J et al., 2019	TDM + TB	113	6750	-	4,44 (1,47-13,41) (TBS bilateral) 3,20 (1,45-7,08) (iTBS)	-
Chu HT et al., 2021	TDM + TB	6	294	-	0,38 (0,29-0,48)	-

Abreviaturas: TB, transtorno bipolar; IC, intervalo de confiança; TDM, transtorno depressivo maior; ND, não disponível; OR, *odds ratio*; DR, diferença de risco; ECR, ensaio clínico

randomizado e controlado; EMTr, estimulação magnética transcraniana repetitiva; SMD, diferença de média padronizada; iTBS, TBS intermitente.
Fonte: Mutz J et al., 2019.

3.6 EMT NO TRATAMENTO DO ESTADO MISTO

Os estados mistos são condições clínicas de difícil tratamento e encontram-se, muitas vezes, ocultos em amostras de pacientes resistentes ao tratamento (Benazzi F et al., 2007). Em particular, o tratamento de sintomas depressivos em estados mistos representa um dilema clínico, principalmente porque os antidepressivos clássicos parecem piorar a instabilidade e a mudança do humor intraepisódio (Post RM et al., 2003). A EMTr demonstrou eficácia na depressão resistente ao tratamento e diferentes protocolos foram adotados e relatados como eficazes e seguros. Vários dados suportam um efeito antidepressivo da EMTr de alta frequência, administrada sobre o CPFDL esquerdo, e de baixa frequência, administrado sobre o CPFDL direito em pacientes deprimidos (uni e bipolares). Além disso, vários estudos demonstraram um baixo risco da EMTr em induzir viradas (hipo)maníacas na depressão bipolar, sugerindo que a EMTr possa ter um efeito estabilizador de humor (Tee MMK et al., 2020).

Existem poucos estudos sobre o tratamento com EMTr em estados mistos. Uma das primeiras publicações nesse campo trata-se de um relato de caso (Zeeuws D et al., 2011) descrevendo um paciente com TB I em episódio misto, resistente à eletroconvulsoterapia, tratado com sucesso com EMTr de alta frequência intensiva (5 sessões por dia durante 4 dias) aplicada sobre o CPFDL esquerdo. Houve melhora simultânea tanto dos sintomas maníacos quanto depressivos do estado misto.

Em 2014, em um ensaio clínico aberto e não-controlado (Pallanti S et al., 2014), foram incluídos 40 pacientes adultos (18 a 65 anos) com diagnóstico de TB em episódio misto de acordo com os critérios dos DSM-IV (mania mista) que eram resistentes ao tratamento farmacológico. A resistência ao tratamento foi definida como a presença de sintomas mistos persistentes, apesar de um ensaio terapêutico de pelo menos 16 semanas com 2 ou mais estabilizadores de humor

e/ou antipsicóticos e/ou antidepressivos. Todos os pacientes foram tratados por 4 semanas antes da estimulação com valproato de sódio (500–2500 mg/dia) como agente estabilizador do humor. A seguir, receberam EMTr de baixa frequência aplicada sobre o CPFDL direito por 3 semanas como potencialização. Na escala de depressão usada pelo estudo (HAM-D) houve uma taxa de resposta de 46,6%, dos quais 28,6% foram remetidos, enquanto que na escala de mania (YMRS) houve uma taxa de resposta de 15%, todos os quais foram remetidos. Os resultados sugerem que a EMTr inibitória sobre o CPFDL direito possa ser uma estratégia de potencialização no tratamento de sintomas depressivos e maníacos em estados mistos, embora a metodologia empregada tenha sido fraca.

Em relação ao local de estimulação, vários estudos neuropsicológicos e de imagem destacaram o papel contrastante na regulação do humor entre os hemisférios direito e esquerdo (Loo CK et al., 2005) e a EMTr de baixa frequência no CPFDL direito mostrou produzir o mesmo efeito antidepressivo que a EMTr de alta frequência no CPFDL esquerdo, tanto em pacientes deprimidos unipolares (Loo CK et al., 2005) quanto pacientes bipolares (Tamas RL et al., 2007; Dell’Osso B et al., 2009a; Dell’Osso B et al., 2009b). Embora em vários estudos com EMTr de alta frequência sobre o CPFDL direito em pacientes bipolares em episódio maníaco tenha sido eficaz como um complemento à farmacoterapia padrão (Kaptan A et al., 2003; Michael N et al., 2004; Saba G et al., 2004), o estudo de Pallanti S et al. (2014) foi o primeiro a mostrar que a EMTr de baixa frequência sobre o CPFDL direito é um tratamento eficaz para sintomas mistos. A maior taxa de resposta aos sintomas depressivos nesse estudo parece indicar que os efeitos benéficos do EMTr de baixa frequência à direita em pacientes com estado misto sejam provavelmente impulsionados principalmente por seu efeito antidepressivo. De acordo com esse estudo, foi observada uma redução estatisticamente significativa dos sintomas depressivos e maníacos na segunda e na terceira semanas de tratamento. O número de estímulos por sessão administrados (420 estímulos/sessão) é o mesmo que esse mesmo autor mostrou ser eficaz e seguro em um estudo anterior sobre depressão unipolar (Pallanti S et al., 2010).

De acordo com a hipótese da assimetria inter-hemisférica cerebral, os hemisférios direito e esquerdo têm efeitos opostos no controle do humor e as aplicações terapêuticas da EMTr deveriam seguir o paradigma de usar estimulação de alta frequência para ativar o córtex pré-frontal esquerdo e estimulação de baixa frequência para suprimir o córtex pré-frontal direito na depressão. Já na mania, seria utilizada estimulação de alta frequência para ativar o córtex pré-frontal direito (Sackeim H et al., 1982).

Em todos os estudos de EMTr no tratamento de sintomas maníacos, os pacientes estavam sendo tratados concomitantemente com uma variedade de medicamentos como lítio, anticonvulsivantes e antipsicóticos, muitas vezes em combinação, por razões éticas e de segurança. Isso dificultou a avaliação dos efeitos da EMTr sozinha na mania e provavelmente reduziu a capacidade dos ensaios controlados de encontrar uma diferença entre a EMTr e os grupos comparadores (Loo C et al., 2011). Os estudos realizados até o momento foram feitos estimulando o córtex pré-frontal direito com EMTr de alta frequência. No entanto, a evidência definitiva da eficácia da EMTr no tratamento da mania, seja como terapia única ou como complemento a medicamentos, ainda não está disponível. A forma ideal de EMTr (local de estimulação, parâmetros) para o tratamento da mania também precisa ser esclarecida (Grisaru N et al., 1998; Kaptan A et al., 2003; Michael N et al., 2004; Saba G et al., 2004; Prahara SK et al., 2009).

3.7 MODALIDADE THETA BURST

Em busca de maneiras mais eficazes de modificar a atividade cerebral, os pesquisadores começaram a investigar novas maneiras de aplicar a EMTr. Vários estudos com modelos animais demonstraram eficácia na indução de plasticidade sináptica usando rajadas de estímulos *theta* de alta frequência (Larson J et al., 1986; Staubli U et al., 1987; Capocchi G et al., 1992). Baseando-se em paradigmas indutores de *long-term potentiation* (LTP) e *long-term depression* (LTD) surgiram vários protocolos de EMTr padronizados conhecidos

como *theta burst stimulation* (TBS) (Huang YZ et al., 2005). Os dados sugerem que a TBS pode exercer efeitos mais rápidos, mais fortes e mais sustentados do que os protocolos de EMTr tradicionais (Beynel L et al., 2014; Bulteau S et al., 2017).

A TBS é uma modalidade de EMTr que envolve pulsos sendo aplicados em rajadas de três pulsos ao mesmo tempo em alta frequência (50 Hz) com um intervalo entre rajadas de 200 ms (5 Hz, que está na faixa da frequência theta). Com base em experimentos em animais (Hess G et al., 1996; Urban J et al., 2001) que mostraram efeitos poderosos na plasticidade sináptica usando rajadas curtas repetidas de estimulação de alta frequência (50-100 Hz) dadas três a cinco vezes por segundo (intervalo *theta*), um estudo piloto investigou o efeito de uma única rajada curta de 50 Hz em baixa intensidade no córtex motor humano, e o estudo relatou que a EMTr na modalidade TBS pode ser aplicada com segurança no córtex humano para estudar a potenciação de longo prazo (Huang YZ et al., 2004). A TBS requer menos tempo de estimulação e menor intensidade (normalmente 80% do limiar motor) para produzir efeitos de longa duração no córtex cerebral humano em comparação com outros protocolos de EMTr conhecidos (Huang YZ et al., 2005).

Existem dois tipos diferentes de TBS que são comumente usados: contínua (cTBS) e intermitente (iTBS), que possuem efeitos inibitórios e excitatórios, respectivamente (Figura 3). No cTBS, 300 a 600 pulsos de TBS são fornecidos sem qualquer interrupção. Este paradigma reduz a excitabilidade cortical, além de sua duração de estimulação, em aproximadamente 20 min para 300 pulsos e em até 1 hora para 600 pulsos. No iTBS, 2 segundos de trens são repetidos a cada 10 segundos por 190 segundos, com um número total de 600 pulsos por sessão (Tabela 17). O iTBS produz efeitos facilitadores na excitabilidade do córtex motor que duram mais que o tempo de estimulação por pelo menos 15 minutos (Huang YZ et al., 2005).

Acredita-se que os efeitos da TBS se originem do córtex, o que é sugerido por registros diretos da atividade córtico-espinal. A TBS pode produzir múltiplos

voleios corticospinais descendentes contendo uma onda direta (D) seguida por várias ondas indiretas (I)(Di Lazzaro V et al., 2013). Um desequilíbrio entre a atividade do CPFDL esquerdo e direito foi proposto na depressão (Grimm S et al., 2008) e diferentes protocolos de TBS têm sido sugeridos para combater essa assimetria inter-hemisférica; a exemplo de aplicação de iTBS à esquerda seguido de cTBS à direita. Alguns estudos investigaram a eficácia antidepressiva da TBS no TDM (Chistyakov et al., 2010; Holzer et al., 2010; Li CT et al., 2014; Plewnia et al., 2014).

O estudo de Li CT et al. (2014) comparou a eficácia antidepressiva de diferentes paradigmas de TBS em 60 pacientes com depressão unipolar resistente a tratamento. Quinze pacientes foram atribuídos a cada grupo: cTBS à direita (1.800 estímulos), iTBS à esquerda (1.800 estímulos), TBS bilateral (3.600 estímulos) e TBS simulada. Este ensaio clínico mostrou uma maior taxa de resposta (66,7%) no grupo com estimulação bilateral e iTBS no CPFDL esquerdo (40%) em comparação com a cTBS (20 %) e o grupo simulado (13,3%). Além disso, os resultados do tratamento com TBS foram associados a diferentes níveis de refratariedade. A resistência ao tratamento (ou seja, falhas no tratamento com antidepressivos), a gravidade dos sintomas e a duração do episódio inicial foram medidos antes da randomização em termos de escores de refratariedade e categorizados em três níveis - refratariedade baixa, moderada e alta. Pacientes com escores de refratariedade mais baixos também responderam à estimulação *sham*, mas as respostas *sham* diminuíram gradativamente conforme o nível de refratariedade ao tratamento aumentou. A estimulação bilateral e o iTBS foram estatisticamente mais eficazes em pacientes com nível de refratariedade moderado a alto, e o cTBS em pacientes com refratariedade moderada. A melhor resposta foi observada no grupo de refratariedade moderada, e foi sugerido que os pacientes nesse grupo podem ter uma disfunção cerebral subjacente que é mais tratável por TBS. Nesse mesmo estudo (Li CT et al., 2014) foi realizado um acompanhamento de 12 semanas dos pacientes submetidos a TBS e os dados revelaram uma taxa de resposta total de 57,9%, que é semelhante à taxa de resposta do tratamento de fase aguda com EMTr clássica (58%) (Carpenter LL et al., 2012). Também é

importante notar que a alteração nos escores médios da *Hamilton Rating Scale for Depression* (HDRS) com TBS bilateral nesse estudo foi de 52,5% após 2 semanas, uma taxa mais alta do que a maioria dos estudos com EMTr clássica (Daskalakis ZJ et al., 2008).

Poucos estudos se concentraram na avaliação da TBS na depressão do TB. Um desses ensaios clínicos (Beynel L et al., 2014) avaliou três semanas de TBS intermitente diário atribuído aleatoriamente (iTBS) ou tratamento simulado em pacientes com depressão bipolar. No pós - tratamento, os pacientes que receberam o iTBS ativo demonstraram melhorias no humor deprimido (conforme avaliado por meio da escala MADRS; Montgomery & Asberg, 1979) com as melhorias de humor correlacionadas com o desempenho em uma tarefa atencional; uma descoberta que reflete o potencial da tarefa a ser usada como uma métrica de resposta ao tratamento com EMTr.

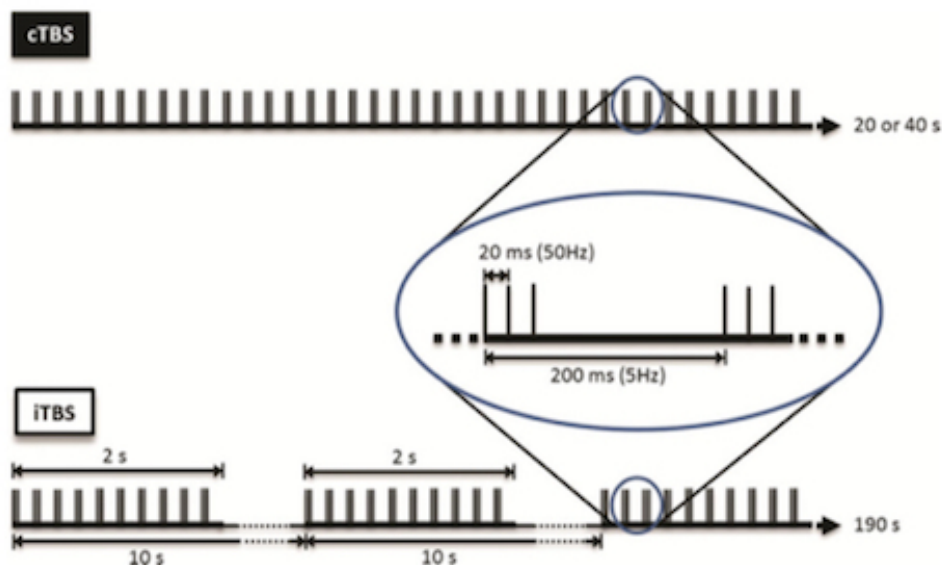
A EMTr é geralmente bem tolerada com alguns efeitos colaterais leves, como dor de cabeça e no pescoço. No entanto, ela representa um risco de convulsão e foram estabelecidas diretrizes de segurança extensas para sua aplicação (Rossi S et al., 2009). Teoricamente, a TBS tem o potencial de ter um risco maior de indução de convulsão do que a EMTr clássica devido aos seus *bursts* de alta frequência, mas também pode ser visto como um protocolo mais seguro, pois usa menos pulsos em uma duração mais curta e em menor intensidade. Devido à falta de estudos de segurança do TBS, as diretrizes atuais de segurança da EMTr não incluem procedimentos específicos para minimizar os efeitos adversos da estimulação TBS. No entanto, a aplicação de TBS em pesquisas e campos clínicos aumentou desde sua introdução, e sua segurança tem sido investigada. Uma revisão sistemática (Oberman L et al., 2011) relatou que convulsão ocorreu apenas uma vez com TBS até o momento, e é responsável pelo risco bruto de convulsão por sessão de 0,02%. O risco bruto geral de eventos adversos leves foi estimado em 1,1%, e esses achados foram comparáveis aos protocolos de EMTr de alta frequência. Deve-se observar que a convulsão ocorreu em uma intensidade de 100% do limiar motor, enquanto a maioria dos estudos seguiu o paradigma TBS original em 80% do limiar motor (Huang YZ et al., 2005).

A segurança da TBS foi avaliada nos estudos de eficácia antidepressiva e foi considerada segura e com baixo risco de convulsões. Os efeitos colaterais comuns incluíram cefaleia e tontura, especialmente com a estimulação bilateral. O aumento da intensidade de 80 a 100% do limiar motor e o número de estímulos de 1.200 a 3.600 por dia não causou nenhum efeito adverso significativo (Chistyakov AV et al., 2010; Li CT et al., 2014; Plewnia C et al., 2014).

Em 2018, foi publicado um ensaio clínico randomizado de não-inferioridade (THREE-D)(Blumberger DM et al., 2018) com o objetivo de estabelecer a eficácia clínica, segurança e tolerabilidade da iTBS em comparação com a EMTr padrão em 10 Hz em adultos com depressão unipolar resistente ao tratamento (Tabela 21). Os participantes tinham idades entre 18-65 anos, foram diagnosticados com um episódio depressivo maior (unipolar) resistente ao tratamento atual ou não podiam tolerar pelo menos dois antidepressivos no episódio atual, estavam recebendo doses estáveis de medicamentos antidepressivos por pelo menos 4 semanas antes da consulta inicial e tinham pontuação na escala de depressão (*Hamilton Rating Scale for Depression*) de pelo menos 18 pontos (depressão moderada ou grave). Os participantes foram tratados com EMTr padrão ou iTBS no córtex CPFDL esquerdo, administrado em 5 dias por semana durante 4-6 semanas. Foram alocados aleatoriamente 205 participantes para receber 10 Hz EMTr padrão e 209 para receber iTBS. Depois das perdas ao longo do tratamento, 192 (94%) participantes no grupo EMTr padrão e 193 (92%) no grupo iTBS foram avaliados para o desfecho primário após 4-6 semanas de tratamento. As pontuações da HRSD melhoraram em média de 23,5 para 13,4 pontos no grupo EMTr padrão e de 23,5 para 13,4 pontos no grupo iTBS (diferença ajustada 0,01, menor IC 95% -1,16; $p = 0,011$), que indicou não inferioridade do iTBS em relação à EMT padrão. A intensidade de autoavaliação da dor associada ao tratamento foi maior no grupo iTBS do que no grupo EMTr. As taxas de abandono não diferiram entre os grupos ($p = 0,6004$). O evento adverso mais comum relacionado ao tratamento foi cefaleia em ambos os grupos. Como as sessões de TBS são bem mais curtas em duração do que as sessões de EMTr padrão, conclui-se que com o uso do iTBS, o número de pacientes tratados

por dia com os dispositivos EMTr atuais pode ser maior sem comprometer a eficácia clínica.

Uma das últimas revisões sistemáticas sobre o uso da TBS no tratamento da depressão (resistente e não-resistente a tratamento) foi recentemente publicada (Chu HT et al., 2021). No total, foram incluídos 10 estudos, incluindo 6 ensaios clínicos randomizados (ECRs; n = 294) e 4 ensaios clínicos não controlados (não-ECRs; n = 297) (Tabela 22). O tamanho do efeito geral da taxa de resposta e remissão foram de 0,38 (IC 95% 0,29-0,48) e 0,20 (IC 95% 0,13-0,29), respectivamente quando a análise foi realizada com todos os estudos (controlados e não-controlados). Quando foram analisados apenas os estudos controlados por *sham*, o tamanho de efeito da taxa de resposta e remissão foram de 3,64 (IC 95% 1,61-8,23) e 2,45 (IC 95% 1,11-5,42), respectivamente. Notavelmente, o grupo TBS mostrou eficácia favorável sem grandes eventos adversos. O tratamento com TBS foi mais eficiente em termos de tempo e energia do que o EMTr padrão. Essa revisão sistemática com metanálise reforçou a evidência de que a TBS aplicada sobre o CPFDL está associada a efeitos antidepressivos significativos, juntamente com tolerabilidade favorável.



Fonte: Chung SW et al., 2015.

Figura 3. Protocolo de TBS: (1) cTBS: estimulação contínua por 20 a 40s, induzindo um efeito semelhante ao LTD (inibitório); (2) iTBS: estimulação intermitente por 2s a cada 10s por 190s, induzindo um efeito semelhante ao LTP (excitatório).

Tabela 21. Parâmetros de EMTr e TBS no tratamento da depressão.

	EMTr		TBS	
	Baixa frequência	Alta Frequência	cTBS	iTBS
Intensidade em relação ao LM	110% LM	120% LM	80% LM	80% LM
Frequência	1 Hz	10 Hz	50 Hz	50 Hz
Intervalo entre estímulos	1s	100 ms	20 ms	20 ms
Duração do trem	20 min	4 s	20 a 40 s	2 s
Intervalo inter-trem	-	25 s	200 ms	200 ms
Intervalo inter-blocos	-	-	-	10 s
Número de trens	-	75	-	10 (cada bloco)
Número total de pulsos	1200	3000	300 a 600	600
Local de aplicação	CPFDL direito	CPFDL esquerdo	CPFDL direito	CPFDL esquerdo

Fonte: Blumberger DM et al., 2018.

Tabela 22. Ensaio s cl nicos controlados de TBS no tratamento da depress o (uni e bipolar).

Estudo	Diagn ostico	Tratamento	DRT	Protocolo	Grupo ativo/Grupo sham (n)
Plewnia et al., 2014	TDM	Potencializa o	ND	Bilateral	16/16
Li CT et al., 2014 (iTBS)	TDM	Potencializa o	Sim	iTBS	15/15
Li CT et al., 2014 (bilateral)	TDM	Potencializa o	Sim	Bilateral	15/15
Prasser et al., 2015	TDM + TB	Potencializa o	ND	Bilateral	20/17
Chistyakov et al., 2015	TDM + TB	Potencializa o	Sim	cTBS	15/14
Duprat et al., 2016	TDM	Monoterapia	Sim	iTBS	22/25
Li CT et al., 2020	TDM	Monoterapia	Sim	iTBS	35/35

Fonte: Chu HT et al., 2021.

Pelo fato de ter sido introduzida mais recentemente no rol de tratamentos cl nicos, n o h relatos de nenhum ensaio cl nico publicado com a TBS especificamente direcionada para o tratamento dos estados mistos (uni ou bipolar).

4. RACIONAL E OBJETIVOS DO ESTUDO

O principal objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da estimulação magnética transcraniana modalidade TBS bilateral como um tratamento de potencialização para estabilizadores de humor ou antidepressivos no TB e TDM em episódios depressivos maiores moderados e graves com características mistas. O racional para a avaliação do objetivo principal foi a realização de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com estimulação simulada (sham). Outros objetivos do estudo foram: avaliar a segurança e tolerabilidade da estimulação magnética transcraniana modalidade TBS; avaliar o efeito da TBS bilateral em outras escalas clínicas (ansiedade, impressão clínica global, funcionalidade, impulsividade).

5. HIPÓTESES DO ESTUDO

A hipótese principal deste estudo foi de que a aplicação da estimulação magnética transcraniana modalidade theta-burst bilateral ativa em pacientes com depressão mista poderia produzir uma redução maior e estatisticamente significativa na escala de depressão empregada em comparação com a estimulação simulada.

6. MÉTODO

6.1 DESENHO DO ESTUDO

Conduzimos um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos e controlado por *sham*, com 6 semanas de duração, compreendendo 5 dias consecutivos por semana nas primeiras 3 semanas e depois 2 dias por semana até a semana 6. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de São Paulo em 25/06/2018 (CAAE: 80237017.6.0000.0068 Número do parecer: 2.733.369) e foi realizado de acordo com os princípios estabelecidos pela Declaração de Helsinque (Williams JR et al., 2008) e o Documento Americano de Boas Práticas Clínicas (Castelein S et al., 2014). O protocolo foi publicado em www.clinicaltrials.gov com o número NCT04123301 antes da sua execução e também em um periódico (desenho, racional e objetivos) ao longo de sua execução (Tavares DF et al., 2020).

6.2 PARTICIPANTES

As estratégias de recrutamento de participantes incluíram referências de outros médicos, pacientes de clínicas de transtornos de humor e busca por demanda espontânea obtida por meio de propaganda em mídias sociais e jornais locais. Foram selecionados pacientes adultos, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de TB tipo I, TB tipo II ou TDM em um episódio depressivo maior atual moderado ou grave com características mistas. O diagnóstico do subtipo de transtorno do humor foi obtido e confirmado por meio de uma versão validada para o português da entrevista estruturada do DSM-IV (*Structured Clinical Interview - SCID IV*) (Del-Ben CM et al., 2010). O diagnóstico de episódio depressivo maior moderado ou grave com características mistas foi obtido por meio de uma pontuação na escala de avaliação de depressão de Montgomery – Åsberg (MADRS)(Hawley C et al., 2002; Duarte-Guerra LS et al., 2016) superior a 19 pontos e de uma pontuação na escala de avaliação de mania de Young (YMRS)(Vilela J et al., 2005) igual ou superior a 1 ponto em três ou

mais itens da escala, em consonância com os critérios usados no *International Mood Disorders Collaborative Project* (McIntyre R et al., 2013) e consistente com outras definições de depressão mista publicadas (Goldber JF et al., 2009; Azorin JM et al., 2012; Swann AC et al., 2013; Tohen M et al., 2014). Os pacientes incluídos deveriam estar necessariamente usando um tratamento farmacológico de primeira ou segunda linha para um episódio depressivo agudo do TDM, TB I ou TB II, de acordo com as diretrizes da Rede canadense para tratamento de transtornos de humor e ansiedade (CANMAT) (Tabelas 23, 24 e 25)(Kennedy SH et al., 2016; Yatham LN et al., 2018); portanto, a TBS foi aplicada como um tratamento adjuvante em pacientes que não responderam a pelo menos um ensaio de tratamento medicamentoso adequado. A farmacoterapia permaneceu estável durante a intervenção com TBS, e os pacientes deveriam estar usando doses farmacológicas adequadas por pelo menos 4 semanas antes do início do estudo. Medicamentos como benzodiazepínicos só eram permitidos em baixas doses (menos de 3 mg por dia de lorazepam ou dose equivalente). Todos os pacientes incluídos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido concordando com as regras para participação no estudo.

Os critérios de não-inclusão foram: (1) diagnóstico concomitante de outros transtornos neuropsiquiátricos (avaliados clinicamente), como: esquizofrenia, demências, retardo mental, transtorno mental orgânico ou epilepsia; (2) presença de depressão psicótica (avaliada clinicamente); (3) ideação suicida aguda (avaliada por entrevista e avaliação clínica); (4) gravidez suspeita ou confirmada (avaliada por teste bioquímico); (5) mulheres em amamentação; (6) doença clínica grave ou instável (avaliada clinicamente); (7) contraindicações específicas para TBS: crises epiléticas anteriores; alteração no eletroencefalograma em algum momento da vida (por meio de relato do paciente); acidente vascular cerebral anterior; TCE grave prévio (com neurocirurgia); objeto metálico na cabeça (exceto boca) como peça de projétil, clipe cirúrgico, fragmentos de soldagem; qualquer dispositivo implantado (marca-passo cardíaco, cateter intravenoso). Transtornos de personalidade, ansiedade e uso de substâncias foram permitidos como comorbidades, desde que o diagnóstico principal fosse um transtorno de humor (TB ou TDM).

Tabela 23. Tratamentos de primeira e segunda linha do TDM (CANMAT 2016).	
PRIMEIRA LINHA	<ul style="list-style-type: none"> • Agomelatina 25-50 mg/dia • Bupropiona 150-300 mg/dia • Citalopram 20-40 mg/dia • Desvenlafaxina 50 – 100 mg/dia • Duloxetina 60 – 120mg/dia • Escitalopram 10 – 20 mg/dia • Fluoxetina 20 – 60 mg/dia • Fluvoxamina 100 – 300 mg/dia • Mirtazapina 15 – 45 mg/dia • Paroxetina 20 – 60 mg/dia • Sertralina 50 – 200 mg/dia • Venlafaxina 75 – 225 mg/dia • Vortioxetina 10 – 20 mg/dia
SEGUNDA LINHA	<ul style="list-style-type: none"> • Amitriptilina 150 – 300 mg/dia • Imipramina 150 – 300 mg/dia • Clomipramina 150 – 200 mg/dia • Nortriptilina 75 – 150 mg/dia • Trazodona 150 – 300 mg/dia • Quetiapina 150 – 300mg/dia

Fonte: Kennedy SH et al., 2016.

Tabela 24. Tratamentos de primeira e segunda linha da depressão bipolar tipo I (CANMAT 2018).	
PRIMEIRA LINHA	<ul style="list-style-type: none"> • Quetiapina 300 – 600 mg/dia • Lítio litemia 0,6 – 1,2 mEq/L • Lamotrigina 100 – 200 mg/dia • Lurasidona 40 – 80 mg/dia • Lítio/Divalproato + Lurasidona • Lítio/Divalproato + Lamotrigina
SEGUNDA LINHA	<ul style="list-style-type: none"> • Olanzapina 5 – 20 mg/dia + Fluoxetina 20 – 60 mg/dia • Divalproato de sódio • Lítio/Divalproato + ISRS/Bupropiona • ECT

Fonte: Yatham LN et al., 2018.

Tabela 25. Tratamentos de primeira e segunda linha da depressão bipolar tipo II (CANMAT 2018).	
PRIMEIRA LINHA	<ul style="list-style-type: none"> • Quetiapina 300 – 600 mg/dia
SEGUNDA LINHA	<ul style="list-style-type: none"> • Lítio • Lamotrigina • Bupropiona* • Sertralina* • Venlafaxina* <p>* Recomendações não utilizadas neste estudo por se tratar de uma amostra com pacientes em depressão mista.</p>

Fonte: Yatham LN et al., 2018.

6.3 RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO

Os participantes foram randomizados por meio de uma lista gerada por computador criada pelo site www.randomization.com. Foi realizada uma randomização em blocos com permutação da ordem e do tamanho dos blocos, na proporção de 1:1. A alocação foi realizada sequencialmente, ou seja, à medida que os participantes eram incluídos no estudo eles seguiam uma ordem do número 1 ao 100 e apenas uma secretária possuía acesso à lista de randomização para identificar a qual grupo de intervenção (ativo ou simulado) cada participante pertencia. Uma vez identificado o grupo de intervenção, a secretária entregava ao médico aplicador da estimulação a bobina de estimulação verdadeira ou a bobina de estimulação simulada. As bobinas eram idênticas tanto em termos físicos, quanto aos ruídos e estímulos sensoriais que produziam no participante. Assim, tanto os participantes quanto o pessoal que aplica as sessões de estimulação estavam cegos quanto ao grupo de intervenção a que cada participante pertencia. Os avaliadores das escalas também não tinham conhecimento do status do grupo de alocação de cada participante.

6.4 INTERVENÇÃO

As sessões de TBS foram realizadas usando o dispositivo MagPro X100 TMS (Magventure, Lucernemarken, Dinamarca) e bobina Cool-B65 A/P (Magventure,

Lucernemarken, Dinamarca). Uma bobina em oito idêntica para estimulação ativa e simulada foi usada. A bobina foi posicionada sobre o CPFDL e a localização cortical foi obtida por meio de medidas anatômicas (posições F3 e F4 determinadas pelo Sistema Eletroencefalográfico Internacional 10 - 20) à direita e à esquerda. Como não à época do desenho do estudo ainda não haviam ensaios clínicos avaliando a TBS especificamente em episódios depressivos mistos, nosso protocolo clínico foi baseado em um estudo (Li CT et al., 2014) que avaliou a TBS no TDM resistente ao tratamento, mostrando que a estimulação TBS bilateral (cTBS à direita e iTBS à esquerda) produzia melhores resultados em comparação com a iTBS à esquerda. Como os estados mistos são em sua maioria estados de humor resistentes aos tratamentos convencionais, optamos pelo uso de TBS bilateral em nosso estudo.

As seções de TBS bilaterais foram aplicadas na seguinte ordem: primeiro estimulação inibitória com TBS contínuo (cTBS) sobre o CPFDL direito, seguido de estimulação excitatória com TBS intermitente (iTBS) sobre o CPFDL esquerdo. Os seguintes parâmetros foram usados: na cTBS, rajadas de 3 pulsos a 50 Hz (intervalo de 20ms entre os estímulos) foram aplicados continuamente por 120 segundos totalizando 1.800 pulsos no CPFDL direito e na iTBS, rajadas de 3 pulsos a 50Hz (intervalo de 20ms entre os estímulos) foram aplicados por 2 segundos de duração e repetidas a cada 10 segundos por um tempo total de 570 segundos, também totalizando 1.800 pulsos no CPFDL esquerdo, ambos com 80% do limiar motor. O limiar motor era obtido com uma bobina de estimulação verdadeira do serviço antes de cada sessão de estimulação que era realizada. O limiar motor corresponde ao estímulo mínimo necessário para gerar uma contração muscular visível no dedo indicador em 3 de 5 tentativas, de acordo com parâmetros de segurança publicados anteriormente (Oberman L et al., 2011).

Os participantes realizaram uma sessão por dia durante cinco dias consecutivos (segunda a sexta-feira) na primeira, segunda e terceira semanas e, em seguida, sessões 2 dias por semana, com um intervalo de pelo menos 1 dia entre as sessões, por mais 3 semanas.

6.5 MASCARAMENTO

Por se tratar de um estudo duplo-cego, tanto os psiquiatras que fizeram as avaliações clínicas, os pesquisadores que aplicaram as sessões de TBS e os participantes do estudo não souberam do tratamento administrado a cada participante até o final do estudo.

6.6 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

6.6.1 ENTREVISTA CLÍNICA

Em uma primeira etapa da avaliação clínica, utilizamos a entrevista clínica padronizada pela Associação Brasileira de Transtorno Bipolar (ABTB) que coleta dados demográficos (idade, sexo, cor, estado civil, número de filhos, tempo de estudo, status ocupacional e renda individual mensal), história médica geral (convulsões, traumatismo cranioencefálico com perda de consciência, enxaqueca, asma, diabetes, hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipertensão arterial e acidente vascular encefálico), hábitos de vida (tabagismo passado, tabagismo atual, uso de chá preto/chimarrão, uso de café, uso de refrigerante de cola e uso de energético), fatores relacionados ao sexo feminino (uso de método contraceptivo, menopausa e terapia de reposição hormonal), antecedente pessoal psiquiátrico (psicoterapia e ECT) e antecedente familiar psiquiátrico (depressão, transtorno bipolar).

Em uma segunda etapa da avaliação clínica, coletamos dados sobre o diagnóstico psiquiátrico atual (transtorno depressivo maior, TB tipo I ou TB tipo II) bem como dados sobre polaridade predominante, características dos episódios maníacos (número de episódios; humor eufórico ou disfórico; presença de psicose e número de internações prévias), características dos episódios hipomaníacos (número de episódios; humor eufórico ou disfórico), características dos episódios depressivos (número de episódios; humor

melancólico ou atípico; presença de psicose e número de internações prévias).

Em uma terceira etapa da avaliação clínica, investigamos todos os sintomas depressivos, todos os sintomas maníacos, sintomas ansiosos e outros sintomas associados à depressão mista (Tabela 26).

Tabela 26. Avaliação clínica dos sintomas maníacos, depressivos e mistos.	
SINTOMAS DEPRESSIVOS	<ul style="list-style-type: none"> • Humor deprimido (tristeza, choro fácil, pessimismo, desesperança) • Anedonia • Alteração de apetite/peso (perda ou ganho) • Alteração do sono (insônia ou hipersonia) • Alteração da psicomotricidade (lentificação ou agitação) • Fadiga ou perda de energia • Redução dos impulsos (indecisão, procrastinação) • Culpa excessiva ou inapropriada • Dificuldade de concentração (redução no foco) • Pensamentos de morte, ideação suicida ou tentativas de suicídio
SINTOMAS (HIPO)MANÍACOS	<ul style="list-style-type: none"> • Humor expansivo • Redução da necessidade de sono • Aceleração de pensamentos ou fuga de ideias • Grandiosidade ou autoestima elevada • Aumento de energia ou atividade dirigida • Pressão por falar ou fuga de ideias • Aumento de impulsividade: <ul style="list-style-type: none"> () sexo/libido () gastos/presentes/doações () jogos/apostas () celular/internet () drogas (maconha, álcool, cocaína, ecstasy, etc) () estimulantes (café, energético, anfetaminas) () fumar () abuso de analgésicos, calmantes, relaxantes e hipnóticos () comer () roubar () mentir () obsessão amorosa () ciúmes excessivos () mudança impulsiva de visual () tatuagens e <i>piercings</i> () compulsão por trabalho ou estudo • Irritabilidade • Distraibilidade • Agitação psicomotora
SINTOMAS ANSIOSOS	<ul style="list-style-type: none"> • Expectativa apreensiva, tensão ou preocupação • Sentir-se inquieto • Dificuldade de concentração por pensamentos de preocupação • Medo de que algo terrível possa acontecer • Sentir que pode perder o controle de si mesmo

OUTROS SINTOMAS ASSOCIADOS À DEPRESSÃO MISTA	<ul style="list-style-type: none"> • Intensificação do humor deprimido (angústia, aflição, desespero) • Labilidade do humor • Hiper-reatividade a estressores ambientais • Desregulação do ciclo sono-vigília (dificuldade para desligar à noite e dificuldade para sair da cama de manhã) • Completa inversão do ciclo sono-vigília (acordado a noite toda e dormindo durante o dia) • Autoagressividade ou automutilação.
---	---

Em uma quarta etapa da avaliação clínica, investigamos a presença de outros diagnósticos clínicos (referido pelo paciente), como: cefaleia tensional, enxaqueca, esclerose múltipla, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, dislipidemia (colesterol e/ou triglicérides), obesidade (IMC > 30 kg/m²), constipação intestinal crônica, hipertensão arterial, infarto recente (< 1 mês), hipotireoidismo, síndrome do intestino irritável, gastrite ou refluxo gastroesofágico, dismenorreia, endometriose, urticária recorrente, dermatite atópica, psoríase, dermatite seborreica, diabetes mellitus, asma brônquica, arritmias cardíacas, litíase biliar, litíase renal, fibromialgia, outros quadros dolorosos crônicos, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Em uma quinta, e última, etapa da avaliação clínica, investigamos a presença de outros diagnósticos psiquiátricos recebidos pelo psiquiatra que encaminhou o paciente ao estudo (referidos pelo paciente): transtornos de ansiedade (transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social, fobias específicas, transtorno do pânico); transtorno do estresse pós-traumático (TEPT); transtorno do espectro obsessivo-compulsivo (TOC); transtorno disruptivos do déficit do controle do impulso (transtorno desafiador-opositor, transtorno explosivo intermitente, transtorno de conduta, cleptomania); transtornos alimentares (anorexia nervosa, bulimia nervosa, transtorno de compulsão alimentar); transtorno por uso de substância (álcool, maconha, cocaína, tabaco, ecstasy); TDAH; transtornos de personalidade (histriônica, borderline, narcisista, antissocial, etc).

6.6.2 ENTREVISTA DIAGNÓSTICA

O diagnóstico de cada paciente incluído no estudo foi confirmado pela Entrevista estruturada para transtornos do Eixo I – versão para pesquisa (SCID I/P)(Del-Ben CM et al., 2010) do DSM-IV modificada com os critérios e especificadores do DSM-5, porém, sem a exclusão dos sintomas distraibilidade, irritabilidade e agitação psicomotora

6.6.3 ESCALAS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

As escalas MADRS (Hawley C et al., 2002; Duarte-Guerra LS et al., 2016) e YMRS (Vilela J et al., 2005) foram utilizadas para definir a entrada do paciente no estudo e para o cálculo dos desfechos primário e secundários. Por meio delas também foram definidos os critérios de **resposta** (redução $\geq 50\%$ na escala MADRS a partir do valor basal) e **remissão** (MADRS ≤ 10). Essas escalas foram aplicadas na visita inicial (*baseline*), ao final da semana 1, ao final da semana 2, ao final da semana 3 e ao final da semana 6 de intervenção. A escala MADRS é uma escala de 10 itens, desenvolvida em 1979, que é especialmente indicada para avaliar **resposta a um determinado tratamento**, mas válida também para avaliação da **gravidade** da depressão. Os 10 itens avaliados abrangem: tristeza aparente, tristeza relatada, tensão interna, sono, apetite, concentração, energia, capacidade de sentir prazer, pessimismo e ideias de morte/suicídio). Cada item recebe escore de 0 a 6 e o escore máximo é de 60. As pontuações padronizadas são: 11 a 19 pontos – depressão leve; 20 a 34 pontos - depressão moderada e ≥ 35 pontos - depressão grave. A escala YMRS é uma escala de 11 itens que é amplamente usada para avaliar a **gravidade** dos sintomas maníacos. Os 11 itens avaliados abrangem: humor expansivo ou elevado, aumento de energia e atividade motora, interesse sexual, redução da necessidade do sono, irritabilidade, discurso, forma do pensamento, conteúdo do pensamento, comportamento agressivo, aparência e crítica sobre o estado mórbido. Sete itens recebem escore de 0 a 4 pontos e 4 itens recebem escore de 0 a 8 pontos, sendo o escore máximo de 60. As pontuações padronizadas são: 15 a 20 pontos –

hipomania e ≥ 21 pontos – mania. Como já mencionado anteriormente, por se tratar de uma população com predomínio de sintomas de depressão concomitantes a alguns sintomas de mania, consideramos uma pontuação igual ou superior a 1 ponto em três ou mais itens da YMRS para definir a depressão com características mistas, em consonância com os critérios usados no *International Mood Disorders Collaborative Project* (McIntyre R et al., 2013). Também definimos que uma pontuação na YMRS ≥ 15 pontos seria um critério para exclusão do paciente do estudo, por corresponder ao ponto de corte para hipomania, e portanto, uma mudança de diagnóstico de depressão mista para hipomania mista ou mania mista.

Também foram utilizadas a escala de Impressão Clínica Global de Gravidade (CGI-S)(Guy W et al., 1976), a escala de funcionamento global (GAF)(Jones SH et al., 1995) e a escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A)(Freire MA et al., 2014). Essas escalas foram aplicadas na visita inicial (*baseline*), ao final da semana 1, ao final da semana 2, ao final da semana 3 e ao final da semana 6 de intervenção. A CGI-S é uma escala de 7 pontos que exige que o médico avalie a gravidade da doença do paciente no momento da avaliação, em relação à experiência anterior do médico com pacientes que têm o mesmo diagnóstico. As classificações possíveis de gravidade são: 1 ponto - não está doente; 2 pontos - muito leve; 3 pontos - leve; 4 pontos - moderada; 5 pontos - acentuada; 6 pontos - grave; 7 pontos - extremamente grave. A escala de avaliação global do funcionamento (GAF) é uma escala bastante utilizada para rastrear o progresso na funcionalidade dos pacientes em termos globais, através da atribuição de uma medida única, que pode variar de 0 a 100. A HAM-A é uma escala que avalia a gravidade da ansiedade e consiste em 14 itens, cada um definido por uma série de sintomas (humor ansioso, tensão, medo, insônia, prejuízos cognitivos, humor deprimido, sintomas motores, sintomas sensoriais, sintomas cardiovasculares, sintomas respiratórios, sintomas genitourinários, sintomas autonômicos, comportamento na entrevista e alterações de exame físico). Cada item é classificado em uma escala de 5 pontos, variando de 0 (ausente) a 4 (grave). As classificações de gravidade padronizadas são: 18 a 24 pontos - ansiedade leve; 25 a 29 pontos - ansiedade moderada e ≥ 30 pontos - ansiedade

grave.

6.6.4 ESCALA DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA

A WHOQOL (*World Health Organization Quality of Life*) é uma escala autoaplicável tipo Likert (de 1 a 5, quanto maior a pontuação melhor a qualidade de vida) que foi desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e foi utilizada neste estudo, na versão abreviada (26 itens), traduzida e validada para a população brasileira (Fleck MP et al., 2000). Avalia seis domínios relacionados à qualidade de vida: físico, psicológico, independência, relações sociais, meio ambiente e espiritualidade. Varia de 26 a 130 pontos, mas não apresenta valores médios normatizados. A WHOQOL foi aplicada na visita inicial (*baseline*) e ao final da semana 6 de intervenção.

6.6.5 ESCALA DE AVALIAÇÃO DE IMPULSIVIDADE

A escala BIS-11 (*Barratt Impulsivity Scale – 11 items*) é uma escala autoaplicável tipo Likert (de 1 a 4, quanto maior a pontuação maior a impulsividade) que foi traduzida e validada para a população brasileira (Malloy-Diniz LF et al., 2010) e avalia a impulsividade em 3 domínios: motora, planejamento e atenção. É autoaplicável e contém 11 itens. Varia de 30 a 120 pontos, mas não apresenta valores médios normatizados. A BIS-11 foi aplicada na visita inicial (*baseline*) e ao final da semana 6 de intervenção.

6.6.6 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA TOLERABILIDADE

Para avaliação dos efeitos colaterais associados à EMTr utilizamos uma escala padronizada pelo Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação e Estimulação Magnética (SIN-EMT) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP) que rastreia efeitos colaterais típicos da estimulação magnética transcraniana. Os dados foram quantificados quanto à presença dos sintomas (0-ausente, 1-leve, 2-moderado e 3-forte) e

quanto a relação com que o paciente atribui o sintoma à estimulação (0-nenhuma, 1-remota, 2-possível, 3-provável e 4-definitiva) (Tabela 27).

A frequência de virada maníaca emergente do tratamento e agravamento da depressão decorrente do tratamento também foram avaliados.

Tabela 27. Escala de efeitos colaterais típicos da EMTr.

SINTOMAS	PRESENÇA DO SINTOMA	RELAÇÃO DO SINTOMA COM A APLICAÇÃO
Cefaleia		
Dor cervical		
Dor no couro cabeludo		
Queimação no couro cabeludo		
Dificuldade auditiva		
Dificuldade de concentração		
Alterações cognitivas		
Variações de humor		
Convulsão		

6.7 CRONOGRAMA DAS AVALIAÇÕES CLÍNICAS

As avaliações clínicas com o psiquiatra foram realizadas 1x/semana (Sextas-Feiras) até o final da semana 3 e, posteriormente, uma avaliação final foi realizada ao final da semana 6. Os eventos adversos foram avaliados todos os dias durante a primeira semana e, em seguida, uma vez por semana (Sextas-Feiras) até o final da semana 6. Na tabela 28 disponibilizamos o cronograma de aplicação das escalas utilizadas nesse estudo.

Tabela 28. Cronograma das escalas de avaliação clínica.

Escalas	Baseline	Final da semana 1	Final da semana 2	Final da semana 3	Final da semana 6
SCID I/P modificada	X				
MADRS	X	X	X	X	X
YMRS	X	X	X	X	X
WHOQOL	X				X
BIS-11	X				X
CGI-S	X	X	X	X	X
GAF	X	X	X	X	X

HAM-A	X	X	X	X	X
Escala de efeitos colaterais típicos da EMT	X	X	X	X	X

Legenda: SCID I/P, Entrevista clínica estruturada do Eixo I do DSM-IV - versão pesquisa; MADRS, Escala de depressão de Montgomery – Åsberg; YMRS, Escala de avaliação de mania de Young; WHOQOL, Questionário de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde; BIS-11, Escala de impulsividade de Barratt; CGI-S, Escala de impressão clínica global – gravidade; GAF, Avaliação global do funcionamento; HAM-A, Escala de ansiedade de Hamilton; EMT, estimulação magnética transcraniana.

6.8 AVALIAÇÃO DA CONFIABILIDADE DO MASCARAMENTO

Ao final da semana 6 de intervenção foi perguntado aos pacientes e aos médicos que realizaram a aplicação da intervenção se eles achavam que foi realizada a intervenção ativa ou simulada e qual a porcentagem (0 a 100%) de certeza sobre essa resposta. Dessa maneira, conseguimos ao final da análise definir a integridade do mascaramento no estudo.

6.9 DESFECHOS CLÍNICOS

▪ DESFECHO PRIMÁRIO:

- diferença na pontuação da escala MADRS desde a visita inicial (*baseline*) até o final da semana 3 de intervenção entre os grupos *sham* e ativo.

▪ DESFECHOS SECUNDÁRIOS:

- taxa de resposta (50% ou mais de redução na escala MADRS)(Kupfer DJ et al., 1991) desde a visita inicial até o final da semana 3 de tratamento nos grupos *sham* e ativo;

- taxa de resposta (50% ou mais de redução na escala MADRS)(Kupfer DJ et al., 1991) desde a visita inicial até o final da semana 6 de tratamento nos grupos *sham* e ativo;

- taxa de remissão (MADRS <11 pontos)(Hawley C et al., 2002) ao final da semana 3 de tratamento nos grupos *sham* e ativo;

- taxa de remissão (MADRS <11 pontos)(Hawley C et al., 2002) ao final da semana 6 de tratamento nos grupos *sham* e ativo;
- diferença na pontuação da escala de ansiedade de Hamilton (HAM-A) desde a visita inicial até o final das semanas 3 e 6 de intervenção entre os grupos *sham* e ativo;
- diferença na pontuação da escala de impressão clínica global - gravidade (GCI-S) desde a visita inicial até o final das semanas 3 e 6 de intervenção entre os grupos *sham* e ativo;
- diferença na pontuação da escala avaliação do funcionamento global (GAF) desde a visita inicial até o final das semanas 3 e 6 de intervenção entre os grupos *sham* e ativo;
- diferença na pontuação do questionário de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL) desde a visita inicial até o final da semana 6 de intervenção entre os grupos *sham* e ativo;
- diferença na pontuação da escala de impulsividade de Barratt (BIS-11) desde a visita inicial até o final da semana 6 de intervenção entre os grupos *sham* e ativo;
- diferença na escala de efeitos colaterais típicos da EMT desde a visita inicial até o final das semanas 3 e 6 de tratamento entre os grupos *sham* e ativo;
- diferença na taxa de virada maníaca emergente do tratamento desde a visita inicial até o final das semanas 3 e 6 de tratamento entre os grupos *sham* e ativo;
- diferença na taxa de piora da depressão desde a visita inicial até o final das semanas 3 e 6 de tratamento entre os grupos *sham* e ativo;
- diferença na taxa de acerto relacionada ao cegamento por parte do paciente ao final da semana 6 de tratamento entre os grupos *sham* e ativo;
- diferença na taxa de acerto relacionada ao cegamento por parte dos aplicadores da EMT ao final da semana 6 de tratamento entre os grupos *sham* e ativo;

6.10 CRITÉRIOS DE SAÍDA DO ESTUDO

Os pacientes foram retirados do estudo se atendessem a um ou mais dos seguintes critérios:

- (1) Abandono do estudo por conta própria;
- (2) Falta em duas visitas consecutivas ou três visitas no total;
- (3) Eventos clínicos ou psiquiátricos graves durante o estudo. Esses critérios foram analisados caso a caso, de acordo com a avaliação clínica do psiquiatra que estava realizando a avaliação. Exemplos de eventos clínicos graves são: déficits neurológicos, déficits cardiovasculares, descompensação endócrina, perda de consciência, síncope. Exemplos de eventos psiquiátricos graves são: ideação suicida, tentativa de suicídio, autoagressividade (automutilação), heteroagressividade, ansiedade grave, psicose severa;
- (4) Efeitos colaterais graves durante o estudo. Esses critérios foram analisados caso a caso, de acordo com a avaliação clínica do psiquiatra que estava realizando a avaliação. Exemplos de efeitos colaterais graves: dores de cabeça fortes ou frequentes, dor cervical intensa, dor intensa no couro cabeludo, queimação intensa no couro cabeludo, tontura intensa, náuseas intensas e convulsões;
- (5) Piora da sintomatologia depressiva (> 25% na MADRS) ou maníaca (> 50% na YMRS) ao final de cada semana de tratamento (em relação à visita anterior).
- (6) Pontuação na YMRS \geq 15 pontos em qualquer visita do estudo, por corresponder ao ponto de corte para hipomania, e portanto, uma mudança de diagnóstico de depressão mista para hipomania mista (YMRS: 15 a 20 pontos) ou mania mista (YMRS \geq 21 pontos).

(7) Virada maníaca: pontuação na YMRS \geq 21 pontos a qualquer momento do estudo.

Os pacientes que descontinuaram o estudo foram reencaminhados ao psiquiatra de origem que realiza o atendimento do paciente.

6.11 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado em um ensaio clínico de depressão unipolar resistente ao tratamento que encontrou uma redução de 52,5% da escala de depressão para o grupo ativo e uma redução de 17,4% para o grupo *sham* ($F/X^2 = 6,166$)(Li CT et al., 2014). Considerando valores de alfa e beta de 0,05 e 0,1, respectivamente, estimamos 82 participantes. Foi calculada uma taxa de abandono de 20%, semelhante a estudos recentes nesta área (Fitzgerald PB et al., 2018). Assim, inscrevemos 100 pacientes, 50 participantes em cada grupo.

6.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas usando os pacotes lme4 (Bates D et al., 2014), mice (Buuren SV et al., 2010) e emmeans (Lenth R et al., 2018) da versão R 3.6.3 (Team RC, 2017). O nível de significância geral foi estabelecido em 0,05.

A análise de eficácia primária foi realizada na amostra por intenção de tratamento modificada (mITT), que foram os pacientes que completaram pelo menos uma semana de intervenção. Análises adicionais foram realizadas nas amostras por intenção de tratamento (ITT) e por protocolo (PP). Os desfechos contínuos com mais de duas medições foram analisados usando modelo linear de efeitos mistos de 2 níveis com o estimador de variância de máxima verossimilhança restrito. Desfechos contínuos com duas medidas foram analisados usando ANOVA de medidas repetidas, com grupo, tempo e sua

interação como fatores. A interação entre grupo e tempo é relatada para esses modelos. A frequência de viradas maníacas emergente do tratamento e eventos adversos foram comparados entre os grupos usando o teste exato de Fisher ou o teste χ^2 . Para verificar a integridade do cegamento, solicitamos, na semana 6, aos participantes e à equipe que aplicou as sessões de estimulação, adivinharem se o grupo de alocação era o ativo em uma escala de 0-100; as pontuações de adivinhação foram comparadas usando um teste de qui-quadrado entre "grupo real" e "grupo adivinhado" pelo participante ou membro da equipe.

7. FONTES DE FOMENTO AO ESTUDO

Esse estudo foi financiado com verba da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP): Processo: 2017 / 19237-1. Período: julho de 2018 a junho de 2020.

A empresa MagVenture Inc. forneceu uma bobina de estimulação *sham* para ser usada neste estudo. Não houve nenhum outro papel da MagVenture no que diz respeito ao protocolo e à execução deste estudo.

8. RESULTADOS

8.1 PARTICIPANTES

Recebemos 481 registros de interesse em participação no ensaio clínico, desses 331 voluntários passaram por triagem com a equipe de psiquiatras clínicos. As triagens e inclusão de pacientes neste estudo ocorreram de 08/02/2019 a 22/02/2021. Um total de 231 voluntários não foram incluídos por vários motivos: depressão pura (n=161), ausência de tratamento farmacológico de primeira ou segunda linha de acordo com o CANMAT (n=30), gravidade leve da depressão (n=12), ausência de critérios para o diagnóstico de depressão (n=4), pacientes sem nenhum tratamento farmacológico (n=2), realização prévia de EMT sem resposta (n=1), dependência química como doença principal (n=1) e antecedente pessoal de crises convulsivas (n=1). Foram incluídos e randomizados 100 pacientes, sendo 50 pacientes no grupo ativo e 50 pacientes no grupo simulado, integrantes que constituíram a amostra por intenção de tratamento (ITT). Entretanto, consideramos que pacientes que abandonassem o tratamento antes de 1 semana de intervenção, isto é, menos de 5 sessões de estimulação, não teriam recebido uma dose suficiente de intervenção para influenciar os resultados. Dos 50 pacientes alocados no grupo ativo e simulado, 8 e 2 pacientes, respectivamente, desistiram do tratamento antes de completar 1 semana de intervenção. Com isso, criamos uma amostra de intenção de tratamento modificada (mITT) constituída por 90 pacientes, sendo 42 no grupo ativo e 48 no grupo simulado, que representava os pacientes que realizaram pelo menos 1 semana da intervenção. Desses 90 pacientes da amostra mITT, 14 no grupo ativo (6 por falta, 2 por piora da depressão, 2 por risco de suicídio, 2 por virada maníaca e 2 por cefaleia) e 13 no grupo simulado (4 por falta, 7 por piora da depressão e 2 por risco de suicídio) saíram do estudo antes de completar 6 semanas. Entretanto, as taxas de abandono não foram estatisticamente diferentes entre os grupos ativo e simulado ($X^2 = 1,5444$, $df = 1$, $p\text{-valor} = 0,214$). Por fim, obtivemos uma amostra de pacientes que completaram as 6 semanas de tratamento de acordo com o protocolo (PP) que foi constituída de

um total de 63 pacientes, sendo 28 pacientes no grupo ativo e 35 pacientes no grupo simulado (Figura 4).

Em termos de características sociodemográficas, a amostra mITT foi composta principalmente por mulheres (82%), com idade média de 39,4 anos, cor branca (65%), casados (76%), média inferior a 1 filho por participante, média de 14 anos de escolaridade e 57% desempregados. Em termos de diagnóstico, a amostra mITT foi composta de 48% de pacientes com TDM, 33% com TB tipo II e 19% com TB tipo I. Quanto ao curso clínico, 87% apresentavam depressão recorrente (> 3 episódios ao longo da vida), 95% com depressão com especificador melancólico, < 1% com depressão com especificador atípico, <1% com depressão psicótica prévia e 20% com hospitalização prévia por depressão (Tabela 29).

Em relação às pontuações das escalas no *baseline* na amostra mITT encontramos uma média de 34,9 pontos na MADRS (indicativa de depressão moderada para grave); média de 9,9 pontos na YOUNG (positiva, mas inferior ao ponto de corte para hipomania e mania); média de 4,5 pontos na gravidade da CGI (indicativa de gravidade moderada para acentuada); média de 34,4 pontos na GAF (indicativo de algum prejuízo no teste de realidade ou na comunicação, ou prejuízo importante em diversas áreas, tais como emprego ou escola, relações familiares, julgamento, pensamento ou humor); média de 21,2 pontos na HAM-A (indicativo de ansiedade leve para moderada); média de 66,8 pontos na WHOQOL, indicando qualidade de vida próxima à mediana da escala (pontuação variando de 26 a 130 pontos) e média de 68,3 pontos na BIS-11, indicando uma impulsividade acima da mediana da escala (pontuação variando de 30 a 120 pontos) (Tabela 29).

Em relação aos tratamentos farmacológicos que os pacientes vinham fazendo uso ao serem admitidos no estudo, 64,4% dos pacientes estavam em uso de um tratamento de primeira linha para depressão aguda (uni ou bipolar) segundo o CANMAT. Quanto à realização prévia de eletroconvulsoterapia (ECT), <1% havia sido submetido a esse tipo de tratamento anteriormente (Tabela 29).

Os grupos ativo e simulado foram semelhantes em termos de características demográficas, diagnóstico, curso clínico, escores de escalas, tratamentos farmacológicos e tratamento eletroconvulsivo prévio no início do estudo.

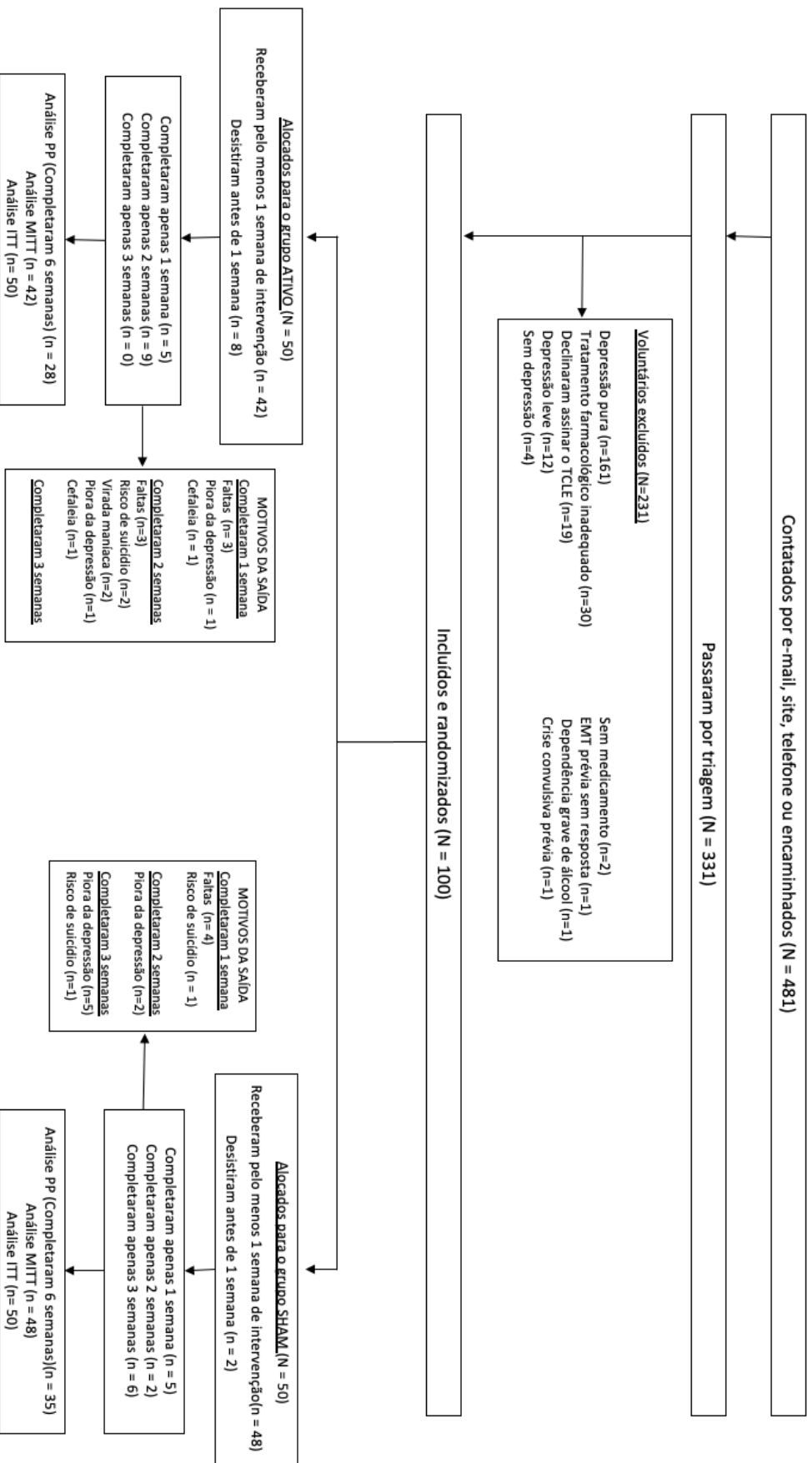


Figura 4. Fluxograma de triagem, randomização e alocação.

Tabela 29. Características clínicas e demográficas no <i>baseline</i> na amostra MITT.				
	Sham (n=48)	Ativo (n=42)	Total (n=90)	Valor de p
Características demográficas				
Idade, média (DP)	38 (10,85)	40,8 (9,98)	39,4 (10,4)	0,196
Sexo, feminino (%)	33 (68,8)	31 (73,8)	64 (82,2)	0,768
Etnia, brancos (%)	30 (62,5)	29 (69,0)	59 (65,5)	0,848
Estado civil, casados (%)	38 (79,1)	31 (73,8)	69 (76,7)	0,727
Número de filhos, média (DP)	0,54 (0,99)	0,67 (0,87)	0,65 (0,93)	0,529
Anos de escolaridade, média (DP)	15,33 (3,87)	14,31 (4,18)	14,82 (4,02)	0,231
Status empregatício, desempregados (%)	28 (58,3)	23 (54,8)	51 (56,7)	0,898
Diagnóstico e curso clínico				
Transtorno bipolar tipo I, n (%)	10 (20,8)	7 (16,7)	17 (18,9)	0,815
Transtorno bipolar tipo II, n (%)	19 (39,6)	11 (26,2)	30 (33,3)	0,262
Transtorno depressivo maior, n (%)	19 (39,6)	24 (57,1)	43 (47,8)	0,146
Depressão recorrente, n (%)	42 (87,5)	36 (85,7)	78 (86,7)	0,127
Depressão melancólica, n (%)	44 (91,6)	42 (100,0)	86 (95,5)	0,120
Depressão atípica, n (%)	3 (0,06)	0 (0,0)	3 (0,03)	0,245
Depressão psicótica no passado, n (%)	5 (0,1)	4 (0,09)	9 (0,1)	1,0
Hospitalização por depressão no passado, n (%)	9 (18,8)	10 (23,8)	19 (21,1)	0,108
Pontuação das escalas no <i>baseline</i>				
MADRS, média (DP)	34,54 (5,71)	35,43 (6,45)	34,98 (6,08)	0,491
YMRS, média (DP)	9,71 (3,02)	10,10 (3,27)	9,90 (3,14)	0,561
CGI-S, média (DP)	4,58 (0,74)	4,60 (0,73)	4,59 (0,73)	0,939
GAF, média (DP)	34,62 (10,07)	34,19 (10,32)	34,40 (10,19)	0,84
HAM-A, média (DP)	20,67 (7,16)	21,83 (7,39)	21,25 (7,27)	0,449
WHOQol – abreviada, média (DP)	67,88 (10,22)	65,86 (13,83)	66,87 (12,02)	0,43
BIS, média (DP)	68,38 (9,33)	68,26 (9,48)	68,32 (9,40)	0,955
Tratamentos farmacológicos				
Transtorno bipolar tipo I				
Primeira linha ^a , n (%)	8 (16,7)	6 (14,3)	14 (15,5)	0,984
Segunda linha ^b , n (%)	3 (6,2)	1 (2,4)	4 (0,04)	0,62

Transtorno bipolar tipo II				
Primeira linha ^c , n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (0,01)	0,467
Segunda linha ^d , n (%)	19 (39,6)	9 (21,4)	28 (31,1)	0,104
Transtorno depressivo maior				
Primeira linha ^e , n (%)	19 (39,6)	24 (57,1)	43 (47,7)	0,146
Segunda linha ^f , n (%)	0 (0,0)	4 (9,5)	4 (0,04)	0,044
Tratamento de neuromodulação prévio				
Eletroconvulsoterapia, n (%)	4 (8,3)	2 (4,8)	6 (0,06)	0,681

Legenda: DP, desvio padrão; MADRS, escala de depressão de Montgomery – Åsberg; YMRS, escala de avaliação de mania de Young; CGI-S, escala de impressão clínica global - gravidade da doença; GAF, escala de avaliação global do funcionamento; HAM-A, escala de avaliação de ansiedade de Hamilton; WHOQol - abreviada, questionário de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (versão resumida); BIS, escala de impulsividade Barratt. Os valores de p representam a significância dos testes Qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas e teste t para variáveis contínuas. ^a lítio OU quetiapina OU lamotrigina OU lurasidona OU lítio/divalproato + lamotrigina OU lítio/divalproato + lurasidona. ^b olanzapina + fluoxetina OU divalproato OU lítio/divalproato + ISRS (inibidor seletivo da recaptção de serotonina) OU lítio/divalproato + bupropiona. ^c quetiapina. ^d lítio OU lamotrigina OU bupropiona OU sertralina OU venlafaxina. ^e agomelatina OU bupropiona OU citalopram OU desvenlafaxina OU duloxetina OU escitalopram OU fluoxetina OU fluvoxamina OU mirtazapina OU paroxetina OU sertralina OU venlafaxina OU vortioxetina. ^f antidepressivo tricíclico OU trazodona OU quetiapina.

8.2 DESFECHO PRIMÁRIO

O modelo linear de efeitos mistos não mostrou superioridade da estimulação TBS ativa, isto é, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas pontuações da MADRS entre os 2 grupos (Figura 5). A diferença média dos mínimos quadrados nas pontuações da MADRS na semana 3 foi -0,06, IC 95% [-3,39, 3,51], $p = 0,97$, a favor da estimulação simulada (Tabela 30).

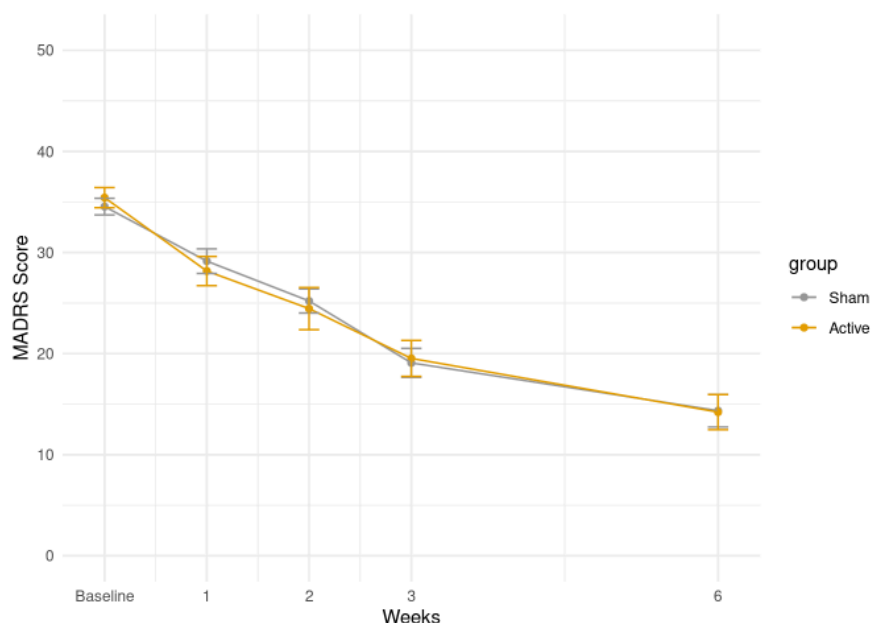


Figura 5. Escores na escala MADRS de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. Os círculos representam as médias em cada grupo, as barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala MADRS na amostra mITT. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 1ª semana, 2ª semana, 3ª semana e 6ª semana).

Tabela 30. Modelo linear misto para a amostra mITT.							
	Sham		Ativo		Least Squares mean difference (95% IC)	Interação grupo e tempo	Valor de p
	N	média (DP)	N	média (DP)			
Desfecho primário							
MADRS, baseline à semana 3							
MADRS, baseline	48	34,54 (5,71)	42	35,43 (6,45)	0,0629 (-3,3867 a 3,5125)	$F_{1,15.24} =$ 0,002120649	0,9715
MADRS, semana 3	41	17,98 (10,04)	28	19,36 (11,16)			
Desfechos secundários							
MADRS, baseline à semana 6							
MADRS, semana 6	36	14,11 (11,83)	28	16,5 (11,98)	0,332 (-3,1764 a 3,8404)	$F_{1,37.54} =$ 0,2181534	0,8532
YMRS, baseline às semanas 3 e 6							
YMRS, baseline	48	9,71 (3,02)	42	10,1 (3,27)	0,282 (-0,9038 a 1,4678)	$F_{1,116.59} =$ 0,2275535	0,6426
YMRS, semana 3	41	4,15 (3,42)	28	4,54 (3,52)			
YMRS, semana 6	36	3,53 (4,18)	28	3,57 (3,65)			
HAM-A, baseline às semanas 3 e 6							
HAM-A, baseline	48	20,67 (7,16)	42	21,83 (7,39)	1,45 (-0,9804 a 3,8804)	$F_{1,58.06} =$ 0,0146615	0,245

HAM-A, semana 3	41	9,9 (7,4)	28	12,61 (8,71)			
HAM-A, semana 6	36	9,06 (8,22)	28	11,43 (7,99)	1,46 (-1,0292 a 3,9492)	$F_{1,93.45} =$ 0,09531674	0,2548
CGI-S, <i>baseline</i> às semanas 3 e 6							
CGI-S, <i>baseline</i>	48	4,58 (0,74)	42	4,6 (0,73)			
CGI-S, semana 3	41	3,63 (1,04)	28	3,71 (1,08)	-0,0126 (-0,2987 a 0,2735)	$F_{1,121.38} =$ 0,09647006	0,9311
CGI-S, semana 6	36	2,78 (1,33)	28	3,25 (1,29)	-1,37 (-5,0548 a 2,3148)	$F_{1,127.03} =$ 0,08313419	0,4702
GAF, <i>baseline</i> às semanas 3 e 6							
GAF, <i>baseline</i>	48	34,63 (10,07)	42	34,19 (10,32)			
GAF, semana 3	41	52,29 (13,14)	28	47,79 (15,41)	-1,46 (-5,0076 a 2,0876)	$F_{1,96.52} =$ 0,9209387	0,4222
GAF, semana 6	36	61,47 (17,08)	28	57,36 (18,51)	-1,37 (-5,0548 a 2,3148)	$F_{1,127.03} =$ 0,08313419	0,4702
WHOQol, <i>baseline</i> à semana 6							
WHOQol, <i>baseline</i>	48	67,88 (10,22)	42	65,86 (13,83)			
WHOQol, semana 6	36	75,56 (14,06)	28	74,93 (19,91)	-1,94 (-7,1732 a 3,2932)	$F_{1,25.95} =$ 0,000878861	0,4688
BIS, <i>baseline</i> à semana 6							
BIS, <i>baseline</i>	48	68,38 (9,33)	42	68,26 (9,48)			
BIS, semana 6	36	64,14 (10,92)	28	63 (8,69)	-1,94 (-7,1732 a 3,2932)	$F_{1,169.09} =$ 0,13873	0,6528

Legenda: DP, desvio padrão; MADRS, escala de depressão de Montgomery – Åsberg; YMRS, escala de avaliação de mania de Young; CGI-S, escala de impressão clínica global - gravidade da doença; GAF, escala de avaliação global do funcionamento; HAM-A, escala de avaliação de ansiedade de Hamilton; WHOQol - abreviada, questionário de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (versão resumida); BIS, escala de impulsividade Barratt. Os valores de p representam a significância dos testes Qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas e teste t para variáveis contínuas.

8.3 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

As taxas de resposta e remissão na amostra mITT pela MADRS também não foram estatisticamente diferentes entre os grupos ativo e *sham* (35,7% vs. 43,7% e 28,5% vs. 37,5%, respectivamente, na semana 6, $p > 0,51$). Nenhuma outra análise na amostra mITT do *baseline* até as semanas 3 ou 6 revelou interação significativa de tempo x grupo ou diferenças médias entre os grupos na amostra mITT (Figuras 6-11), incluindo alterações na pontuação YMRS, CGI-S, GAF, HAM-A, WHOQol, BIS e taxas de resposta e remissão na semana 3 (Tabelas 30 e 31).

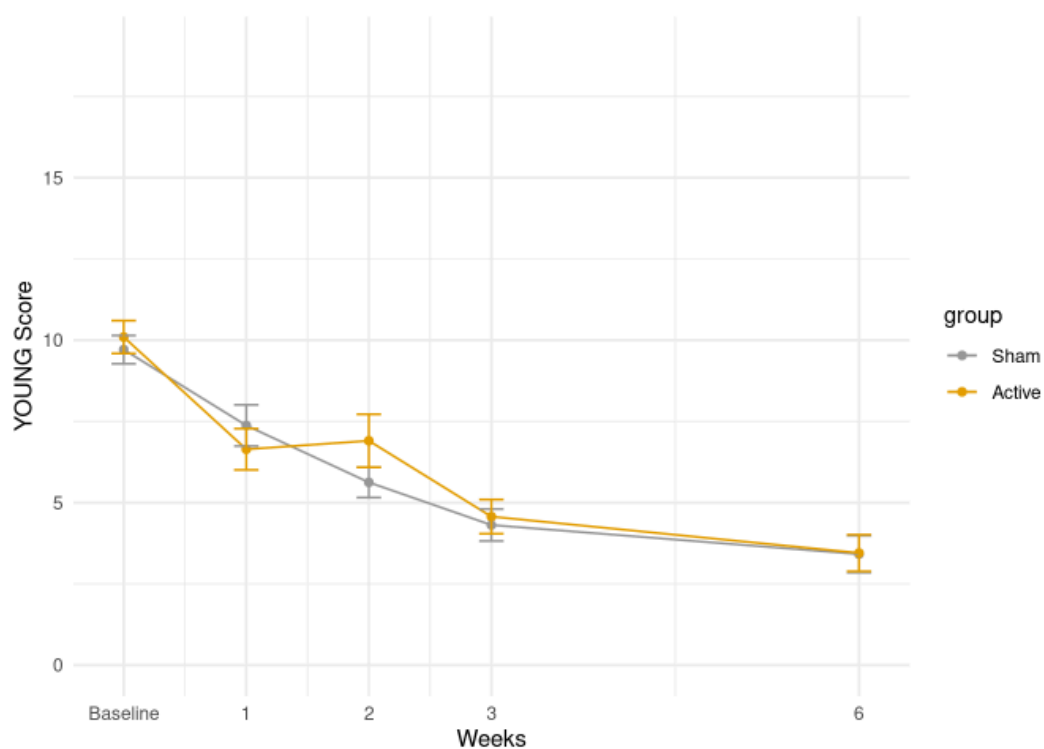


Figura 6. Escores na escala YMRS de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. Os círculos representam as médias em cada grupo, as barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala YMRS na amostra mITT. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 1^a semana, 2^a semana, 3^a semana e 6^a semana).

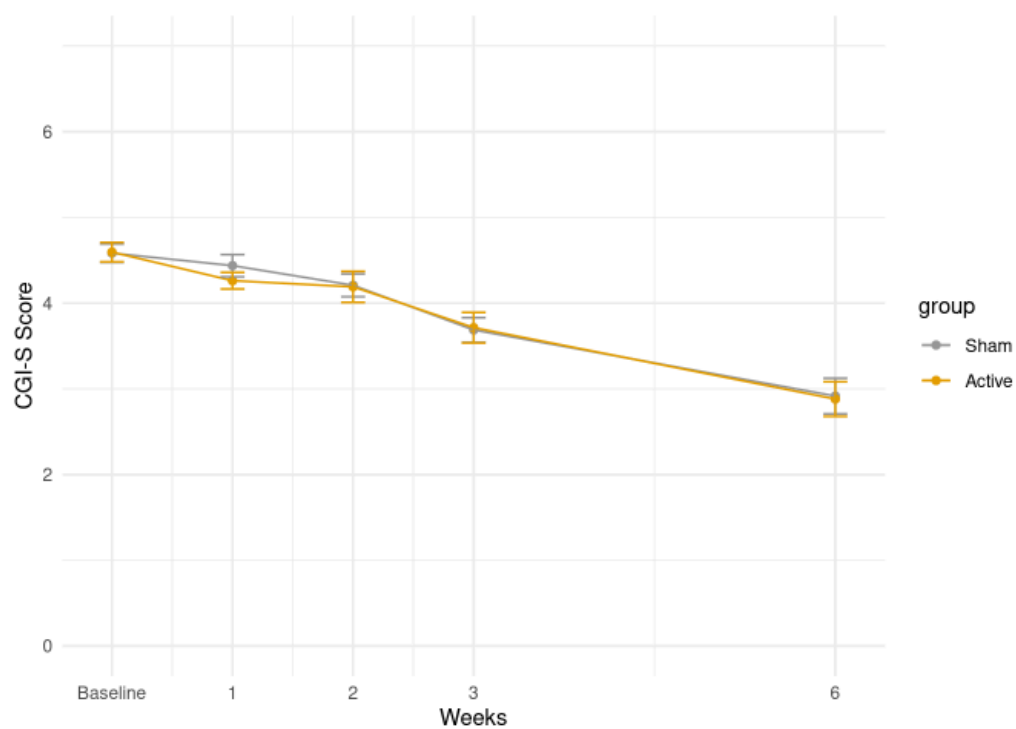


Figura 7. Escores na escala CGI-S de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. Os círculos representam as médias em cada grupo, as barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala CGI-S na amostra mITT. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 1^a semana, 2^a semana, 3^a semana e 6^a semana).

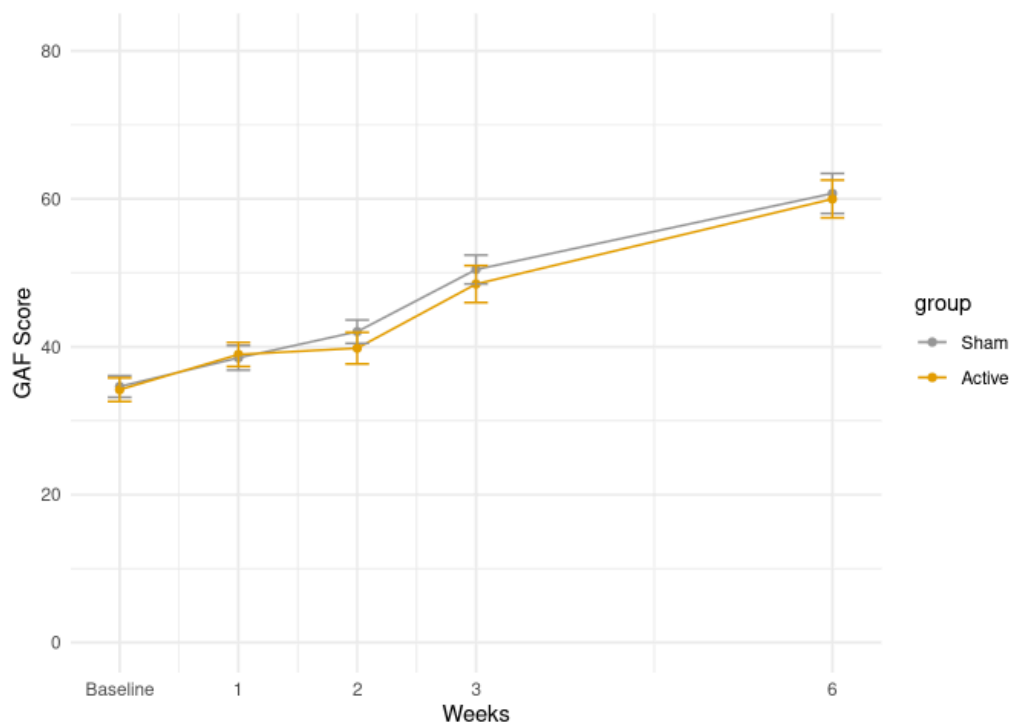


Figura 8. Escores na escala GAF de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. Os círculos representam as médias em cada grupo, as barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala GAF na amostra mITT. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 1^a semana, 2^a semana, 3^a semana e 6^a semana).

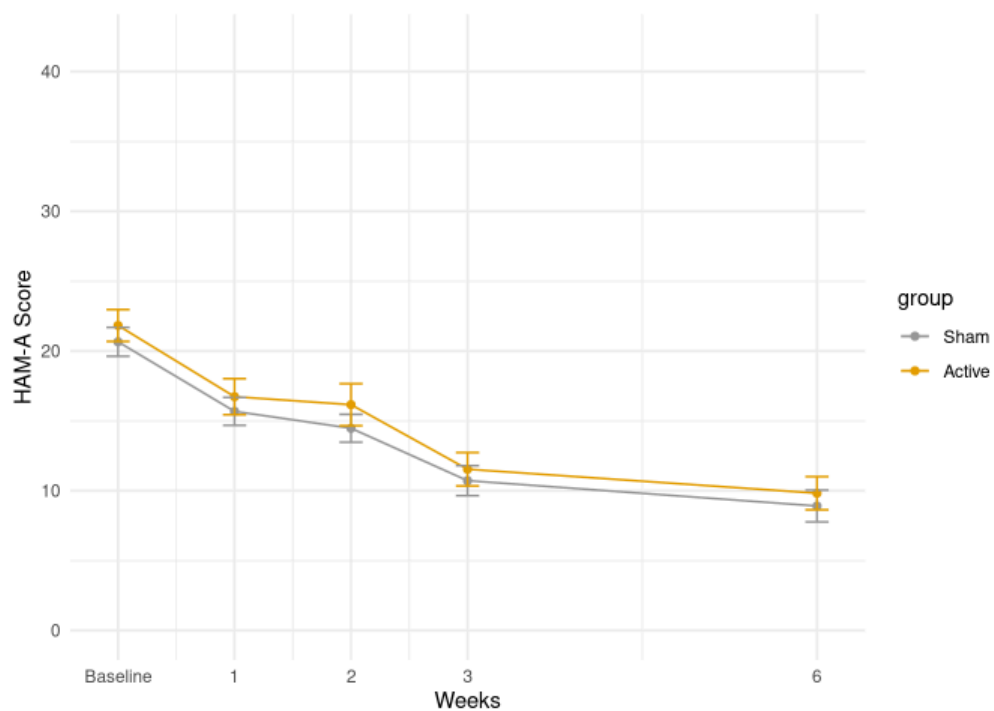


Figura 9. Escores na escala HAM-A de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. Os círculos representam as médias em cada grupo, as barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala HAM-A na amostra MITT. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 1ª semana, 2ª semana, 3ª semana e 6ª semana).

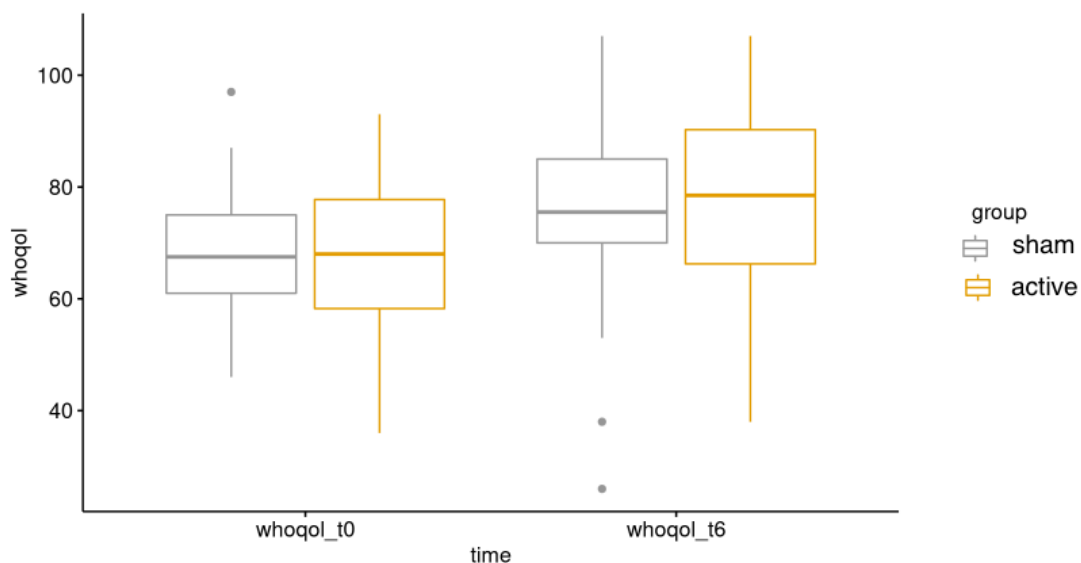


Figura 10. Diagrama de caixas (*boxplot*) dos escores no questionário WHOQOL de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. O local onde a haste vertical começa (de baixo para cima) indica a pontuação mínima (exceto *outliers*) e, onde a haste termina indica a pontuação máxima (exceto *outliers*). Os pontos circulares indicam os valores extremos (*outliers*). O contorno externo inferior do retângulo indica o primeiro quartil, o contorno externo superior do retângulo indica o terceiro quartil e a linha interna indica o segundo quartil (mediana). Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação no questionário WHOQOL na amostra MITT. No eixo x estão indicados cada momento da avaliação (linha de base e 6^a semana).

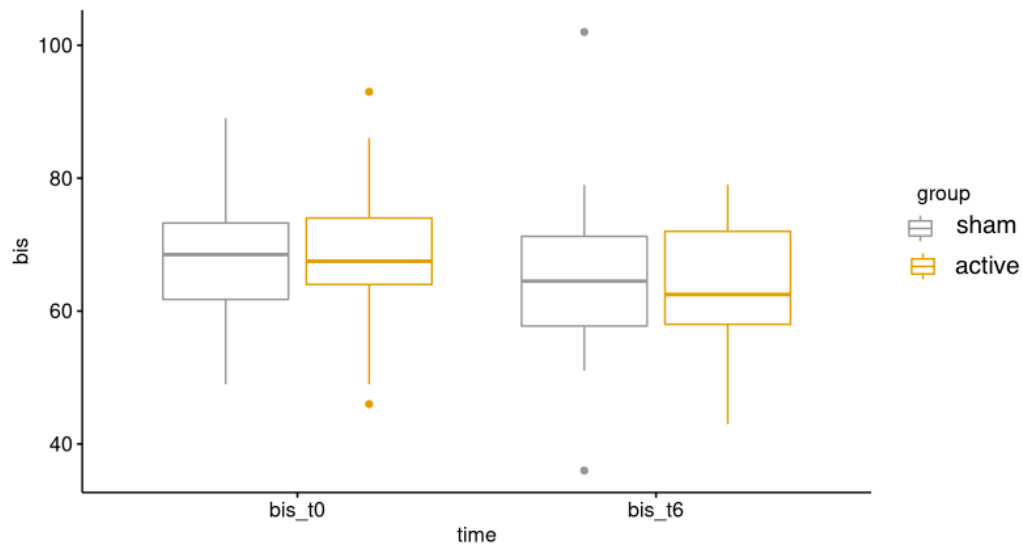


Figura 11. Diagrama de caixas (*boxplot*) dos escores da escala BIS-11 de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. O local onde a haste vertical começa (de baixo para cima) indica a pontuação mínima (exceto *outliers*) e, onde a haste termina indica a pontuação máxima (exceto *outliers*). Os pontos circulares indicam os valores extremos (*outliers*). O contorno externo inferior do retângulo indica o primeiro quartil, o contorno externo superior do retângulo indica o terceiro quartil e a linha interna indica o segundo quartil (mediana). Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala BIS-11 na amostra mITT. No eixo x estão indicados cada momento da avaliação (linha de base e 6ª semana).

Tabela 31. Resposta e remissão pela MADRS na amostra mITT.				
	<i>Sham</i>	Ativo	χ^2	Valor de p
MADRS, <i>baseline</i> à semana 3				
Resposta	21/48	10/42	3,1108	0,0777
Remissão	14/48	7/42	1,3202	0,2506
MADRS, <i>baseline</i> à semana 6				
Resposta	21/48	15/42	0,31436	0,575
Remissão	18/48	12/42	0,452	0,5014

Legenda: MADRS, escala de avaliação de depressão de Montgomery – Åsberg; mITT, amostra por intenção de tratamento modificada. Os valores de p representam a significância do teste Qui-quadrado. χ^2 , Qui-quadrado.

A integridade do cegamento avaliada pelo teste Qui-quadrado de Pearson com correção de continuidade de Yates foi preservada em relação aos participantes (X -quadrado = $4,7661e-31$, $df = 1$, p -valor = 1), mas não foi preservada em relação à equipe de aplicação da TBS (X ao quadrado = 5,5815, $df = 1$, valor de $p = 0,01815$). A piora da depressão avaliada não foi estatisticamente diferente entre os grupos ativo e *sham* (OR = 1, IC 95% [0,17,5,71], $p = 1$). A ocorrência de virada maníaca emergente do tratamento não foi estatisticamente diferente entre os grupos ativo e *sham* ($p = 0,5$). Os efeitos colaterais específicos da TMS não foram diferentes entre os grupos ativo e *sham*. Todos esses desfechos avaliados na amostra mITT.

As análises considerando as amostras ITT e PP revelaram resultados semelhantes para todos os resultados. Os resultados na amostra PP revelaram que as alterações na MADRS, YMRS, CGI-S, GAF, HAM-A, WHOQol e BIS não foram estatisticamente diferentes entre os grupos ativo e simulados desde o *baseline* até as semanas 3 ou 6 (Figuras 12-18). As taxas de resposta e remissão na amostra PP não foram estatisticamente diferentes entre os grupos ativo e simulado desde o *baseline* até as semanas 3 ou 6, avaliadas por meio do teste Qui-quadrado de Pearson com correção de continuidade de Yates (Tabela 32). Os resultados na amostra ITT também não diferenciam estatisticamente significativas entre os grupos ativo e simulado nas escalas MADRS, YMRS, CGI-

S, GAF, HAM-A, WHOQol e BIS desde o *baseline* até as semanas 3 ou 6 (Figuras 19-25). A taxa de resposta desde o *baseline* até a semana 3, segundo a MADRS, na amostra ITT foi superior no grupo sham em relação ao grupo ativo, resultado este estatisticamente significativo, sugerindo que a TBS poderia ter piorado a depressão mista nessa análise. Entretanto, as outras análises de resposta e remissão na amostra ITT não foram estatisticamente diferentes entre os grupos ativo e simulado, avaliadas por meio do teste Qui-quadrado de Pearson com correção de continuidade de Yates (Tabela 32).

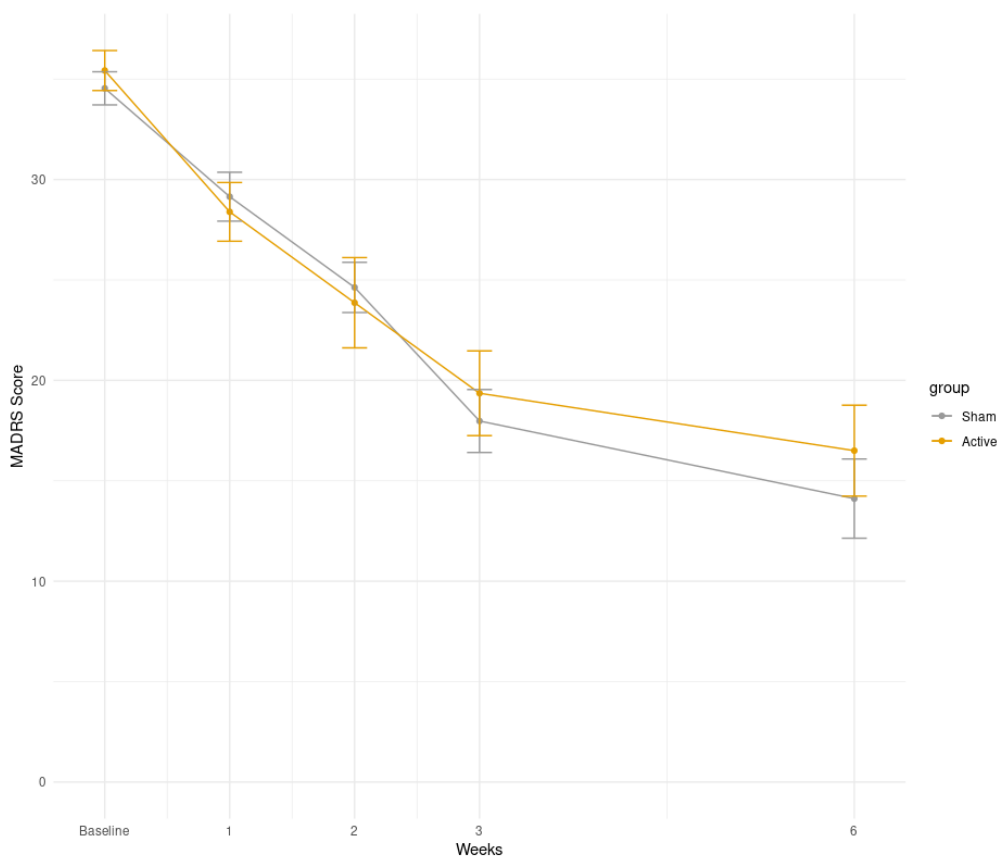


Figura 12. Escores na escala MADRS de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. Os círculos representam as médias em cada grupo, as barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala MADRS na amostra PP. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 1ª semana, 2ª semana, 3ª semana e 6ª semana).

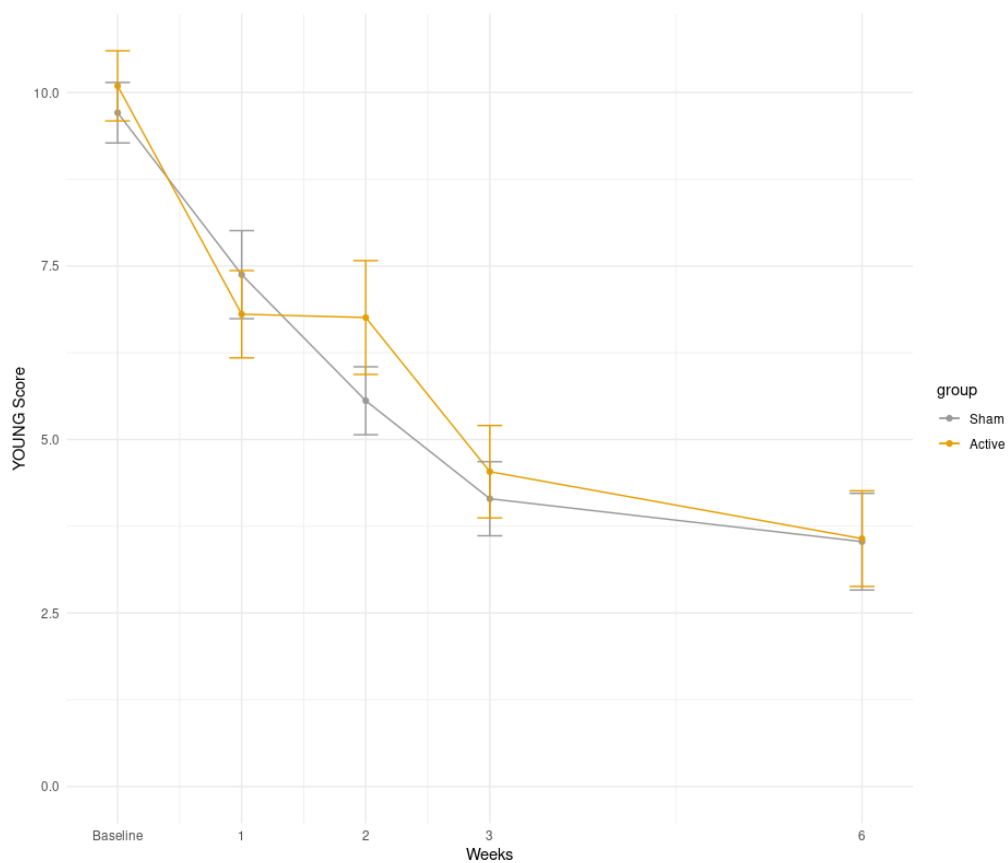


Figura 13. Escores na escala YMRS de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. Os círculos representam as médias em cada grupo, as barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala YMRS na amostra PP. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 1^a semana, 2^a semana, 3^a semana e 6^a semana).

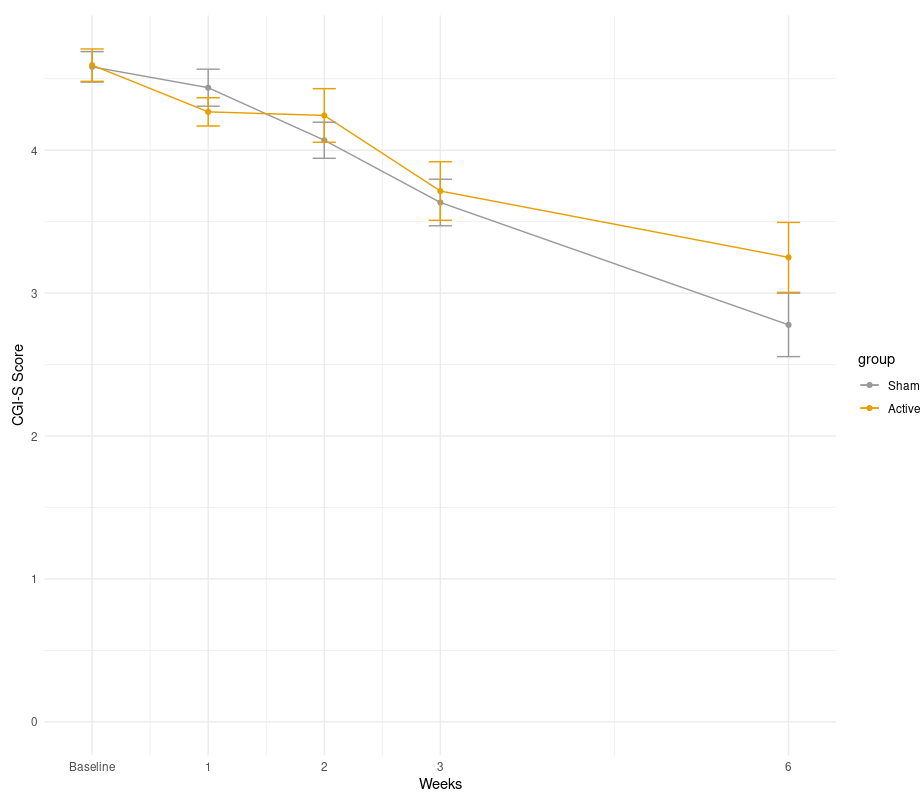


Figura 14. Escores na escala CGI-S de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. Os círculos representam as médias em cada grupo, as barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala CGI-S na amostra PP. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 1^a semana, 2^a semana, 3^a semana e 6^a semana).

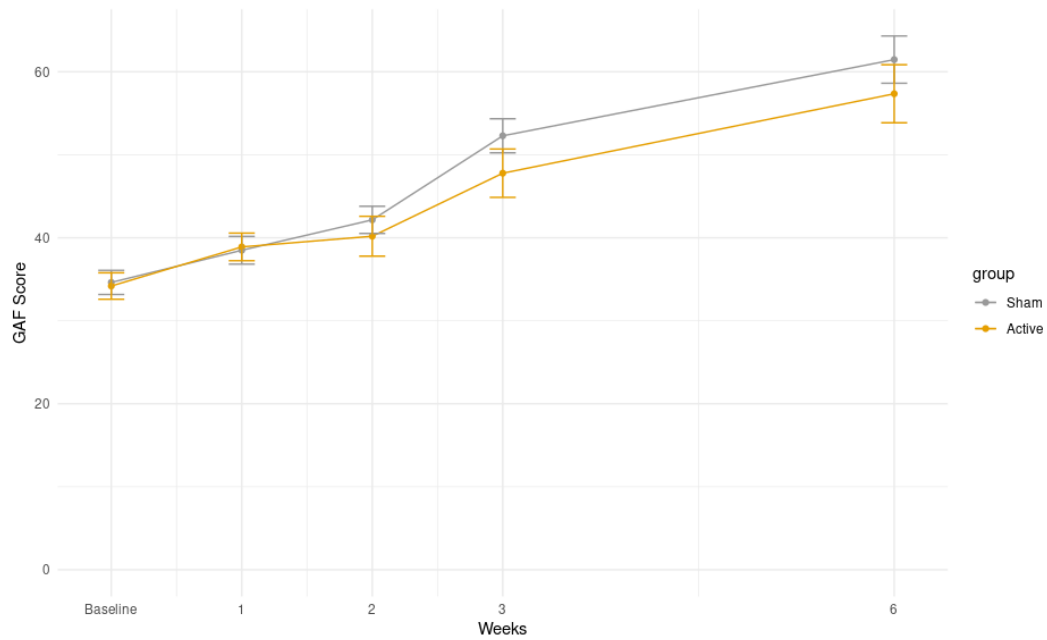


Figura 15. Escores na escala GAF de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. Os círculos representam as médias em cada grupo, as barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala GAF na amostra PP. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 1^a semana, 2^a semana, 3^a semana e 6^a semana).

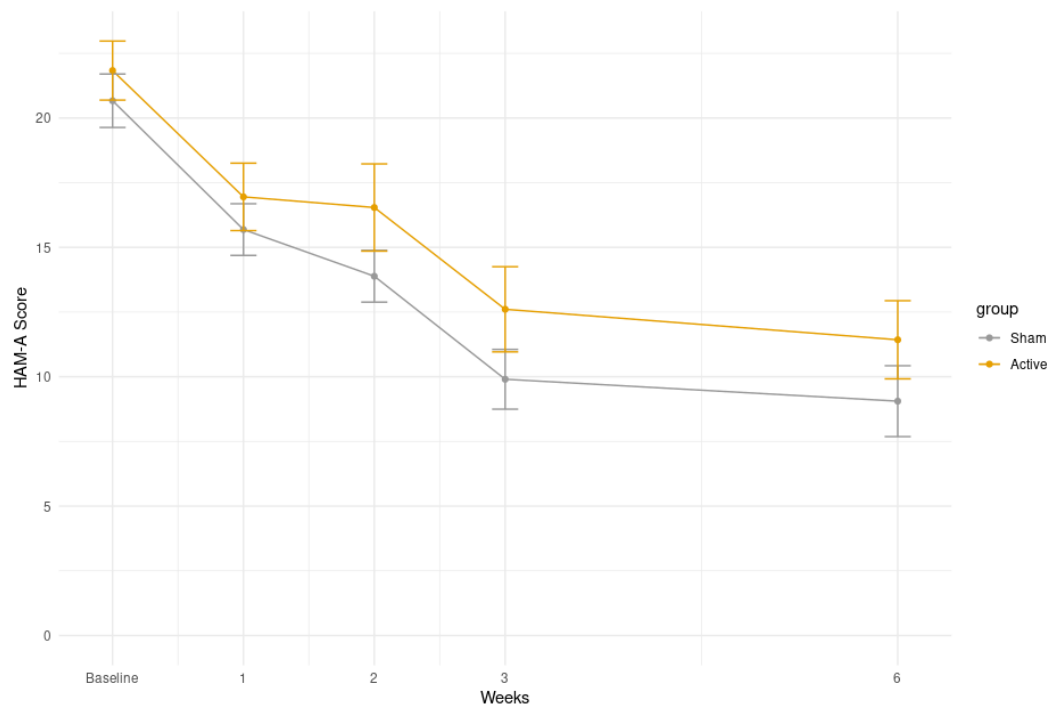


Figura 16. Escores na escala HAM-A de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. Os círculos representam as médias em cada grupo, as barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala HAM-A na amostra PP. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 1ª semana, 2ª semana, 3ª semana e 6ª semana).

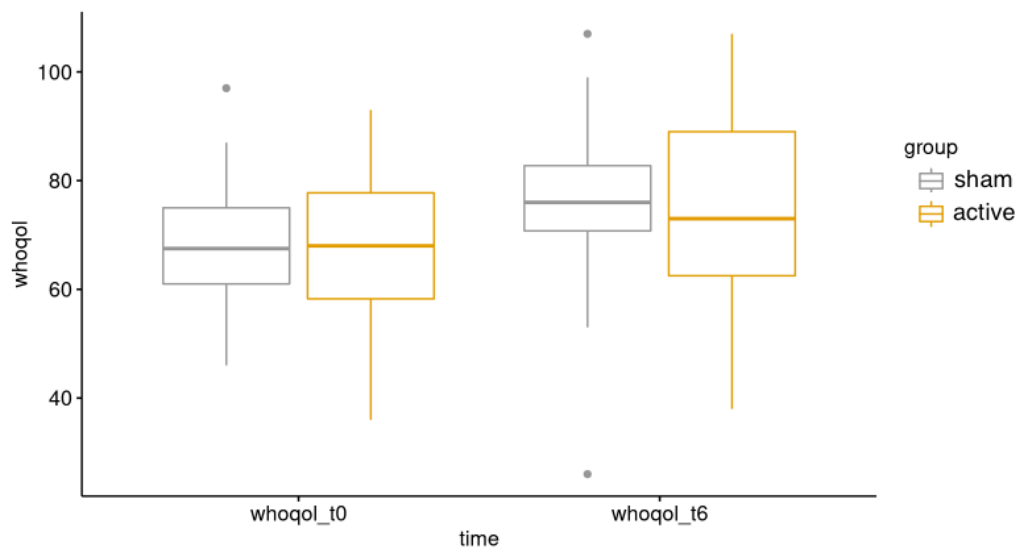


Figura 17. Diagrama de caixas (*boxplot*) dos escores no questionário WHOQOL de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. O local onde a haste vertical começa (de baixo para cima) indica a pontuação mínima (exceto *outliers*) e, onde a haste termina indica a pontuação máxima (exceto *outliers*). Os pontos circulares indicam os valores extremos (*outliers*). O contorno externo inferior do retângulo indica o primeiro quartil, o contorno externo superior do retângulo indica o terceiro quartil e a linha interna indica o segundo quartil (mediana). Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação no questionário WHOQOL na amostra PP. No eixo x estão indicados cada momento da avaliação (linha de base e 6ª semana).

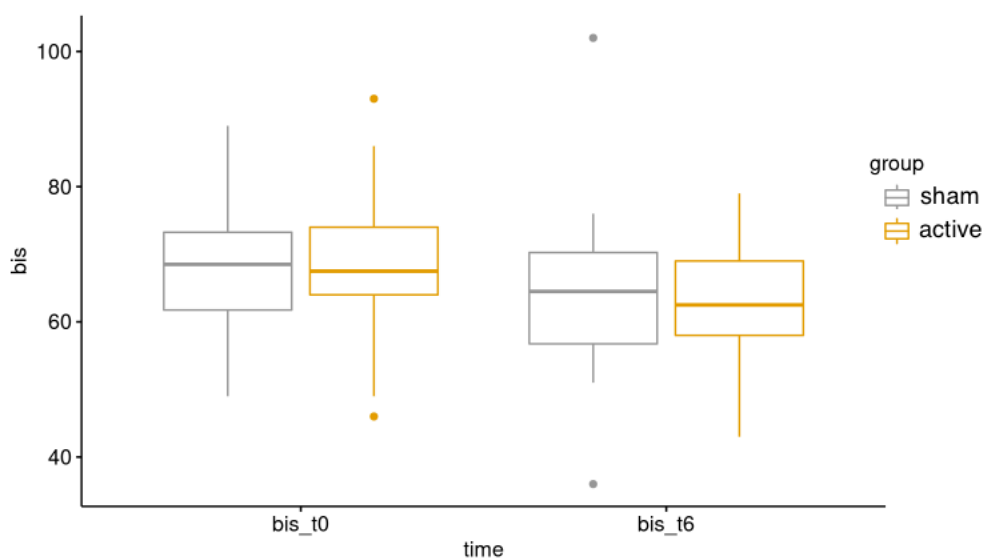


Figura 18. Diagrama de caixas (*boxplot*) dos escores da escala BIS-11 de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. O local onde a haste vertical começa (de baixo para cima) indica a pontuação mínima (exceto *outliers*) e, onde a haste termina indica a pontuação máxima (exceto *outliers*). Os pontos circulares indicam os valores extremos (*outliers*). O contorno externo inferior do retângulo indica o primeiro quartil, o contorno externo superior do retângulo indica o terceiro quartil e a linha interna indica o segundo quartil (mediana). Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala BIS-11 na amostra PP. No eixo x estão indicados cada momento da avaliação (linha de base e 6ª semana).

Tabela 32. Resposta e remissão na MADRS nas amostras ITT e PP.				
	Sham	Ativo	χ^2	Valor de p
Resposta (MADRS), <i>baseline</i> à semana 3				
ITT	21/50	10/50	4,6751	0,0306
PP	21/41	10/28	1,0507	0,3054
Remissão (MADRS), <i>baseline</i> à semana 3				
ITT	14/50	7/50	2,17	0,1407
PP	14/41	7/28	0,2964	0,5862
Resposta (MADRS), <i>baseline</i> à semana 6				
ITT	21/50	15/50	1,0851	0,2976
PP	21/36	15/28	0,0161	0,899
Remissão (MADRS), <i>baseline</i> à semana 6				
ITT	18/50	12/50	1,1905	0,2752
PP	18/36	12/28	0,0996	0,7523

Legenda: MADRS, escala de avaliação de depressão de Montgomery – Åsberg; ITT, amostra por intenção de tratamento; PP, amostra por protocolo. Os valores de p representam a significância do teste Qui-quadrado. χ^2 , Qui-quadrado. Em negrito, $p < 0,05$.

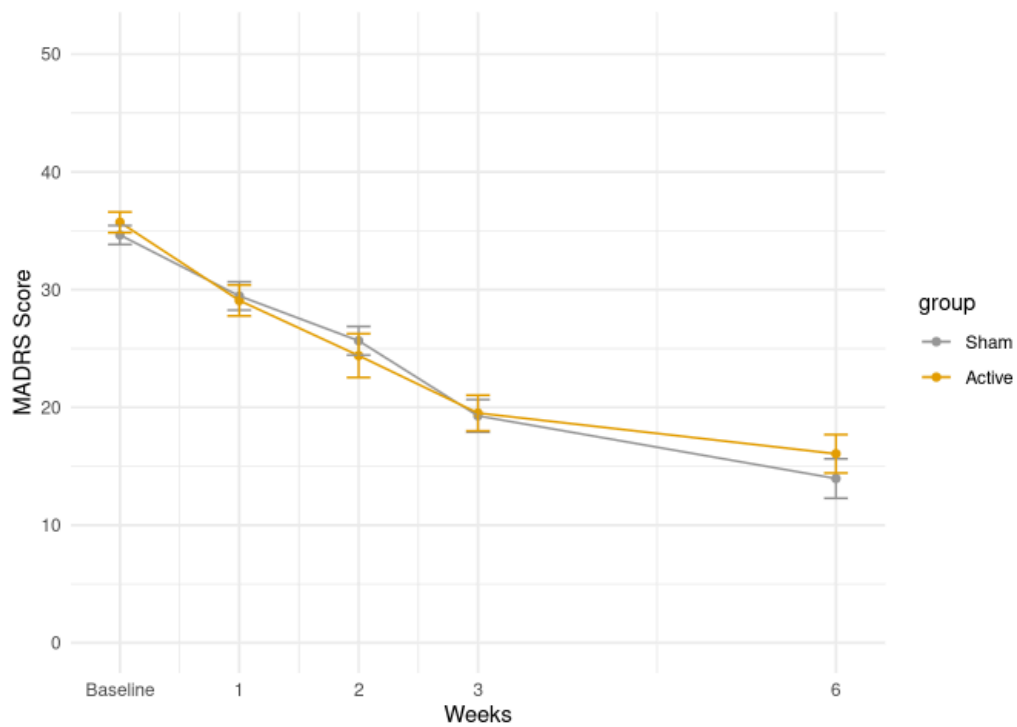


Figura 19. Escores na escala MADRS de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. Os círculos representam as médias em cada grupo, as barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala MADRS na amostra ITT. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 1ª semana, 2ª semana, 3ª semana e 6ª semana).

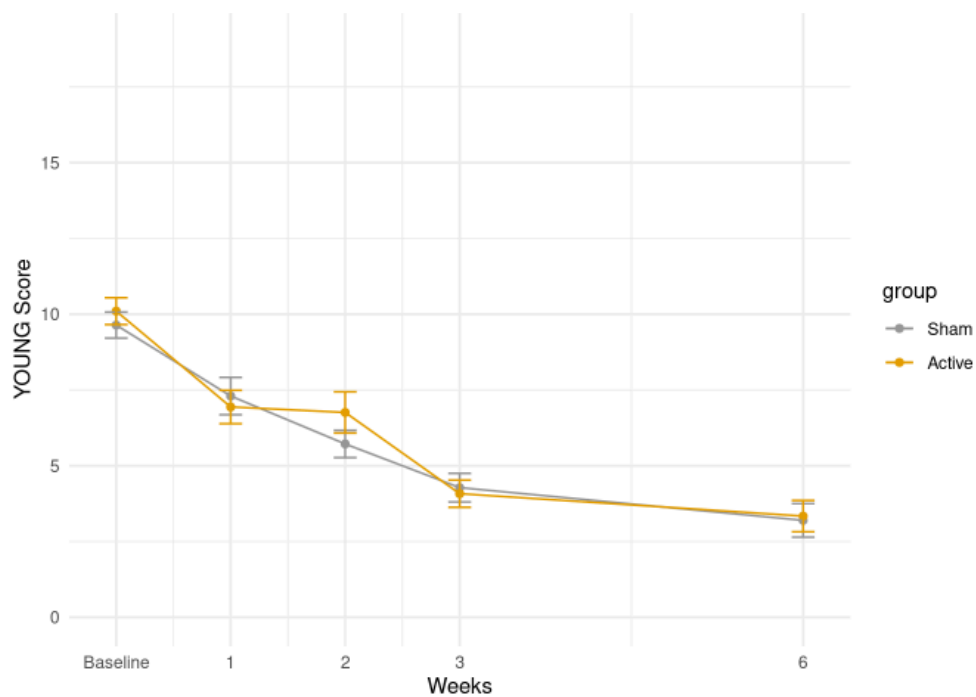


Figura 20. Escores na escala YMRS de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. Os círculos representam as médias em cada grupo, as barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala YMRS na amostra ITT. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 1^a semana, 2^a semana, 3^a semana e 6^a semana).

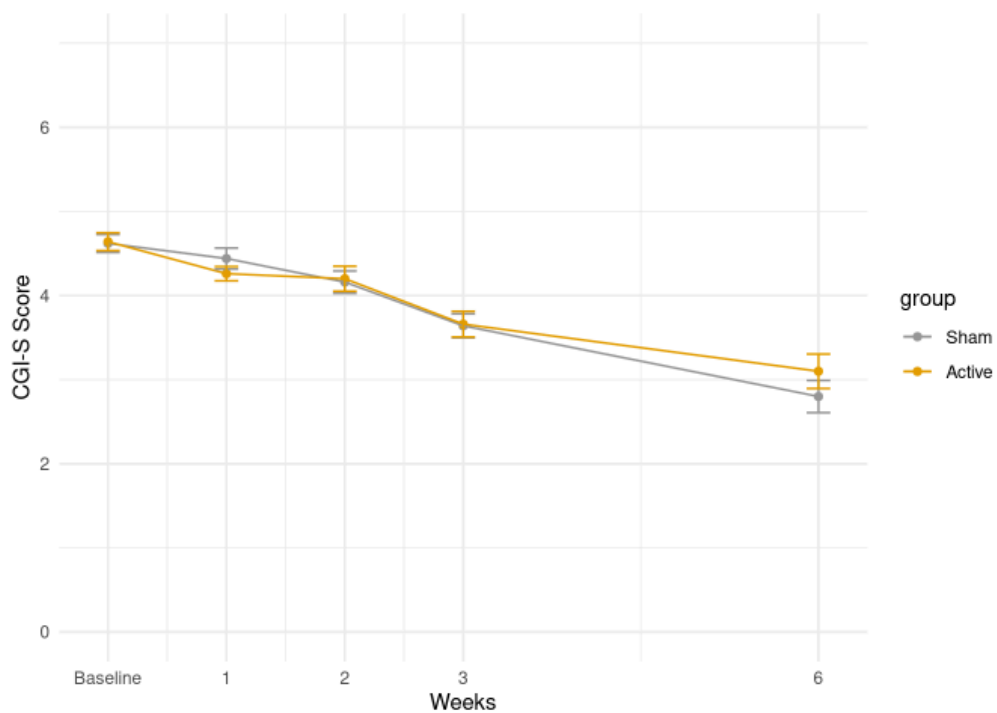


Figura 21. Escores na escala CGI-S de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. Os círculos representam as médias em cada grupo, as barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala CGI-S na amostra ITT. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 1ª semana, 2ª semana, 3ª semana e 6ª semana).

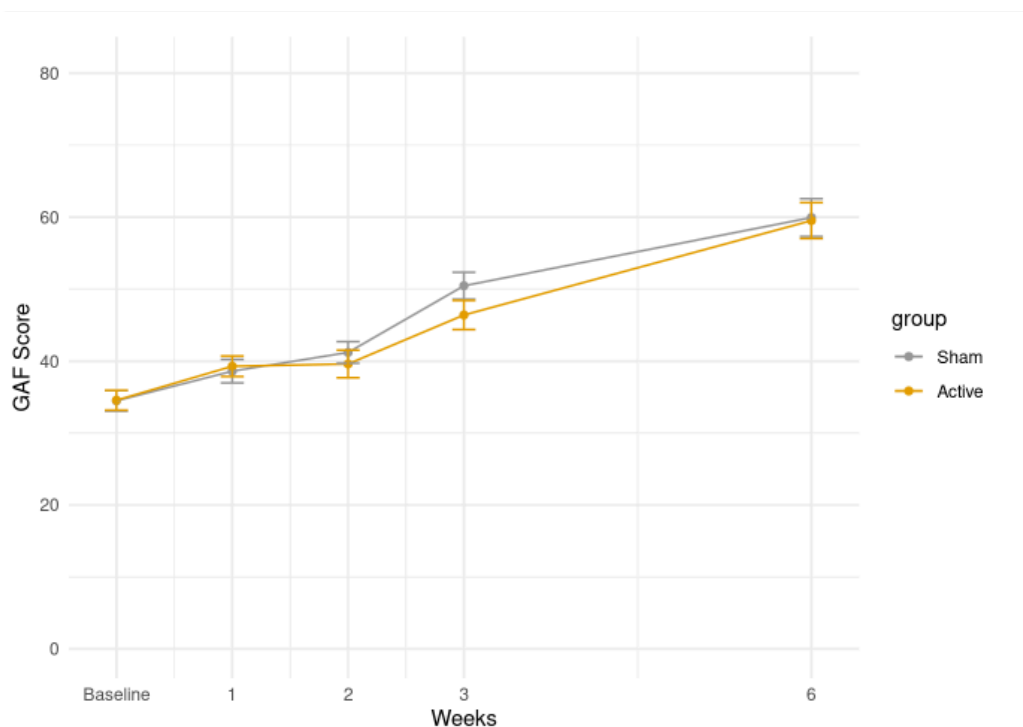


Figura 22. Escores na escala GAF de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. Os círculos representam as médias em cada grupo, as barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala GAF na amostra ITT. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 1^a semana, 2^a semana, 3^a semana e 6^a semana).

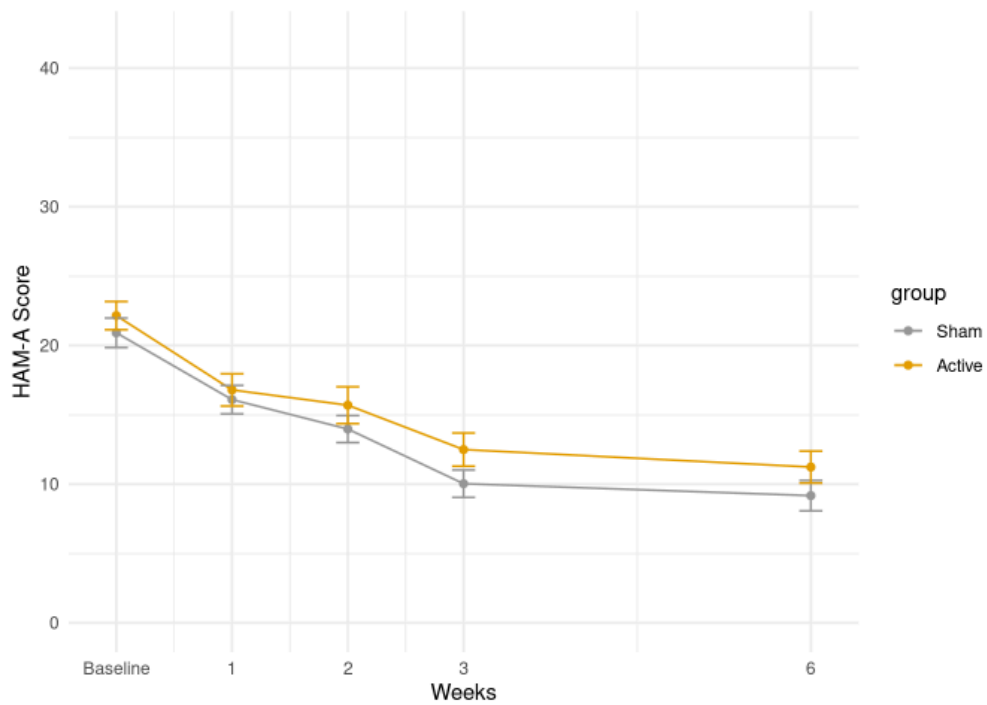


Figura 23. Escores na escala HAM-A de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. Os círculos representam as médias em cada grupo, as barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala HAM-A na amostra ITT. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 1ª semana, 2ª semana, 3ª semana e 6ª semana).

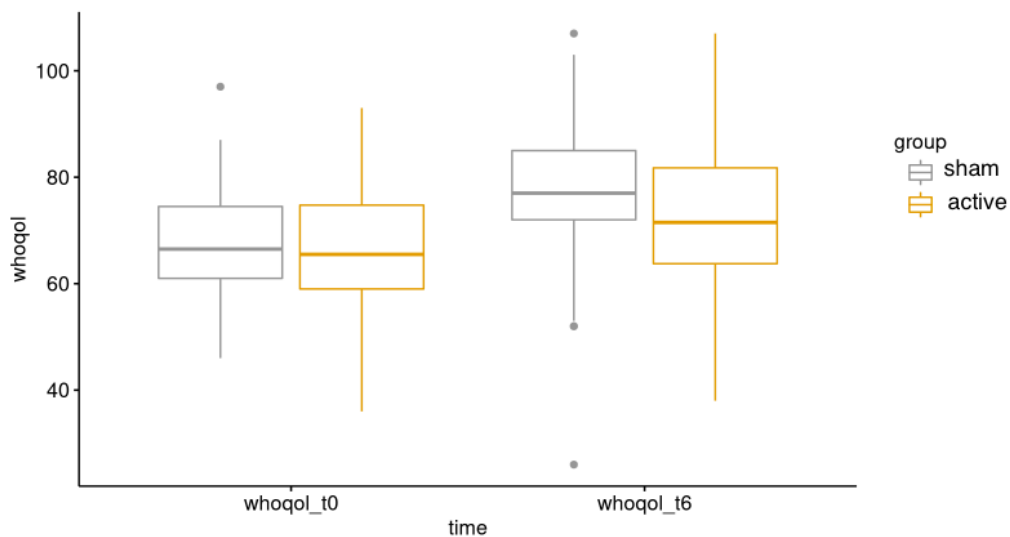


Figura 24. Diagrama de caixas (*boxplot*) dos escores no questionário WHOQOL de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. O local onde a haste vertical começa (de baixo para cima) indica a pontuação mínima (exceto *outliers*) e, onde a haste termina indica a pontuação máxima (exceto *outliers*). Os pontos circulares indicam os valores extremos (*outliers*). O contorno externo inferior do retângulo indica o primeiro quartil, o contorno externo superior do retângulo indica o terceiro quartil e a linha interna indica o segundo quartil (mediana). Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação no questionário WHOQOL na amostra ITT. No eixo x estão indicados cada momento da avaliação (linha de base e 6^a semana).

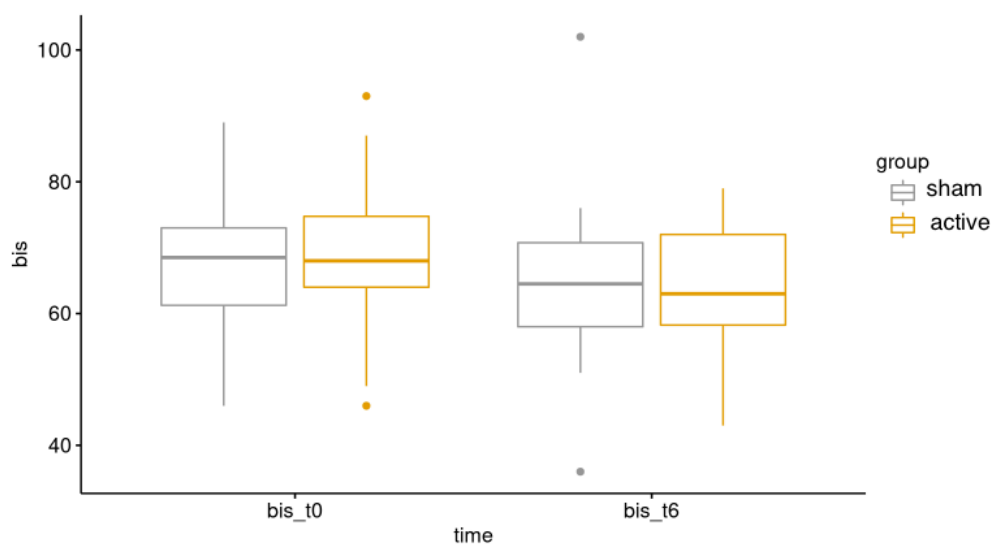


Figura 25. Diagrama de caixas (*boxplot*) dos escores na escala BIS-11 de acordo com o fator TBS, ao longo do tempo. O local onde a haste vertical começa (de baixo para cima) indica a pontuação mínima (exceto *outliers*) e, onde a haste termina indica a pontuação máxima (exceto *outliers*). Os pontos circulares indicam os valores extremos (*outliers*). O contorno externo inferior do retângulo indica o primeiro quartil, o contorno externo superior do retângulo indica o terceiro quartil e a linha interna indica o segundo quartil (mediana). Em laranja, participantes em uso de TBS ativa; em cinza participantes em uso de TBS simulada (*sham*). No eixo y estão indicados os valores da pontuação na escala BIS-11 na amostra ITT. No eixo x estão indicados cada momento da avaliação (linha de base e 6^a semana).

8.4 SEGURANÇA

8.4.1 EVENTOS ADVERSOS

A piora da depressão avaliada não foi estatisticamente diferente entre os grupos ativo e *sham* (OR = 1, IC 95% [0,17,5,71], $p = 1$). Três pacientes do grupo ativo e um paciente do grupo *sham* apresentaram cefaleia ($p = 0,31$), um paciente do grupo *sham* apresentou dor cervical (nenhum paciente do grupo ativo apresentou este efeito colateral; $p = 1$), dois pacientes no grupo ativo apresentaram dor no couro cabeludo ($p = 0,18$) e outros dois pacientes do grupo ativo apresentaram sensação de queimação no couro cabeludo ($p = 0,18$). Nenhuma dessas diferenças foi estatisticamente significativa entre os grupos. Nenhum evento de convulsão foi observado.

8.4.2 VIRADA MANÍACA EMERGENTE DO TRATAMENTO

A taxa de virada maníaca não foi estatisticamente diferente entre os grupos ativo e *sham* ($p = 0,5$), apesar de os 2 episódios de virada maníaca registrados terem ocorrido no grupo ativo.

8.5 EFICÁCIA DO CEGAMENTO

A integridade do cegamento avaliada pelo teste Qui-quadrado de Pearson com correção de continuidade de Yates foi garantida em relação aos participantes (X-quadrado = $4,7661e-31$, $df = 1$, $p = 1$), mas não foi preservada em relação à equipe que realizou a estimulação (X-quadrado = 5,5815, $df = 1$, $p = 0,01815$).

9. DISCUSSÃO

9.1 AMOSTRA

A amostra na qual as análises principais foram realizadas (MITT) foi composta principalmente por pacientes adultos (idade média de 39 anos), do sexo feminino, a maioria casados e desempregados. Em termos de diagnóstico, a maioria era portadora de TDM (depressão unipolar), seguido de TB tipo II e de TB tipo I. Consideramos nossa amostra representativa do mundo real, pois os estudos epidemiológicos demonstraram que dos pacientes que experimentavam um episódio depressivo maior, a maioria eram unipolares (prevalência ao longo da vida de 15%), seguidos dos portadores de TB tipo II (prevalência ao longo da vida de 3 a 5%) e, por fim, de TB tipo I (prevalência ao longo da vida de 1%) (Bega S et al., 2012; Merikangas KR et al., 2011; Beesdo K et al., 2009; Moreno DH et al., 2005; Angst J et al., 2003). O fato de a amostra ser constituída majoritariamente por pacientes do sexo feminino também vai ao encontro do que se observa na maior parte das amostras de pacientes em depressão, com uma razão de sexos estimada de 3:1 (feminino > masculino) (Salk RH et al., 2017; Kendler KS et al., 2014). Em relação aos prejuízos encontrados em portadores de episódios depressivos, a maior parte dos estudos identifica um risco maior de estarem solteiros e desempregados (Rizvi SJ et al., 2015; Hendriks SM et al., 2015; Bouwmans CA et al., 2014; Fried EI et al., 2014; Alonso J et al., 2011). Em nossa amostra, a maior parte dos pacientes estava casada, achado este contrário ao observado na literatura. Levantamos a hipótese de que como nosso estudo exigia a presença diária dos pacientes no serviço de neuromodulação para receberem a intervenção, talvez esse fato tenha selecionado pacientes que tinham um parceiro que pudesse trazê-los para a participação no estudo.

Alguns aspectos clínicos têm sido associados aos episódios depressivos maiores com características mistas: história familiar de transtorno bipolar; maior risco de suicídio; ocorrência prévia de (hipo)mania induzida por antidepressivos; idade de início precoce; longa duração da doença; pior prognóstico; maior

gravidade da depressão; maior recorrência; sexo feminino; resistência ao tratamento com antidepressivos; comorbidade com ansiedade e/ou transtorno por uso de substâncias e aumento de impulsividade (Stahl S et al., 2017; Angst J et al., 2010; Goldberg JF et al., 2009). Alguns desses achados puderam ser observados em nosso estudo, a maioria dos pacientes era do sexo feminino, apresentava depressão recorrente (> 3 episódios ao longo da vida) e 20% haviam tido hospitalização prévia por depressão sugerindo um curso de maior gravidade. Ainda em consonância com a maior gravidade dos aspectos clínicos na depressão mista, nossa amostra na visita inicial apresentava elevadas pontuações na escala de depressão (média da MADRS de 34 pontos, indicativa de gravidade moderada para alta); na escala de impressão clínica global (média da CGI-S de 4,5 pontos, indicativa de gravidade moderada para acentuada); na escala de funcionamento global (média da GAF de 34 pontos, indicativa de prejuízo importante em diversas áreas, tais como emprego ou escola, relações familiares, julgamento, pensamento ou humor); na escala de ansiedade (média da HAM-A de 21 pontos, indicativa de ansiedade leve para moderada) e na escala de impulsividade (média da BIS-11 de 68 pontos, indicando uma impulsividade acima da mediana da escala).

Em relação ao tratamento da depressão mista, as diretrizes internacionais são bastante heterogêneas em relação às recomendações. O CANMAT/ISBD (Yatham LN et al., 2018) recomenda no TB a combinação olanzapina-fluoxetina, asenapina e lurasidona, e no TDM com características mistas a lurasidona. A WFSBP (Grunze H et al., 2018) recomenda no TB, olanzapina, lurasidona, carbamazepina e ziprasidona (em combinação com outros estabilizadores de humor convencionais), e não possui recomendações sobre o TDM com características mistas. O CINP (Fountoulakis KN et al., 2017) recomenda no TB, lítio/divalproato + olanzapina e não possui recomendações sobre o TDM com características mistas. A diretriz *Mixed Depression Guidelines* (Stahl SM et al., 2017) recomenda no TB, lítio, divalproato, lamotrigina, antipsicóticos de segunda geração (lurasidona, asenapina, quetiapina, olanzapina, aripiprazol e ziprasidona), antipsicóticos de segunda geração + lítio/divalproato/lamotrigina, lítio + divalproato, lítio + divalproato + lamotrigina, olanzapina + fluoxetina e não

possui recomendações sobre o TDM com características mistas. A diretriz BAP (Goodwin G et al., 2016) não possui recomendações sobre depressão mista no TB ou no TDM. O RANZCP (Malhi GS et al., 2015) recomenda no TB, divalproato, antipsicóticos de segunda geração (olanzapina e quetiapina), divalproato + antidepressivos, divalproato + olanzapina e não possui recomendações sobre o TDM com características mistas.

Como o conceito de “estado misto” do DSM-5 é bastante recente, as evidências científicas disponíveis são heterogêneas e ainda carecem de melhor investigação. Assim, optamos nesse ensaio clínico, pela inclusão de pacientes em uso dos medicamentos de primeira e segunda linha para TB (I e II) e TDM segundo o CANMAT (Yatham LN et al., 2018; Kennedy SH et al., 2016) para pacientes em um episódio depressivo maior agudo, pois são recomendações mais sólidas e consistentes.

Todas as diretrizes de tratamento citadas anteriormente e uma força-tarefa da ISBD (Pacchiarotti I et al., 2016) recomendam evitar antidepressivos em pacientes em episódios depressivos maiores com características mistas. No entanto, essa recomendação é clara em relação ao TB, mas ainda carece de investigação no TDM. Como nosso estudo foi um ensaio clínico de potencialização do tratamento medicamentoso com TBS, optamos por incluir pacientes com TDM que estavam em uso dos antidepressivos de primeira ou segunda linha de acordo com o CANMAT e que, ainda assim, se mantinham não-respondedores. Já no caso do TB II, apesar de o CANMAT recomendar antidepressivos em monoterapia (sertralina, bupropiona e venlafaxina) como tratamento de segunda linha, por ser uma amostra de deprimidos mistos optamos por não incluir pacientes com antidepressivos em monoterapia pois isso contrariaria a recomendação da ISBD.

Em relação aos tratamentos farmacológicos que os pacientes vinham fazendo uso ao serem admitidos no estudo, 64% estavam em uso de um tratamento de primeira linha para depressão aguda (uni ou bipolar) segundo o CANMAT. Quanto à realização prévia de ECT, <1% havia sido submetido a esse tipo de

tratamento anteriormente, o que permite inferir que não se tratava de uma amostra de pacientes refratários.

9.2 ACHADOS PRINCIPAIS

Até onde sabemos, este é o primeiro ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por *sham* que avalia a eficácia, segurança e tolerabilidade da TBS bilateral para o tratamento de episódios depressivos maiores com características mistas do TB e TDM. Nossa hipótese primária de que a TBS ativa seria superior à TBS simulada não foi demonstrada. Além disso, os desfechos secundários como taxas de resposta, taxas de remissão e mudanças em outras escalas (YMRS, CGI-S, pontuação GAF, pontuação HAM-A, pontuação WHOQol ou pontuação BIS) não foram diferentes entre os grupos ativo e simulado desde o início do estudo até o final das semanas 3 ou 6 de intervenção. As estimulações ativa e simulada foram semelhantes na taxa de eventos adversos típicos (cefaleia, dor cervical, dor no couro cabeludo, queimação no couro cabeludo, dificuldade auditiva, dificuldade de concentração, alterações cognitivas, variações de humor e convulsão) e graves (agravamento da depressão e virada maníaca emergente do tratamento). Os resultados foram os mesmos para os diferentes diagnósticos incluídos (TB tipo I, TB tipo II e TDM).

9.3 VALIDADE INTERNA

9.3.1 DESENHO DO ESTUDO

Realizamos um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por estimulação simulada de potencialização de tratamentos farmacológicos de primeira e segunda linha (de acordo com o CANMAT) para tratar uma depressão aguda no TB ou TDM. Incluímos pacientes que falharam em pelo menos um ensaio de tratamento, embora a maioria tenha apresentado mais de 3 episódios depressivos ao longo da vida (depressão recorrente). Embora não seja recomendado o uso de antidepressivos para depressão bipolar mista, eles são amplamente usados para TDM resistente ao tratamento, muitos dos quais

apresentam-se em um episódio depressivo misto, de modo que permitimos que pacientes com TDM recebessem antidepressivos convencionais, pois há apenas um ensaio (Suppes T et al., 2016) avaliando o tratamento do TDM com características mistas (com lurasidona) e, no mundo real, a maioria desses pacientes estão em uso de antidepressivos.

De acordo com a teoria da assimetria inter-hemisférica, os hemisférios direito e esquerdo têm efeitos opostos no controle do humor e as aplicações terapêuticas da EMT devem seguir esse paradigma (Sackeim H et al., 1982). Os poucos estudos de neuroimagem em estados mistos até o momento suportam a hipótese de uma lateralização das anormalidades cerebrais em relação aos sintomas depressivos e maníacos, sugerindo que as anormalidades neurofuncionais, preferencialmente localizadas nas áreas frontal e límbica do hemisfério direito, podem estar associadas ao componente depressivo, enquanto as anormalidades em regiões semelhantes à esquerda estariam associadas ao componente maníaco (Kaladjian A et al., 2013). Um estudo aberto e não controlado demonstrou que a rTMS sobre o CPFDL direito ao longo de 3 semanas levou a uma taxa de resposta de 46% e 15% em escalas depressivas e maníacas, respectivamente, no estado misto (de acordo com o DSM-IV) do TB tipo I (Pallanti S et al., 2014). Por outro lado, um ensaio clínico duplo-cego e controlado por *sham* demonstrou que o TBS bilateral (cTBS à direita e iTBS à esquerda) produziu maiores resultados em episódios depressivos maiores (não-mistos) resistentes ao tratamento do que a estimulação unilateral (Li CT et al., 2014). Em virtude disso, optamos por usar o protocolo de TBS bilateral (cTBS direito e iTBS esquerdo) no tratamento da depressão mista.

Estados mistos são quadros clínicos difíceis de tratar e muitas vezes encontram-se “escondidos” em amostras de pacientes resistentes ao tratamento (Sani G et al., 2014; Fornaro M et al., 2016; Pacchiarotti I et al., 2016; Cuomo A et al., 2017; Suppes T et al., 2017; Grunze H et al., 2018). Em particular, o tratamento de sintomas depressivos na depressão mista representa um dilema clínico, principalmente porque os medicamentos antidepressivos convencionais comumente pioram a instabilidade e as alterações intra-episódicas do humor

(Sani G et al., 2014; Patel R et al., 2015; Bjorklund L et al., 2016; Stahl SM et al., 2017). A maioria dos ensaios clínicos de EMTr foi realizada em amostras de depressão resistente ao tratamento e diferentes protocolos foram relatados como eficazes e seguros, com um baixo risco de viradas (hipo)maníacas, sugerindo um possível efeito estabilizador do humor (Tee MMK et al., 2020). Assim, formulamos a hipótese de que as depressões mistas seriam tratadas adequadamente com EMTr pois seriam tratamento com ação estabilizadora do humor e o tratamento do componente depressivo não implicaria necessariamente em piora do componente maníaco. No entanto, nossos resultados não corroboraram essa hipótese. Além disso, os resultados na análise ITT completa (Tabela 32) sugeriram que o TBS ativo pode ser inferior em comparação com o TBS simulado no tratamento da depressão mista, ou seja, o TBS ativo poderia piorar a depressão mista, assim como os antidepressivos convencionais.

Estudos anteriores já haviam indicado que os pacientes que apresentaram sintomas maníacos apenas quando estavam deprimidos (depressão mista) eram semelhantes aos pacientes com TB em termos de início precoce, elevada recorrência, história familiar positiva de TB e refratariedade ao tratamento (Benazzi F et al., 2001; Akiskal HS et al., 2005). Embora os fenômenos de "ativação" dentro da depressão tenham sido comumente descritos no TB, pesquisas recentes demonstraram que a depressão mista segue uma distribuição uniforme entre o TB e o TDM, o que corroborou a inclusão do especificador "com características mistas" também no TDM (Angst J et al., 2011; Judd LL et al., 2012; Pae CU et al., 2012). Diversas revisões sistemáticas (Berlim et al., 2014; Zhang et al., 2015; Brunoni AR et al., 2017; Mutz J et al., 2018; Mutz J et al., 2019) avaliaram a eficácia da EMTr no tratamento de episódios depressivos maiores de amostras mistas de pacientes com TB e TDM, e a EMTr foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de episódios depressivos maiores, independentemente do diagnóstico principal. No entanto, os ensaios clínicos randomizados e controlados de EMTr exclusivamente em amostras de depressão bipolar são escassos. Embora haja evidências preliminares de eficácia da EMTr de alta frequência (McGirr A et al.,

2016; Nguyen TD et al., 2021) e de EMT profunda de alta frequência (Tavares DF et al., 2017) na depressão bipolar, os dados em relação a novos protocolos, como a TBS, foram inconclusivos (Bulteau S et al., 2019). De fato, há um risco em se generalizar os dados de amostras dominantes de depressão unipolar para o TB quando novos protocolos, como a TBS, tem evidência de eficácia apenas no TDM. Em consonância com a crescente evidência de que a TBS é menos eficaz na depressão bipolar em comparação com a depressão unipolar (Rostami R et al., 2017; Yang YB et al., 2020; McGirr A et al., 2021), nossos dados indicam que a TBS também é menos eficaz no tratamento da depressão mista em comparação com o tratamento de episódios depressivos não mistos.

Os ensaios de EMT em episódios maníacos foram realizados com EMTr de alta frequência no CPFDL direito, no entanto, a evidência definitiva da eficácia da EMT no tratamento da mania, seja como terapia única ou como tratamento adjuvante aos medicamentos estabilizadores de humor, ainda não está disponível (Grisaru N et al., 1998; Kapsan A et al., 2003; Michael N et al., 2004; Saba G et al., 2004; Prahraj SK et al., 2009; Pathak V et al., 2015). Outra forma viável de tratar os sintomas maníacos poderia ser a administração de iTBS no CPFDL direito. No entanto, não se sabe se estimular o CPFDL direito em uma depressão mista poderia melhorar os sintomas maníacos, mas piorar a depressão. Mais estudos neste assunto são necessários para elucidar essas questões.

Utilizamos uma intensidade de estimulação de 80% do limiar motor (LM) obtido visualmente. Embora pareça subótimo, as evidências oriundas de revisões sistemáticas (Schutter DJ et al., 2009) indicaram que a intensidade da EMT não influencia significativamente os efeitos antidepressivos, mas sim a carga total empregada, ou seja, o número de pulsos aplicados. Por exemplo, os tamanhos de efeito entre estudos usando intensidades < 100% LM, 100% LM e 120% LM não foram significativamente diferentes (Schutter DJ et al., 2009).

Uma primeira limitação deste estudo é a ausência do uso de neuronavegação guiada por ressonância magnética em todas as sessões de TBS, uma

abordagem que não é viável ou econômica para a maioria das clínicas de EMT. No entanto, foi demonstrado anteriormente que o CPFDL, alvo usado neste estudo, pode ser localizado com precisão sem ressonância magnética por meio de uma medição baseada no couro cabeludo conhecida como BeamF3 (Mir-Moghtadaei A et al., 2015). Assim, os achados de nosso estudo clínico podem ser generalizados de forma mais ampla para clínicas de EMT, onde a orientação por ressonância não está disponível. Uma segunda limitação é a curta duração deste ensaio clínico que compreendeu uma intervenção de 6 semanas. Os resultados de estudos meta-analíticos sugerem que o tratamento com EMTr por períodos mais longos de estimulação têm melhores efeitos clínicos (Dell'osso B et al., 2011). No entanto, as pesquisas mais recentes com TBS tiveram, em sua maioria, apenas 2 semanas de acompanhamento (Li CT et al., 2014; Plewnia et al., 2014; Prasser et al., 2015; Chistyakov et al., 2015; Duprat et al., 2016; Li CT et al., 2020). Outros estudos podem confirmar se nossos achados podem ser generalizados para ensaios clínicos com período de acompanhamento mais longo.

9.3.2 ATRITO

A taxa de atrito neste estudo foi de 37% ao final das seis semanas consecutivas de estimulação (ou seja, 37 de 100 pacientes saíram do estudo). Estes 37 participantes estiveram igualmente distribuídos entre os dois grupos (ativo e simulado), sendo que 10 saíram antes mesmo de completar 1 semana de estimulação e por motivos pessoais não relacionados à intervenção em si; 10 por faltas consecutivas; 9 por piora da depressão; 4 por risco de suicídio; 2 por virada maníaca e 2 por cefaleia. Em comparação, o ensaio clínico conduzido por Plewnia C et al. (2014), que estudou a eficácia da TBS bilateral (iTBS à esquerda e cTBS à direita) em 32 pacientes com TDM, apresentou 20 perdas (38%) ao fim de 6 semanas consecutivas de estimulação. A taxa de *drop-outs* em nosso ensaios clínico foi, portanto, similar em comparação a este outro estudo de metodologia semelhante.

Em nosso estudo, a maioria dos *drop-outs* (57%) ocorreu por abandono de tratamento ou faltas consecutivas, sendo que metade destas ocorrências foram antes de completar 1 semana de estimulação. Muito dessa taxa de abandono inicial se deveu ao fato de o desenho do estudo exigir a presença diária dos pacientes no centro de pesquisa o que pode ser agravado por todas as dificuldades de locomoção na cidade de São Paulo e também pela presença dos sintomas de depressão (anedonia, desesperança, falta de anergia, falta de volição, insônia, etc) que também favorecem a perda de seguimento. Na verdade, esperávamos que esta taxa de atrito precoce tivesse sido ainda maior caso não tomássemos algumas medidas para minimizá-la, tais como permitir faltas não consecutivas, adotar horários flexíveis para realizar as sessões diárias de estimulação e ligar para os participantes que potencialmente poderiam faltar.

Interessante notar que, apesar da ideia geral de que o tratamento com EMT leva a menos efeitos colaterais do que o tratamento com psicofármacos, não foi o que observamos nesse ensaio clínico em si. A título de exemplificação, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, em adultos, comparou duas formulações de quetiapina (liberação imediata e liberação prolongada) no tratamento da depressão bipolar e, apesar de a quetiapina ser considerada um fármaco com elevada intensidade de efeitos colaterais, detectou uma taxa de atrito de apenas 4,2% nos dois grupos (Riesenberg RA et al., 2012). Uma explicação para isso pode ser a gravidade da nossa amostra, que além de recrutar pacientes moderados ou graves continham pacientes com sintomas mistos que trazem uma intensidade maior de sofrimento e piora dos desfechos clínicos de maneira geral. Finalmente, a validade interna do estudo foi preservada na análise dos dados pois foi utilizado o método de intenção de tratamento por última observação realizada (*last observation carried forward, LOCF*).

9.3.3 CEGAMENTO

O método de cegamento utilizado em nosso estudo consistiu em realizar uma estimulação com uma bobina em oito *sham* para estudos clínicos produzida pela

empresa MagVenture. A bobina possuía as mesmas características físicas, de sons e sensações no couro cabeludo dos participantes, de modo que, nem os sujeitos de pesquisa quanto os aplicadores das sessões pudessem adivinhar em que grupo os pacientes se encontravam (ativo ou *sham*). Um ensaio clínico recente (Li CT et al., 2020) e com metodologia semelhante (randomizado, duplo-cego e controlado) comparou a eficácia do tratamento com iTBS, com EMTr e estimulação simulada em pacientes com TDM resistente a tratamento e utilizou bobina de estimulação *sham* para preservar o cegamento do estudo. Entretanto, este estudo não avaliou a integridade do cegamento por meio da adivinhação do grupo de alocação por parte dos pacientes e dos aplicadores, o que impossibilita afastar o viés relacionado ao mascaramento. Um estudo anterior (Duprat R et al., 2016), com desenho randomizado, duplo-cego e controlado por *sham* avaliou a eficácia da iTBS sobre o CPDFL esquerdo em 50 pacientes com TDM resistente a tratamento. Para a condição simulada, uma bobina especialmente projetada e idêntica à bobina verdadeira foi colocada exatamente na mesma localização anatômica, mas sem produzir qualquer estimulação ativa. Neste estudo os pacientes foram vendados, usaram protetores de ouvido e foram mantidos sem saber o tipo de estimulação que receberam. Entretanto, este estudo também não avaliou a integridade do cegamento por meio da adivinhação do grupo de alocação por parte dos pacientes e dos aplicadores.

A integridade de cegamento foi garantida em relação aos participantes do estudo, mas não foi preservada em relação à equipe que aplicou a TBS no setor de estimulação magnética. Embora tenhamos tomado muito cuidado para minimizar a possibilidade de quebra do mascaramento (incluindo o uso de uma bobina na condição simulada que era supostamente idêntica à usada para a estimulação verdadeira), a condição *sham* necessariamente difere da condição verdadeira em relação às sensações da pele que os pacientes referem e espasmos cutâneos na região frontal. Além disso, o ruído produzido pela bobina verdadeira tem maior intensidade do que os ruídos gerados pela bobina *sham*. Tudo isso pode explicar o fato de os aplicadores terem adivinhado o grupo de alocação dos pacientes. No entanto, esse achado não afeta a validade interna do estudo, uma vez que as avaliações clínicas dos desfechos primários e

secundários foram realizadas por uma equipe de psiquiatras clínicos independente.

9.4 VALIDADE EXTERNA

9.4.1 OUTROS ESTUDOS DE TBS NA DEPRESSÃO

Foram publicados 6 ensaios clínicos randomizados e controlados que avaliaram a eficácia da TBS no tratamento de depressão (uni e bipolar) nos últimos 5 anos. Os dados sugerem que a TBS tem eficácia clínica semelhante no tratamento da depressão quando comparado aos protocolos convencionais de EMT (Di Lazzaro et al., 2011; Chung et al., 2015; Prasser et al., 2015). A duração reduzida da administração parece ser uma das maiores vantagens da TBS quando comparada aos procedimentos convencionais de EMT. As sessões convencionais chegam a durar até 45 minutos, enquanto os protocolos de TBS unilaterais podem requerer menos de 5 minutos de estimulação (Chung et al., 2015). Estudos neurofisiológicos sugerem que a TBS afeta a neuroplasticidade cortical e subcortical por meio da potenciação de longo prazo (Huang et al., 2005; Chistyakov et al., 2010). Estudos clínicos têm sugerido que a TBS, tanto na forma contínua (cTBS) quanto na forma intermitente (iTBS), obedecem a uma função dose-resposta, isto é, um maior número de estímulos administrados são capazes de otimizar os resultados clínicos em pacientes com depressão (Chistyakov et al., 2010; Nettekoven et al., 2014). Alguns estudos aplicaram uma dose de TBS mais baixa, em torno de 18.000 pulsos (Plewnia et al., 2014; Li CT et al., 2020) ao passo que outros optaram por doses maiores variando de 32.000 (Duprat et al., 2016) a 36.000 pulsos (Li CT et al., 2014; Chistyakov et al., 2015; Prasser et al., 2015; Duprat et al., 2016). Em nosso estudo foi aplicada cTBS no CPFDL direito na dose de 1.800 pulsos por sessão (x 21 sessões) e iTBS no CPFDL esquerdo na dose de 1.800 pulsos por sessão (x 21 sessões) resultando numa dose total aplicada de 75.600 pulsos, bem maior do que os estudos anteriormente citados.

Em relação ao tamanho da amostra, nosso estudo foi o que avaliou uma amostra

maior (100 pacientes), os outros estudos avaliaram 29 (Chistyakov et al., 2015), 32 (Plewnia et al., 2014), 37 (Prasser et al., 2015), 47 (Duprat et al., 2016), 60 (Li CT et al., 2014) e 70 pacientes (Li CT et al., 2020), respectivamente. Sobre o protocolo utilizado, 3 estudos utilizaram TBS bilateral (Plewnia et al., 2014; Li CT et al., 2014 e Prasser et al., 2015), 3 utilizaram iTBS no CPFDL esquerdo (Li CT et al., 2014; Duprat et al., 2016; Li CT et al., 2020) e 1 utilizou cTBS no CPFDL direito (Chistyakov et al., 2015). De fato, o estudo de Li CT et al. (2014) comparou a eficácia antidepressiva de diferentes paradigmas de TBS em pacientes com depressão unipolar resistente a tratamento: cTBS à direita (1.800 estímulos), iTBS à esquerda (1.800 estímulos), TBS bilateral (3.600 estímulos) e TBS simulada. Este ensaio clínico mostrou uma maior taxa de resposta (66,7%) no grupo com estimulação bilateral em relação aos outros protocolos (40% de resposta na iTBS no CPFDL esquerdo e 20% de resposta no cTBS no CPFDL direito). Assim, esses dados sugerem que esse protocolo parece ser mais eficaz do que os protocolos unilaterais no tratamento dos episódios depressivos maiores.

Em relação à resistência terapêutica da população avaliada, 4 estudos (Li CT et al., 2014; Chistyakov et al., 2015; Duprat et al., 2016; Li CT et al., 2020) foram realizados com pacientes com depressão resistente a tratamento (DRT) ao passo que 2 estudos (Plewnia et al., 2014; Prasser et al., 2015) não informaram o grau de resistência dos pacientes avaliados. Nosso estudo foi realizado em pacientes com um baixo nível de resistência ao tratamento pois exigíamos falha em apenas um ensaio clínico com psicofármacos por dose e duração adequados. Uma revisão sistemática recente (Mutz J et al., 2018) avaliou a eficácia antidepressiva e a tolerabilidade da EMT para o tratamento da depressão uni e bipolar. Dos 42 ensaios clínicos randomizados e controlados por *sham*, apenas três recrutaram exclusivamente pacientes que não eram resistentes a tratamento. Nenhum ensaio clínico randomizado investigou a eficácia antidepressiva da EMT em pacientes sem uso concomitante de medicamentos ou no tratamento do primeiro episódio depressivo. Há uma escassez de estudos que investigaram a EMTr como um tratamento para depressão virgem de tratamento medicamentoso e a maioria dos estudos

realizados até o momento recrutou principalmente pacientes com altos graus de resistência a tratamento. Um estudo multicêntrico (Lisanby SH et al., 2009) relatou que graus mais baixos de resistência ao tratamento são um indicador confiável de resposta aumentada à EMT.

Em relação ao tipo de tratamento, se monoterapia ou tratamento adjuvante, 4 estudos (Plewnia et al., 2014; Li CT et al., 2014; Prasser et al., 2015; Chistyakov et al., 2015) foram tratamentos de potencialização de antidepressivos com TBS e 2 estudos (Duprat et al., 2016; Li CT et al., 2020) utilizaram TBS em monoterapia. Nosso estudo foi um estudo de potencialização de antidepressivos e estabilizadores de humor no tratamento da depressão uni e bipolar. Esse desenho de estudo foi escolhido principalmente pelo fato de que portadores de transtorno bipolar requerem tratamentos estabilizadores de humor de longo prazo e não apenas para tratar a fase da doença.

Por fim, em relação ao diagnóstico dos indivíduos avaliados, 4 estudos foram realizados em amostras de pacientes exclusivamente unipolares (Plewnia et al., 2014; Li CT et al., 2014; Duprat et al., 2016; Li CT et al., 2020) e 2 estudos em amostras mistas de pacientes unipolares e bipolares em depressão (Prasser et al., 2015; Chistyakov et al., 2015). Como nosso objetivo era avaliar eficácia da TBS em pacientes exclusivamente em episódios depressivos maiores com características mistas e como estudos anteriores indicam que os pacientes unipolares com características mistas se assemelham clinicamente a pacientes bipolares deprimidos com características mistas, optamos por recrutar uma amostra mista em termos de diagnóstico, mas homogênea em termos de apresentação clínica. Abordagens com dimensão transdiagnóstica visam identificar fatores que ocorrem independente do constructo diagnóstico que possam desempenhar um papel no início e/ou manutenção de diferentes transtornos. Tradicionalmente, os fatores de risco foram estudados no contexto de um transtorno específico, por exemplo, os fatores de risco que aumentam a probabilidade de desenvolver TDM são estudados principalmente em indivíduos que atendem aos critérios diagnósticos para TDM. No entanto, de acordo com abordagens transdiagnósticas recentes há evidências de que os fatores de risco

para um transtorno específico também possam conferir risco para outros transtornos, especialmente aqueles que são altamente comórbidos ou compartilham alguns sintomas, como é o caso dos episódios depressivos no TDM e no TB. Sugeriu-se que, ao invés de examinar os fatores de risco para cada transtorno específico, uma abordagem mais frutífera para entender a fisiopatologia seria focar fatores transdiagnósticos que possam contribuir para o desenvolvimento e manutenção de várias formas de psicopatologia e tratamentos (Fernandez KC et al., 2016). Os episódios depressivos maiores com características mistas no contexto de diferentes transtornos de humor caminha no mesmo sentido dessa abordagem.

9.4.2 IMPORTÂNCIA CLÍNICA

Nossos resultados mostraram que a TBS bilateral (cTBS à direita seguida de iTBS à esquerda) não é superior à estimulação simulada no tratamentos de episódios depressivos maiores moderados a graves com características mistas e a análise da nossa amostra ITT sugeriu, inclusive, que a TBS poderia piorar a depressão mista pois o grupo simulado foi melhor do que o grupo ativo. Uma primeira implicação clínica, portanto, é que a TBS bilateral não deve ser recomendada no tratamento de episódios depressivos mistos uni ou bipolares, sugerindo que apresenta efeito antidepressivo, mas não possui adequado efeito estabilizador de humor, condição essencial no tratamento de episódios depressivos mistos. De fato, as diretrizes de tratamento reconhecem que tratamentos com antidepressivos convencionais é contraindicada no tratamento de episódios depressivos mistos do TB, ao passo que no TDM com características mistas essa recomendação ainda carece de maiores estudos (Pacchiarotti I et al., 2016). A diretriz mais reconhecida na atualidade acerca do tratamento dos transtornos do humor (CANMAT/ISBD) (Yatham LN et al., 2018) recomenda não somente o uso de estabilizadores de humor, mas terapia estabilizadora combinada no tratamento de episódios depressivos mistos do TB, provavelmente por se tratarem de apresentações clínicas complexas e com maior resistência ao tratamento. Estudos apontam que os antipsicóticos atípicos mostram um efeito de classe no tratamento das características mistas na

depressão bipolar, com a combinação Olanzapina-Fluoxetina, Asenapina e Lurasidona, todas demonstrando eficácia (Fornaro M et al., 2016). A Lurasidona foi o único psicofármaco estudado que demonstrou eficácia no tratamento dos episódios depressivos maiores com características mistas do TDM (Suppes T et al., 2016). Logo, qualquer tratamento de neuromodulação que apresente apenas efeitos antidepressivos (sem efeitos estabilizadores de humor) pode não ser eficaz no tratamento de episódios depressivos com características mistas.

Como os estados mistos geralmente apresentam-se como condições clínicas resistentes a tratamento, esperaríamos que técnicas de neuromodulação seriam eficazes nesse subgrupo de pacientes, visto que estudos sugerem que casos resistentes parecem responder diferencialmente a tratamentos não-farmacológicos (Kolar D et al., 2017; Hermida AP et al., 2018). Um estudo recente (Perugi G et al., 2017) avaliou a eficácia da ECT no tratamento da depressão bipolar resistente a medicamentos e nos estados mistos do TB. Após o curso de 12 sessões de ECT, as taxas de resposta foram de 68% para depressão no TB e 73% para pacientes no estado misto de acordo com DSM-IV (mania mista). A ECT mostrou-se um tratamento eficaz e seguro no tratamento da depressão e do estado misto resistente a tratamento. Os autores pontuaram que risco de mania induzida ou piora do estado misto pela ECT é virtualmente ausente e a desestabilização do humor muito improvável. Entretanto, nossos achados corroboram a premissa de que o mecanismo da TBS bilateral não segue a mesma direção que o tratamento com ECT e que, portanto, os indícios de que técnicas de neuromodulação são eficazes no tratamento de estados mistos devem ser reservados apenas ao tratamento com ECT e não à EMT, pelo menos no protocolo com TBS bilateral.

9.5 DIREÇÕES FUTURAS

Como todo estudo, este responde algumas questões e abre muitas outras. Uma questão especialmente interessante é quais protocolos de EMT são eficazes e seguros no tratamento de condições clínicas tão complexas como os estados mistos de humor, especialmente as depressões mistas. Até o momento, os

estudos de tratamento de transtornos de humor com EMT utilizaram o racional de tratar a depressão usando estimulação inibitória sobre o CPFDL direito ou estimulação excitatória sobre o CPFDL esquerdo; ao passo que o tratamento da mania tem sido feito com o uso de estimulação excitatória sobre o CPFDL direito. No entanto, estados mistos de humor são condições clínicas diferentes, por exemplo, episódios (hipo)maníacos com características mistas são quadros predominantemente (hipo)maníacos com alguns sintomas depressivos superpostos, ao passo que episódios depressivos mistos são quadro predominantemente depressivos com alguns sintomas maníacos superpostos. Dessa maneira, infere-se que uma possível maneira de se tratar episódios (hipo)maníacos mistos seria utilizando EMT excitatória no CPFDL direito seguido de EMT inibitória no CPFDL esquerdo e que um possível tratamento de episódios depressivos mistos seria utilizando EMT inibitória no CPFDL direito seguido de EMT excitatória no CPFDL esquerdo. Nosso protocolo seguiu essa lógica e optou pelo uso de TBS inibitória sobre o CPFDL direito seguido de TBS excitatória sobre o CPFDL esquerdo para o tratamento de episódios depressivos mistos.

Todavia, abordagens mais recentes (Grunze H et al., 2018) entendem que os estados mistos são melhor compreendidos, tanto do ponto de vista diagnóstico quanto para fins de tratamento, como estados de intensa instabilidade do humor (muitas vezes com ciclagem rápida superposta), e não apenas como estados caracterizados pela presença simultânea de sintomas dos dois polos (depressivos e maníacos/ hipomaníacos). Isso não apenas constitui uma grande mudança de paradigma em termos de conceituação, mas também tem implicações significativas para o tratamento de estados mistos pois o tratamento destes quadros não se constitui apenas no uso de agentes que tratem sintomas depressivos concomitante a agentes que tratem sintomas maníacos, pelo contrário, vai bem além disso, tanto em complexidade quanto em compreensão. Se estados mistos fossem apenas uma combinação de sintomatologia maníaca e depressiva, o uso de uma combinação de estabilizadores de humor ou antipsicóticos e antidepressivos seria uma opção eficaz e facilmente implementada. Por outro lado, como o foco do tratamento está na correção de

uma grave instabilidade do humor, torna-se evidente que medicamentos ou qualquer técnica não-farmacológica com efeitos potencialmente instabilizadores do humor não devem ser utilizados enquanto o quadro geral não estiver puro ou com um mínimo de sintomas mistos possível (Inoue et al, 2015; Barbuti et al, 2017).

Posto isto, talvez protocolos futuros possam demonstrar que na realidade o melhor tratamento de estados mistos de humor seria na realidade a aplicação de EMT buscando um adequado controle do componente maníaco, visto que este seria o principal responsável pela instabilidade do humor e, por conseguinte, pela ocorrência do estado misto. Assim, é plausível pensar que o uso de EMT excitatória sobre o CPFDL direito (assim como no tratamento da mania) seria adequado para o tratamento de uma depressão mista. No entanto, também não se sabe se a estimulação do CPFDL direito poderia levar para uma depressão pura antes que a depressão mista fosse estabilizada. Estudos futuros, possivelmente usando desenhos alternativos, poderão verificar quais protocolos de EMT são mais eficazes e seguros no tratamento de episódios depressivos mistos.

10. CONCLUSÕES

Em conclusão, esse ensaio clínico demonstrou que a TBS bilateral ativa, apesar de segura e bem tolerada, não foi superior em eficácia quando comparada com a TBS simulada como um tratamento adjuvante eficaz na depressão mista moderada a grave do TB e TDM. Nossos resultados mostram que a TBS provavelmente não possui um efeito estabilizador de humor e poderia até piorar a estabilidade do humor em uma depressão mista, o que pode orientar a decisão dos médicos quanto aos melhores protocolos de EMT em amostras de pacientes com depressão mista.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agosti V, Stewart JW. Hypomania with and without dysphoria: comparison of comorbidity and clinical characteristics of respondents from a national community sample. *J Affect Disord.* 2008;108(1–2):177–182.
- Akiskal HS. The distinctive mixed states of bipolar I, II and III. *Clin Neuropharmacol.* 1992;15(Suppl 1):632-3.
- Akiskal HS et al. Gender, temperament, and the clinical picture of dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord.* 1998;50:175-86.
- Akiskal HS, Benazzi F. Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states. *J Affect Disord.* 2003;73(1–2):113–122.
- Akiskal HS, Benazzi F. Validating Kraepelin's two types of depressive mixed states: “depression with flight of ideas” and “excited depression”. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2004;5:107–113.
- Akiskal HS et al. Agitated “unipolar” depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant–suicide controversy. *J Affect Disord.* 2005;85(3): 245–258.
- Allan CL, Herrmann LL, Ebmeier KP. Transcranial magnetic stimulation in the management of mood disorders. *Neuropsychobiology.* 2011;64(3):163–9.
- Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry.* 2011; 16:1234-1246.
- Amassian VE, Cracco RQ. Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery.* 1987a;20:148 –55.
- Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery.* 1987b;20:74–93.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 1st edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1952.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 2nd edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1968.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd edition-Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition-Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Angst J, et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(8):791-8.

Angst J, Cui L, Swendsen J, et al. Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2010; 167(10): 1194–1201.

Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord*. 2003 Jan;73(1-2):133-46.

Antal A, Alekseichuk I, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(9):1774-1809.

Avery DH, Holtzheimer PE, Fawaz W, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2006;59:187–194.

Azorin JM, Aubrun E, Bertsch J, Reed C, Gerard S, Lukasiewicz M. Mixed states vs. pure mania in the French sample of the EMBLEM study: results at baseline and 24 months. European mania in bipolar longitudinal evaluation of medication. *BMC Psychiatry*. 2009; 9:33.

Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Fakra E, Belzeaux R, Hantouche E, et al. Self-assessment and characteristics of mixed depression in the French national EPIDEP study. *J Affect Disord*. 2012;143(1-3):109–17.

Baier PC, Brzozka MM, Shahmoradi A, et al. Mice lacking the circadian modulators SHARP1 and SHARP2 display altered sleep and mixed state endophenotypes of psychiatric disorders. *PLoS One*. 2014;9:e110310.

Baldessarini, RJ, Tondo, L. Suicide risk and treatments for patients with bipolar disorder. *JAMA*. 2003;290(11):1517–1519.

Baldessarini RJ, Pérez J, Salvatore P, et al. History of bipolar manic-depressive disorder. In: Yildiz Y, Ruiz P, Nemeroff C, editors. *The bipolar book: history, neurobiology, and treatment*. New York: Oxford University Press. 2015; 3-19.

Baldessarini RJ, Tondo L, Pinna M, et al. Suicidal risk factors in major affective disorders. *Br J Psychiatry* 2019;1–6.

Barbuti M, Pacchiarotti I, Vieta E, Azorin JM, Angst J, Bowden CL, et al. Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: evidence from the BRIDGE-II-MIX study. *J Affect Disord*. 2017;219:187–192.

Barroilhet SA, Ghaemi SN. Psychopathology of Mixed States. *Psychiatr Clin North Am*. 2020;43(1):27-46.

Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting linear mixed-effects models using lme4. arXiv preprint arXiv:14065823. 2014.

Bauer, Mark S., et al. Testing definitions of dysphoric mania and hypomania: prevalence, clinical characteristics and interepisode stability. *Journal of affective disorders*. 1994; 32.3:201-11.

Baxter LR Jr., Schwartz JM, Phelps ME, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:243–250.

Baxter LR. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;42:441–7.

Beesdo K, Höfler M, Leibenluft E, Lieb R, Bauer M, Pfennig A. Mood episodes and mood disorders: patterns of incidence and conversion in the first three decades of life. *Bipolar Disord*. 2009 Sep;11(6):637-49.

Bega S, Schaffer A, Goldstein B, Levitt A. Differentiating between Bipolar Disorder types I and II: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *J Affect Disord*. 2012 Apr;138(1-2):46-53.

Benazzi F. Age at onset of bipolar II depressive mixed state. *Psychiatry Res*. 2001;103(2-3):229-35.

Benazzi F, Akiskal HS. Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna-San Diego collaborative study: the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes. *J Affect Disord*. 2001;67:115-22.

Benazzi, F. Which could be a clinically useful definition of depressive mixed

state? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:1105–11

Benazzi F. The continuum/spectrum concept of mood disorders: is mixed depression the basic link? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006; 256(8): 512–515.

Benazzi F. Bipolar disorder – focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet*. 2007a;369:935–45.

Benazzi F. Challenging the unipolar–bipolar division: does mixed depression bridge the gap? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007b;31(1):97–103.

Benazzi, F. Reviewing the diagnostic validity and utility of mixed depression (depressive mixed states). *Eur Psychiatry*. 2008; 23: 40–48.

Berner P, Gabriel E, Katschnig W, et al. Diagnostic criteria for schizophrenic and affective psychoses. Vienna: World Psychiatric Association 1983.

Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Manfredi M. Descending volley after electrical and magnetic transcranial stimulation in man. *Neurosci Lett*. 1990;112:54–8.

Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, et al. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res*. 1998;122:79–84.

Berlim MT, Broadbent HJ, Van den Eynde F. Blinding integrity in randomized sham-controlled trials of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(5):1173–81.

Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychol Med*. 2013;43(11):2245–54.

Berlim MT, van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:543–551.

Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high- frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta- analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med*. 2014;44:225–239.

Berlim MT, McGirr A, Rodrigues Dos Santos N, et al. Efficacy of theta burst

stimulation (TBS) for major depression: an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2017;90:102–9.

Bertschy, G., et al., Phenomenology of mixed states: a principal component analysis study. *Bipolar Disord.* 2007;9(8):907-12.

Beynel, L., Chauvin, A., Guyader, et al. What saccadic eye movements tell us about TMS-induced neuromodulation of the DLPFC and mood changes: A pilot study in bipolar disorders. *Front Integr Neurosci.* 2014;8:65.

Bighelli I, Castellazzi M, Cipriani A, et al. Antidepressants versus placebo for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(5):CD010676.

Biondi M, Picardi A, Pasquini M, Gaetano P, Pancheri P. Dimensional psychopathology of depression: detection of an “activation” dimension in unipolar depressed outpatients. *J Affect Disord.* 2005;84(2–3):133–139.

Bjørklund L, Horsdal HT, Mors O, Østergaard SD, Gasse C. Trends in the psychopharmacological treatment of bipolar disorder: a nationwide register-based study. *Acta Neuropsychiatr.* 2016;28(2):75-84.

Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, Knyahnytska Y, Kennedy SH, Lam RW, Daskalakis ZJ, Downar J. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10131):1683-1692.

Bouwman CA, Vemer P, van Straten A, et al. Health-related quality of life and productivity losses in patients with depression and anxiety disorders. *J Occup Environ Med.* 2014;56: 420-424.

Brancati GE, Vieta E, Azorin JM, et al. Role of overlapping excitatory symptoms in major depression: are they relevant for the diagnosis of mixed state? *J Psychiatr Res.* 2019;115:151–7.

Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, et al. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. *Br J Psychiatry.* 2016;208(6):522–31.

Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(2):143-152.

Bulteau, S., Sébille, V., Fayet, G., et al. Efficacy of intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS) and 10-Hz high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment-resistant unipolar depression: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):17.

Bulteau S, Beynel L, Marendaz C, Dall'igna G, Peré M, Harquel S, et al. Twice-daily neuronavigated intermittent theta burst stimulation for bipolar depression: A Randomized Sham-Controlled Pilot Study. *Neurophysiol Clin*. 2019;49(5):371-75

Burke D, Hicks R, Gandevia S, Stephen J, Woodforth I, Crawford M. Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Physiol*. 1993;470:383–93.

Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5(1):73–103.

Buuren Sv, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate imputation by chained equations in R. *Journal of statistical software*. 2010:1-68.

Çalıyurt O. Role of chronobiology as a transdisciplinary field of research: Its applications in treating mood disorders. *Balkan Med J*. 2017; 34(6):514-21.

Capocchi G, Zampolini M, Larson J. Theta burst stimulation is optimal for induction of LTP at both apical and basal dendritic synapses on hippocampal CA1 neurons. *Brain Res*. 1992;591:332– 336.

Carlezon WA, Jr., Rohan ML, Mague SD, et al. Antidepressant-like effects of cranial stimulation within a low-energy magnetic field in rats. *Biol Psychiatry*. 2005;57:571–576.

Carpenter LL, Janicak PG, Aaronson ST, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depress Anxiety*. 2012;29:587–596.

Cassidy F, Ahearn E, Murry E, et al. Diagnostic depressive symptoms of the mixed bipolar episode. *Psychol Med*. 2000;30:403-11.

Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Thyroid function in mixed and pure manic episodes. *Bipolar Disord*. 2002a;4:393–7.

Cassidy F, Wilson WH, Carrol BJ. Leukocytosis and hypoalbuminemia in mixed bipolar states: evidence for immune activation. *Acta Psychiatr Scand*. 2002b;105:60–4.

Cassidy F. Anxiety as a symptom of mixed mania: implications for DSM-5. *Bipolar Disord*. 2010;12:437–9.

Castelein S, Houtjes W, Roodbol P, Knegtering H. Good clinical practice and the maintenance of ethical standards in medical research: advice for junior researchers working in mental health care. *Tijdschr Psychiatr*. 2014;56(8):533-8.

Chang KD, Keck PE, Stanton SP, et al. Differences in thyroid function between bipolar manic and mixed states. *Biol Psychiatry*. 1998;43:730–3.

Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997;48:1398–403.

Chistyakov AV, Rubicsek O, Kaplan B, et al. Safety, tolerability and preliminary evidence for antidepressant efficacy of theta-burst transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13:387–393.

Chistyakov AV, Kreinin B, Marmor S, et al. Preliminary assessment of the therapeutic efficacy of continuous theta-burst magnetic stimulation (cTBS) in major depression: a double-blind sham-controlled study. *J Affect Disord*. 2015;170:225–229.

Chu HT, Cheng CM, Liang CS, Chang WH, Juan CH, Huang YZ, et al. Efficacy and tolerability of theta-burst stimulation for major depression: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;106:110168.

Chung SW, Hoy KE, Fitzgerald PB. Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression? *Depress Anxiety*. 2015;32(3):182–92.

Counter SAP, Borg EMD, Lofqvist LBE, et al. Hearing loss from the acoustic artifact of the coil used in extracranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1990;40:1159–1162.

Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2005;30(2):83–90.

Crocq MA. The history of generalized anxiety disorder as a diagnostic category. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19:107–16.

Cuomo A, Nikolova VL, Yalin N, Arnone D, Fagiolini A, Young AH. Pharmacological treatment of mixed states. *CNS Spectr*. 2017;22:186–95.

Daskalakis ZJ, Levinson AJ, Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Can J Psychiatry*. 2008;53:555–566.

Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAdS, et al. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV-Versão Clínica" traduzida para o português. *Braz J Psychiatry*. 2010;23(3):156–9.

Dell'Osso L, Placidi GF, Nassi R, et al. The manic-depressive mixed state: familial, temperamental and psychopathology characteristics in 108 female inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1991;240:234–9.

Dell'Osso B, Mundo E, D'Urso N, et al. Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression. *Bipolar Disord.* 2009a;11:76–81.

Dell'Osso B, Altamura AC. Augmentative transcranial magnetic stimulation (TMS) combined with brain navigation in drug-resistant rapid cycling bipolar depression: a case report of acute and maintenance efficacy. *World J. Biol. Psychiatry.* 2009b;10:673–676.

Di Lazzaro V, Ziemann U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front Neural Circuits.* 2013;7:18.

Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, Capone F, Musumeci G, Ranieri F, et al. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *J. Neurophysiol.* 2011;105:2150e6.

Dilsaver SC, Benazzi F. Treating depressive mixed states in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:e23.

Dobek CE, Blumberger DM, Downar J, et al. Risk of seizures in transcranial magnetic stimulation: a clinical review to inform consent process focused on bupropion. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2975–2987.

Dodd S, Kulkarni J, Berk L, et al. A prospective study of the impact of subthreshold mixed states on the 24-month clinical outcomes of bipolar I disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord.* 2010;124: 22–28.

Downar J, Daskalakis ZJ. New targets for rTMS in depression: a review of convergent evidence. *Brain Stimul.* 2013;6:231–240.

Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002;12:527–544.

Dhuna AK, Gates JR, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology.* 1991;41:1067–71.

Duarte-Guerra LS, Gorenstein C, Paiva-Medeiros PF, Santo MA, Neto FL, Wang Y-P. Clinical utility of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale for the detection of depression among bariatric surgery candidates. *BMC psychiatry.* 2016;16(1):1-8.

Duprat R, Desmyter S, Rudi DR, et al. Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: A fast road to remission? *J Affect Disord.* 2016;200:6-14.

Eche J, Mondino M, Haesebaert F, et al. Low- vs high-frequency repetitive

- transcranial magnetic stimulation as an add-on treatment for refractory depression. *Front Psychiatry*. 2012;3:13.
- Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, et al. Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology*. 1990;40:666–70.
- Evans DL, Nemeroff CB. The dexamethasone suppression test in mixed bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1983;140:615–7.
- Fagiolini A, Coluccia A, Maina G, et al. Diagnosis, epidemiology and management of mixed states in bipolar disorder. *CNS drugs*. 2015;29(9):725-40.
- Falret JP. Marche de la folie. *Gaz des Hopitaux*. 1851.
- Fawcett J. Diagnosis, traits, states, and comorbidity in suicide. In: Dwivedi Y, editor. *The neurobiological basis of suicide*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2012 [Chapter 1].
- Fernandez KC, Jazaieri H, Gross JJ. Emotion regulation: a transdiagnostic perspective on a new RDoC domain. *Cognit Ther Res*. 2016;40(3):426-40.
- Fiedorowicz JG, Endicott J, Solomon DA, et al. Course of illness following prospectively observed mania or hypomania in individuals presenting with unipolar depression. *Bipolar Disord*. 2012;14(6):664–671.
- Fiedorowicz JG, Persons JE, Assari S, et al. Depressive symptoms carry an increased risk for suicidal ideation and behavior in bipolar disorder without any additional contribution of mixed symptoms. *J Affect Disord*. 2019;246: 775-82.
- First MB, et al. *Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders*. New York: New York State Psychiatric Institute, 1995.
- Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:1002–08.
- Fitzgerald PB, Hoy K, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2009;26:229–34.
- Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Expert Rev Med Devices*. 2011;8:85–95.
- Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(7):1565–72.
- Fleck MP, et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado

de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". *Rev Saude Publica*. 2000;34(2):178-183.

Fleck DE, Kotwal R, Eliassen JC, et al. Preliminary evidence for increased fronto-subcortical activation on a motor impulsivity task in mixed episode bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2011;133(1–2):333–9.

Fleck DE, Eliassen JC, Durling M, et al. Functional MRI of sustained attention in bipolar mania. *Mol Psychiatry*. 2012;17:325–36.

Fornaro M, Stubbs B, De Berardis D, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of acute bipolar depression with mixed features: a systematic review and exploratory meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Int J Mol Sci*. 2016;17:241.

Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, et al. Treatment of mixed bipolar states. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15:1015-26.

Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for Bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 3: the clinical guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20:180–195.

Fregni F, Boggio PS, Brunoni AR. Neuromodulação terapêutica: princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia reabilitação, psiquiatria. São Paulo: Sarvier; 2012.

Fried EI, Nesse RM. The impact of individual depressive symptoms on impairment of psychosocial functioning. *PLoS One*. 2014;9:e90311.

Galletly C, Gill S, Rigby A, et al. Assessing the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition in major depressive disorder using computerized cognitive testing. *J ECT*. 2016;32:169–173.

Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5):477-89.

George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation improves mood in depression. *Neuroreport*. 1995;6:1853–6.

George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1752–6.

George MS, Nahas Z, Molloy M, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry*. 2000;48:962–970.

George MS, Lisanby SH, Avery D, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:507–516.

Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*. 2009;166:173–181.

Goodwin G, Haddad P, Ferrier I, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology (BAP). *Psychopharmacol*. 2016;30:495-553.

Greenberg BD, George MS, Martin JD, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive–compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry*. 1997;154:867–9.

Grimm S, Beck J, Schuepbach D, et al. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63:369–376.

Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, et al. Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1608–1610

Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, et al. 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*. 2007;116:165–173.

Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(1):2-58.

Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service. Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs. 1976; 76.

Hadley D, Anderson BS, Borckardt JJ, et al. Safety, tolerability, and effectiveness of high doses of adjunctive daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in a clinical setting. *J ECT*. 2011;27:18–25.

Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5.

Hanson AE, Green MH. Soranus of Ephesus: *Methodicorum princeps* in Wolfgang Haase and Hildegard Temporini, general editors. Berlin: Walter de Gruyter. 1994; 968–1075.

Hausmann A, Kemmler G, Walpoth M, et al. No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled “add on” trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:320–322.

Hawley C, Gale T, Sivakumaran Tgroup HNR. Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value. *J Affect Disord*. 2002; 72 (2):177–84.

Hayes, JF, Marston, L, Walters, K, et al. Adverse renal, endocrine, hepatic, and metabolic events during maintenance mood stabilizer treatment for bipolar disorder: a population-based cohort study. *PLoS Med*. 2016;13(8):e1002058.

Heath A, Lindberg DR, Makowiecki K, et al. Medium- and high-intensity rTMS reduces psychomotor agitation with distinct neurobiologic mechanisms. *Transl Psychiatry*. 2018;8:126.

Health Quality Ontario. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016; 16(5):1-66.

Hendriks SM, Spijker J, Licht CM, et al. Long-term work disability and absenteeism in anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord*. 2015;178:121-130.

Hergueta T, Weiller E. Evaluating depressive symptoms in hypomanic and manic episodes using a structured diagnostic tool: validation of a new Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) module for the DSM-5 'With Mixed Features' specifier. *Int J Bipolar Disord*. 2013;1(1):21.

Hermida AP, Glass OM, Shafi H, McDonald WM. Electroconvulsive Therapy in Depression: Current Practice and Future Direction. *Psychiatr Clin North Am*. 2018 Sep;41(3):341-353.

Hern J, Landgren S, Phillips C. Selective excitation of corticofugal neurons by surface–anodal stimulation of the baboon’s motor cortex. *J Physiol*. 1962;161:73–90.

Herwig U, Fallgatter AJ, Hoppner J, et al. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry*. 2007;191:441–448.

Hess CW, Mills KR, Murray NM. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol*. 1987;388:397–419.

Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol.* 1996;75:1765-1778.

Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF, et al. Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33(9):1062-6.

Holtzheimer PE, Russo J, Avery DH. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacol Bull.* 2001;35(4):149–169.

Holtzheimer PE, McDonald WM, Mufti M, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* 2010;27:960–963.

Holzer M, Padberg F. Intermittent theta burst stimulation (iTBS) ameliorates therapy-resistant depression: a case series. *Brain Stimul.* 2010;3:181–183.

Huang YZ, Rothwell JC. The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:1069–1075.

Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 2005;45:201–206.

Hufnagel A, Elger CE. Induction of seizures by transcranial magnetic stimulation in epileptic patients. *J Neurol.* 1991;238:109–10.

Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, et al. Cortico-spinal potentials after transcranial stimulation in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;52:970–4.

Inoue T, Inagaki Y, Kimura T, Shirakawa O, et al. Prevalence and predictors of bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the Japanese epidemiological trial with latest measure of bipolar disorder (JET-LMBP). *J Affect Disord.* 2015;174:535–541.

Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, Sanislow C, Wang P. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry.* 2010 Jul;167(7):748-51.

Isenberg K, Downs D, Pierce K, et al. Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free, treatment-resistant depressed patients. *Ann Clin Psychiatry.* 2005;17:153–159.

Isometsa E. Suicidal behavior in mood disorders—who, when, and why? *Can J Psychiatry.* 2014;59:120–30.

Joffe RT, Young LT, Cooke RG, et al. The thyroid and mixed affective states. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;90:131–2.

Jones SH, et al. A brief mental health outcome scale-reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *Br J Psychiatry*. 1995;166(5):654-659.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:530–537.

Judd LL, et al., Prevalence and clinical significance of subsyndromal manic symptoms, including irritability and psychomotor agitation, during bipolar major depressive episodes. *J Affect Disord*. 2012;138(3):440-8.

Kaladjian A, Belzeaux R, Micoulaud-Franchi JA, Cermolacce M, Fakra E, Azorin JM. États mixtes et neuroimagerie [Mixed states and neuroimaging]. *Encephale*. 2013 Dec;39 Suppl 3:S162-6. French.

Kaptsan A, Yaroslavsky Y, Applebaum J, et al. Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar Disord*. 2003;5:36–39.

Katayama Y, Tsubokawa T, Maejima S, et al. Corticospinal direct response in humans: identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anaesthesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:50–9.

Katz MM, Wetzler S, Cloitre M, et al. Expressive characteristics of anxiety in depressed men and women. *J Affect Disord*. 1993;28(4):267–277.

Kedzior KK, Reitz SK. Short-term efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in depression - reanalysis of data from meta-analyses up to 2010. *BMC Psychol*. 2014;2(1):39.

Kedzior KK, Gellersen HM, Brachetti AK, et al. Deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in the treatment of major depression: an exploratory systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015;187:73–83.

Kelly JP, Wrynn AS, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. *Pharmacol Ther*. 1997;74:299–316.

Kendler KS, Gardner CO. Sex differences in the pathways to major depression: a study of opposite-sex twin pairs. *Am J Psychiatry*. 2014;171:426-435.

Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-60.

Kiebs M, Hurlemann R, Mutz J. Repetitive transcranial magnetic stimulation in non-treatment-resistant depression. *Br J Psychiatry*. 2019;215(2):445-446.

Kirkegaard C, Bjørum N, Cohn D, et al. Thyrotrophin-Releasing Hormone (TRH) stimulation test in manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:1017-21.

Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:315-320.

Kolar D. Current status of electroconvulsive therapy for mood disorders: a clinical review. *Evid Based Ment Health*. 2017 Feb;20(1):12-14.

Kondo T, Shinzato H, Koda, M. Diagnostic and therapeutic considerations in depressive mixed state. *Clin Neuropsychopharmacology Ther*. 2016;7:41-47.

Koukopoulos A, Girardi P, Proietti R, et al. Diagnostic and therapeutic considerations on agitated depression understood as a mixed affective state. *Minerva Psichiatr*. 1989;30:283-6.

Koukopoulos A, Koukopoulos A. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatr Clin North Am*. 1999;22:547-64.

Koukopoulos A, Sani G, Albert MJ, et al. Agitated depression: spontaneous and induced. In: Goodwing FK, Marneros A, eds. *Bipolar Disorder*. Cambridge: Cambridge University Press 2004.

Koukopoulos A, Albert MJ, Sani G, et al. Mixed depressive states: nosologic and therapeutic issues. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17:21-37.

Koukopoulos, A., et al., Melancholia agitata and mixed depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;433:50-7.

Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *Br J Psychiatry*. 2013;203:3-5.

Koukopoulos A, Sani G. DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129:4-16.

Kozel FA, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J Psychiatr Pract*. 2002;8(5):270-275.

Kraepelin E. Memoirs. In: Hippus H, Peters G, Ploog D, et al, editors. Translated by Wooding-Dean C. Berlin: Springer-Verlag; 1987. p. 65.

Krane-Gartiser K, Vaaler AE, Fasmer OB, et al. Variability of activity patterns across mood disorders and time of day. *BMC Psychiatry*. 2017;17:1-8.

- Krishnan RR, Maltbie AA, Davidson JRT. Abnormal cortisol suppression in bipolar patients with simultaneous manic and depressive symptoms. *Am J Psychiatry*. 1983;140:203–5.
- Kung S, Ahuja Y, Iezzi R, et al. Posterior vitreous detachment and retinal tear after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul*. 2011; 4: 218–221.
- Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(Suppl 5):28-34.
- Landgren S, Phillips CG, Porter R. Minimal synaptic actions of pyramidal impulses on some alpha motoneurons of the baboon's hand and forearm. *J Physiol*. 1962;161:91–111.
- Lange J. Die endogenen und reaktiven Gemuetserkrankungen und die manisch-depressive Konstitution. In: Bumke O, editor. *Handbuch der Geisteskrankheiten*. Bd. 6, Spezieller Teil 2. Berlin: Springer; 1928.
- Larson J, Wong D, Lynch G. Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res*. 1986;368:347–350.
- Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry*. 2008;53(9):621-31.
- Lefaucheur JP, Lucas B, Andraud F, et al. Inter-hemispheric asymmetry of motor corticospinal excitability in major depression studied by transcranial magnetic stimulation. *J Psychiatr Res*. 2008;42:389–398.
- Leggett LE, Soril LJ, Coward S, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in Adult and Youth Populations: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015;17(6):10.4088/PCC.15r01807.
- Lee HH, Chang CH, Wang LJ, et al. The correlation between longitudinal changes in hypothalamic–pituitary–adrenal(HPA) axis activity and changes in neurocognitive function in mixed-state bipolar II disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2703–13.
- Lenth R, Singmann H, Love J, Buerkner P, Herve M. Emmeans: Estimated marginal means, aka least-squares means. R package version. 2018;1(1):3.
- Lepping P, Schonfeldt-Lecuona C, Sambhi RS, et al. A systematic review of the clinical relevance of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130:326–341.
- Li CT, Chen MH, Juan CH, et al. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. *Brain*.

2014;137:2088–2098.

Li CT, Cheng CM, Chen MH, et al. Antidepressant Efficacy of Prolonged Intermittent Theta Burst Stimulation Monotherapy for Recurrent Depression and Comparison of Methods for Coil Positioning: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Study. *Biol Psychiatry*. 2020;87(5):443-450.

Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, et al. 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;34:522–34.

Liu B, Zhang Y, Zhang L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. *BMC Psychiatry*. 2014;14:342.

Loo C, Sachdev P, Haindl W et al. 15 Hz and 1 Hz transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients. *Psychol Med*. 2003;33:997–1006

Loo C, Greenberg B, Mitchell P. Nonpharmacotherapeutic Somatic Treatments for Bipolar Disorder (ECT, DBS, rTMS). *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;5:285-302.

Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, et al. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med*. 2003;33:33–40.

Loo CK, Mitchell PB. A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *J Affect Disord*. 2005;88:255–267.

Loo CK, McFarquhar TF and Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11:131–147.

Lumia AR, Teicher MH, Salchli F, et al. Olfactory bulbectomy as a model for agitated hyposerotonergic depression. *Brain Res*. 1992;587:181–5.

Luo Y, He H, Zhang M, et al. Altered serum levels of TNF- α , IL-6 and IL-18 in manic, depressive, mixed state of bipolar disorder patients. *Psychiatry Res*. 2016;244:19–23.

Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, et al. Inter-individual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res*. 2000;133:425–30.

Maj M, Pirozzi R, Magliano L, et al. Agitated "unipolar" major depression: prevalence, phenomenology, and outcome. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:712–9.

Maj M. "Mixed" depression: drawbacks of DSM-5 (and other) polythetic diagnostic criteria. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:e381–2.

Malhi GS, Bassett D, Boyce P et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP) clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49:1087–1206.

Malhi GS, Fritz K, Allwang C, et al. Are manic symptoms that 'dip' into depression the essence of mixed features? *J Affect Disord*. 2016;192:104–8.

Malhi GS, Bell E, Boyce P, Bassett D, Berk M, Bryant R, Gitlin M, Hamilton A, Hazell P, Hopwood M, Lyndon B, McIntyre RS, Morris G, Mulder R, Porter R, Singh AB, Yatham LN, Young A, Murray G. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disord*. 2020 Dec;22(8):805–821.

Malloy-Diniz LF, et al., Tradução e adaptação cultural da Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros. *J Bras Psiquiatr*. 2010;59(2):99–105.

Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J Affect Disord*. 2001;67:229–40.

Maron M, Vaiva G. Predominant polarity, mixed states and suicide. *Encephale*. 2012;38(Suppl 4):S155–9.

Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2003;182:480 – 491.

Martiny K, Lunde M, Bech P. Transcranial low voltage pulsed electromagnetic fields in patients with treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2010;68:163–169.

Mathews M. How did pre-twentieth century theories of the aetiology of depression develop? Brighton (England): Priory Lodge Education; 2004.

Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. 1999;156:675–682.

McElroy SL, Keck PE, Pope HG, et al. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry*. 1992; 149:1633–44.

McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE Jr, et al. Differences and similarities in mixed and pure mania. *Compr Psychiatry*. 1995;36:187–94.

McGirr A, Karmani S, Arsappa R, et al. Clinical efficacy and safety of repetitive

transcranial magnetic stimulation in acute bipolar depression. *World Psychiatry*. 2016;15(1):85–6.

McGirr A, Berlim MT. Clinical Usefulness of Therapeutic Neuromodulation for Major Depression: A Systematic Meta-Review of Recent Meta-Analyses. *Psychiatr Clin North Am*. 2018;41(3):485-503.

McGirr A, Vila-Rodriguez F, Cole J, Torres IJ, Arumugham SS, Keramatian K, et al. Efficacy of Active vs Sham Intermittent Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation for Patients With Bipolar Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e210963.

McIntyre RS, Yoon J. Efficacy of antimanic treatments in mixed states. *Bipolar Disord*. 2012;14:22-36.

McIntyre R, Tohen M, Berk M, et al. DSM-5 mixed specifier for manic episodes: evaluating the effect of depressive features on severity and treatment outcome using asenapine clinical trial data. *J Affect Disord*. 2013;150(2):378-83.

McIntyre, R.S., et al., The prevalence and illness characteristics of DSM-5-defined "mixed feature specifier" in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: Results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *J Affect Disord*. 2015;172:259-64.

McIntyre RS, Ng-Mak D, Chuang CC, Halpern R, Patel PA, Rajagopalan K, et al. Major depressive disorder with subthreshold hypomanic (mixed) features: A real-world assessment of treatment patterns and economic burden. *J Affect Disord*. 2017 Mar 1;210:332-337.

McNamara B, Ray JL, Arthurs OJ, et al. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med*. 2001;31(7):1141–1146.

Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar;68(3):241-51.

Meyer A. *Psychobiology. A Science of Man*. Springfield, Illinois: 1957.

Michael N, Erfurth A. Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation. *J. Affect. Disord*. 2004;78:253–257.

Miller S, et al. Mixed Depression in Bipolar Disorder: Prevalence Rate and Clinical Correlates During Naturalistic Follow-Up in the Stanley Bipolar Network. *Am J Psychiatry*. 2016;173(10):1015-1023.

Mills KR. Biophysics of transcranial magnetic stimulation. In: Mills KR, ed. *Magnetic stimulation of the human nervous system*. Oxford: Oxford University

Press, 1999:7 26.

Mir-Moghtadaei A, Caballero R, Fried P, Fox MD, Lee K, Giacobbe P, et al. Concordance Between BeamF3 and MRI-neuronavigated Target Sites for Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Brain Stimul.* 2015;8(5):965-73.

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-9.

Montgomery SA, Schatzberg AF, Guelfi JD, et al. Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2000;59:S39-S56.

Moon JH, Cho CH, Son GH, et al. Advanced circadian phase in mania and delayed circadian phase in mixed mania and depression returned to normal after treatment of bipolar disorder. *EBioMedicine.* 2016;11:285–95.

Moreno DH, Andrade LH. The lifetime prevalence, health services utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the São Paulo ECA study. *J Affect Disord.* 2005 Aug;87(2-3):231-41.

Mucignat-Caretta C, Bondi M, Caretta A. Animal models of depression: olfactory lesions affect amygdala, subventricular zone, and aggression. *Neurobiol Dis.* 2004;16:386–95.

Mukherjee S, Coque L, Cao J, et al. Knock-down of CLOCK in the VTA through RNAi results in a mixed state of mania and depression-like behavior. *Biol Psychiatry.* 2010;68:503–11.

Müller VT, et al. O que é estimulação magnética transcraniana? *Rev Bras Neurol.* 2013;49:20-31.

Muralidharan K, Ali M, Silveira LE, et al. Efficacy of second generation antipsychotics in treating acute mixed episodes in bipolar disorder: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Affect Disord.* 2013;150:408-14.

Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni AR, et al. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;92:291–303.

Mutz J, Vipulanathan V, Carter B, et al. Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2019;364:l1079.

Muzina, DJ. Pharmacologic treatment of rapid cycling and mixed states in bipolar disorder: an argument for the use of lithium. *Bipolar Disord.* 2009;11(Suppl 2):84–91.

Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, et al. Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neurosci Lett*. 1996;210:45–8.

Nettekoven C, Volz LJ, Kutscha M, Pool EM, Rehme AK, Eickhoff SB, et al. Dose-dependent effects of theta burst rTMS on cortical excitability and resting-state connectivity of the human motor system. *J Neurosci*. 2014;34:6849-6859.

Nguyen TD, Hieronymus F, Lorentzen R, McGirr A, Østergaard SD. The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;279:250-55.

Nielsen JF, Klemar B, Hansen HJ, et al. A new treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:254–5.

Nielsen JF, Sinkjaer T, Jakobsen J. Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation; a double-blind placebo-controlled study. *Multiple Sclerosis*. 1996;2:227–32.

Oberman L, Edwards D, Eldaief M, Pascual-Leone A. Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28:67– 74.

Omrani A, Holtzman NS, Akiskal HS, et al. Ibn Imran's 10th century treatise on melancholy. *J Affect Disord*. 2012;10:116–9.

Oquendo MA, Waternaux C, Brodsky B, et al. Suicidal behavior in bipolar mood disorder: clinical characteristics of attempters and nonattempters. *J Affect Disord*. 2000;59:107–17.

O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007;62:1208–1216.

Overvliet GM, Jansen RAC, van Balkom AJLM, et al. Adverse events of repetitive transcranial magnetic stimulation in older adults with depression, a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020 Oct 9.

Pacchiarotti I, Mazzarini L, Kotzalidis GD, et al. Mania and depression. Mixed, not stirred. *J Affect Disord*. 2011;133:105–13.

Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1249-62.

Pacchiarotti I, Kotzalidis GD, Murru A, Mazzarini L, Rapinesi C, Valentí M, et al. Mixed Features in Depression: The Unmet Needs of Diagnostic and Statistical

Manual of Mental Disorders Fifth Edition. *Psychiatr Clin North Am.* 2020;43(1):59-68.

Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res.* 1999;88:163–171.

Pae CU, et al., Mixed depression: a study of its phenomenology and relation to treatment response. *J Affect Disord.* 2012;136(3):1059-61.

Palagini L, Miniati M, Caruso D, Cappelli A, Massa L, Pardini F, et al. Predictors of Suicidal Ideation and Preparatory Behaviors in Individuals With Bipolar Disorder: The Contribution of Chronobiological Dysrhythmicity and Its Association With Hopelessness. *J Clin Psychiatry.* 2021 Jan 19;82(2):20m13371.

Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A, et al. Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience.* 2010;167:323–328.

Pallanti S, Grassi G, Antonini S, et al. rTMS in resistant mixed states: an exploratory study. *J Affect Disord.* 2014;157:66-71.

Pallaskorpi S, Suominen K, Ketokivi M, et al. Incidence and predictors of suicide attempts in bipolar I and II disorders: a 5-year follow-up study. *Bipolar Disord.* 2017;19:13–22.

Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, et al. Seizure induction and transcranial magnetic stimulation. *Lancet.* 1992;339:997.

Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain.* 1994;117(4):847–858

Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 1998;15:333–43.

Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz JM. Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales especí cas. *Rev Neurol.* 2008;46(Supl 1):S3-10.

Patel R, Reiss P, Shetty H, Broadbent M, Stewart R, McGuire P, et al. Do antidepressants increase the risk of mania and bipolar disorder in people with depression? A retrospective electronic case register cohort study. *BMJ Open.* 2015;5(12):e008341.

Pathak V, Sinha VK, Praharaj SK. Efficacy of Adjunctive High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of Right Prefrontal Cortex in

Adolescent Mania: A Randomized Sham-Controlled Study. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(3):245-9.

Patton HD, Amassian VE. Single- and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol*. 1954;17:345–63.

Pérez J, Baldessarini RJ, Cruz N, et al. Andre's Piquer-Arrufat (1711-1772): contributions of an eighteenth-century Spanish physician to the concept of manic-depressive illness. *Harv Rev Psychiatry*. 2011;19:68–77.

Persons JE, Coryell WH, Solomon DA, et al. Mixed state and suicide: Is the effect of mixed state on suicidal behavior more than the sum of its parts? *Bipolar Disord*. 2018;20:35–41.

Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, et al. Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa-San Diego collaboration. *J Affect Disord*. 1997;67:105-14.

Perugi G, Medda P, Swann AC, et al. Phenomenological subtypes of severe bipolar mixed states: a factor analytic study. *Compr Psychiatry*. 2014;55(4):799-806.

Perugi G, et al. Mixed features in patients with a major depressive episode: the BRIDGE-II-MIX study. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(3):e351-8.

Perugi G, Medda P, Toni C, et al. The role of electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder: effectiveness in 522 patients with bipolar depression, mixed-state, mania and catatonic features. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15:359–71.

Philips CG, Porter R. The pyramidal projection to motoneurons of some muscle groups of the baboon's forelimb. In: Eccles JP, Shadé JP, eds. *Physiology of spinal neurons*. Progress in brain research. Vol. 12. Amsterdam: Elsevier, 1964:222–45.

Pisani F, Oteri G, Costa C, et al. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Safety*. 2002;25:91–110.

Plewnia C, Pasqualetti P, Grosse S, et al. Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: a randomized controlled pilot trial. *J Affect Disord*. 2014;156:219–223.

Popovic D, Vieta E, Azorin JM, et al. Suicide attempts in major depressive episode: evidence from the BRIDGE-II-Mix study. *Bipolar Disord*. 2015;17:803–795.

Post RM, Rubinow DR, Uhde TW, et al. Dysphoric mania: clinical and biological correlates. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:353–358.

- Post RM, Leverich GS, Nolen WA, et al. A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the stanley foundation bipolar network. *Bipolar Disord*. 2003;5:396–406.
- Praharaj SK, Ram D, Arora M. Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *J Affect Disord*. 2009;117:146–150
- Prasser J, Schecklmann M, Poepl TB, et al. Bilateral prefrontal rTMS and theta burst TMS as an add-on treatment for depression: A randomized placebo controlled trial. *World J Biol Psychiatry*. 2015;16(1):57-65.
- Quante M, Kaplan ER, Rueschman M, et al. Practical considerations in using accelerometers to assess physical activity, sedentary behavior, and sleep. *Sleep health*. 2015;1(4):275-84.
- Redmond DE. Cerebrospinal fluid amine metabolites. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;43:938–47.
- Riesenberg RA, Baldytcheva I, Datto C. Self-reported sedation profile of quetiapine extended-release and quetiapine immediate-release during 6-day initial dose escalation in bipolar depression: a multicenter, randomized, double-blind, phase IV study. *Clin Ther*. 2012 Nov;34(11):2202-11.
- Rihmer A, Gonda X, Balazs J, et al. The importance of depressive mixed states in suicidal behavior. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2008;10:45–9.
- Rizvi SJ, Cyriac A, Grima E, et al. Depression and employment status in primary and tertiary care settings. *Can J Psychiatry*. 2015;60:14-22.
- Robertson EM, Tormos JM, Maeda F, et al. The role of the dorsolateral prefrontal cortex during sequence learning is specific for spatial information. *Cereb Cortex*. 2001;11:628–35.
- Rohan M, Parow A, Stoll AL, et al. Low-field magnetic stimulation in bipolar depression using an MRI-based stimulator. *Am J Psychiatry*. 2004;161:93–98.
- Rohan ML, Yamamoto RT, Ravichandran CT, et al. Rapid mood-elevating effects of low field magnetic stimulation in depression. *Biol Psychiatry*. 2014;76:186–193.
- Rosenblat JD, McIntyre RS. Treatment recommendations for DSM-5–defined mixed features. *CNS spectrums*. 2017;22(2):147-54.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety of EMT Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(12):2008-39.
- Rossi S, Lefaucheur JP. Safety of transcranial magnetic stimulation. In:

Holtzheimer P and McDonald W (eds) A clinical guide to transcranial magnetic stimulation. Oxford: Oxford University Press, 2014, pp.32–51.

Rossini D, Lucca A, Zanardi R, et al. Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res.* 2005;137:1–10.

Rossini D, Lucca A, Magri L, et al. A symptom-specific analysis of the effect of high-frequency left or low-frequency right transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychobiology.* 2010;62:91–97.

Rostami R, Kazemi R, Nitsche MA, Gholipour F, Salehinejad MA. Clinical and demographic predictors of response to rTMS treatment in unipolar and bipolar depressive disorders. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(10):1961-70.

Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD. Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol.* 1991;76:159–200.

Rothwell JC, Burke D, Hicks R, et al. Transcranial electric stimulation of the human motor cortex in man: further evidence for the site of activation. *J Physiol.* 1994;481:243–50.

Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods.* 1997;74:113–221.

Rothwell J. Transcranial brain stimulation: Past and future. *Brain Neurosci Adv.* 2018;2:2398212818818070.

Rudiak D, Marg E. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;93:358–71.

Rush AJ, Giles DE, Schlessner MA, et al. The Inventory for Depressive Symptomatology (IDS): preliminary findings. *Psychiatry Res.* 1986;18(1):65-87.

Rush AJ, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Controlled clinical trials.* 2004;25(1):119-142.

Saba G, Rocamora JF, Kalalou K, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on therapy in the treatment of mania: a case series of eight patients. *Psychiatry Res.* 2004;128:199–202.

Sackeim H, Weiman A, Gur R, et al. Functional brain asymmetry in the expression of positive and negative emotions. *Arch Neurol.* 1982;39:210–218

Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull.* 2017 Aug;143(8):783-822.

Salvatore P, Baldessarini RJ, Centorrino F, et al. Weygandt's On the Mixed

- States of Manic-Depressive Insanity: a translation and commentary on its significance in the evolution of the concept of bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2002;10:255–75.
- Salvatore P, Baldessarini RJ, De Panfilis C, et al. Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord*. 2008;10:256–65.
- Sampogna G, Del Vecchio V, Giallonardo V, Luciano M, Fiorillo A. Diagnosis, Clinical Features, and Therapeutic Implications of Agitated Depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2020 Mar;43(1):47-57.
- Sani G, Tondo L, Koukopoulos A, et al. Suicide in a large population of former psychiatric inpatients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65:286–95.
- Sani G, Napoletano F, Vohringer PA, et al. Mixed depression: clinical features and predictors of its onset associated with antidepressant use. *Psychother Psychosom*. 2014;83:213–21.
- Sani, G, Perugi, G, Tondo, L. Treatment of bipolar disorder in a lifetime perspective: is lithium still the best choice? *Clin Drug Investig*. 2017;37(8):713–727.
- Sani G, Fiorillo A. The use of lithium in mixed states. *CNS Spectr*. 2019;28:1–3.
- Sani G, Swann AC. Mixed States: Historical Impact and Evolution of the Concept. *Psychiatr Clin North Am*. 2020a;43(1):1-13.
- Sani G, Swann AC. Mixed States: Beyond Depression and Mania. *Psychiatr Clin North Am*. 2020b;43(1):xv-xvii.
- Schutter DJ (2009): Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: A meta-analysis. *Psychol Med*. 39:65-75.
- Schnell A, Sandrelli F, Ranc V, et al. Mice lacking circadian clock components display different mood-related behaviors and do not respond uniformly to chronic lithium treatment. *Chronobiol Int*. 2015;32:1075–89.
- Schutter DJ. Efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2008;30.
- Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2009;39:65–75.
- Schutter DJ. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychol Med*. 2010;40(11):1789–

95.

Scott J, Vaaler AE, Fasmer OB, et al. A pilot study to determine whether combinations of objectively measured activity parameters can be used to differentiate between mixed states, mania, and bipolar depression. *Int J Bipolar Disord.* 2017;5:5.

Secunda SK, Swann A, Katz AM, et al. Diagnosis and treatment of mixed mania. *Am J Psychiatry.* 1987;144:96–8.

Seo HJ, Wang HR, Jun TY, et al. Factors related to suicidal behavior in patients with bipolar disorder: the effect of mixed features on suicidality. *Gen Hosp Psychiatry.* 2016;39:91-6.

Serra F, Gordon-Smith K, Perry A, et al. Agitated depression in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2019;21(6):547–55.

Shim IH, Woo YS, Bahk WM. Prevalence rates and clinical implications of bipolar disorder “with mixed features” as defined by DSM-5. *J Affect Disord.* 2015;173:120-5.

Shim IH, Woo YS, Kim MD, et al. Antidepressants and mood-stabilizers: novel research avenues and clinical insights for bipolar depression. *Int J Mol Sci.* 2017;18:E2406.

Shim IH, Lee J, Kim MD, Jung YE, Min KJ, Kwon YJ, et al. The prevalence and diagnostic classification of mixed features in patients with major depressive episodes: A multicenter study based on the DSM-5. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2019 Sep;28(3):e1773.

Simonetti A, Lijffijt M, Swann AC. The Neurobiology of Mixed States. *Psychiatr Clin North Am.* 2020;43(1):139-151.

Sit D, Wisner KL, Hanusa BH, et al. Light therapy for bipolar disorder: a case series in women. *Bipolar Disord.* 2007;9:918–27.

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;71:873–884.

Song JY, Yu HY, Kim SH, et al. Assessment of risk factors related to suicide attempts in patients with bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2012;200:978–84.

Speer A, Benson B, Kimbrell T, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on mood in depressed patients: relationship to baseline cerebral activity on PET. *J Affect Disord.* 2009;115:386–394

Spitzer RL, Endicott J. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia: Change Version. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 1978.

Stahl SM, Morrissette DA, Faedda G et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression. *CNS Spectr*. 2017;22:203–219.

Staubli U, Lynch G. Stable hippocampal long-term potentiation elicited by 'theta' pattern stimulation. *Brain Res*. 1987;435:227–234.

Stern WM, Tormos JM, Press DZ, et al. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19:179–186.

Suppes T, Silva R, Cucchiaro J, et al. Lurasidone for the treatment of major depressive disorder with mixed features: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2016;173:400-7.

Suppes T, Ostacher M. Mixed features in major depressive disorder: diagnoses and treatments. *CNS Spectr*. 2017;22(2):155-60.

Swann AC, Secunda SK, Katz MM, et al. Lithium treatment of mania: clinical characteristics, specificity of symptom change, and outcome. *Psychiatry Res*. 1986;18(2):127–141.

Swann AC, Secunda SK, Koslow SH, et al. Mania: sympathoadrenal function and clinical state. *Psychiatry Res*. 1991;37:195–205.

Swann AC, Stokes PE, Casper R, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in mixed and pure mania. *Acta Psychiatr Scand*. 1992;85:270–4.

Swann AC, Secunda SK, Katz MM, et al. Specificity of mixed affective states: clinical comparison of dysphoric mania and agitated depression. *J Affect Disord*. 1993;28:81–9.

Swann AC, Stokes PE, Secunda SK, et al. Depressive mania versus agitated depression: Biogenic amine and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *Biol Psychiatry*. 1994;35:803–13.

Swann AC. Mixed or dysphoric manic states: psychopathology and treatment. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(Suppl 3):6–10.

Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:37–42.

Swann AC, Janicak PL, Calabrese JR, et al. Structure of mania: depressive, irritable, and psychotic clusters with different retrospectively-assessed course patterns of illness in randomized clinical trial participants. *J Affect Disord*. 2001;67:123–32.

Swann AC, Moeller FG, Steinberg JL, et al. Manic symptoms and impulsivity during bipolar depressive episodes. *Bipolar Disord.* 2007;9:206–12.

Swann, A.C., et al., Continuum of depressive and manic mixed states in patients with bipolar disorder: quantitative measurement and clinical features. *World Psychiatry.* 2009;8(3):166-72.

Swann AC, Lafer B, Perugi G, et al. Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *Am J Psychiatry.* 2013;170(1):31–42.

Swann AC. Mixed features: evolution of the concept, past and current definitions, and future prospects. *CNS Spectr.* 2017;22(2):161-169.

Tamas RL, Menkes D, El-Mallakh RS. Stimulating research: a prospective, randomized, double-blind, sham-controlled study of slow transcranial magnetic stimulation in depressed bipolar patients. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2007;19:198–199.

Takeshima M, Oka T. DSM-5-defined ‘mixed features’ and Benazzi's mixed depression: Which is practically useful to discriminate bipolar disorder from unipolar depression in patients with depression? *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;69(2):109-16.

Talih F, Gebara NY, Andary FS, et al. Delayed sleep phase syndrome and bipolar disorder: Pathogenesis and available common biomarkers. *Sleep Med Rev.* 2018;41:133-40.

Tandon R, Channabasavanna SM, Greden JF. CSF biochemical correlates of mixed affective states. *Acta Psychiatr Scand.* 1978;78:289–97.

Targum SD, et al. Major depressive disorder with subthreshold hypomania (mixed features): Clinical characteristics of patients entered in a multiregional, placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;68:9-14.

Tavares DF, Myczkowski ML, Alberto RL, Valiengo L, Rios RM, Gordon P, et al. Treatment of Bipolar Depression with Deep TMS: Results from a Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Sham-Controlled Clinical Trial. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(13):2593-601.

Tavares DF, Dos Santos CGR, Valiengo LDCL, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Theta-Burst Stimulation in Mixed Depression: Design, Rationale, and Objectives of a Randomized, Double-Blinded, Sham-Controlled Trial. *Front Psychiatry.* 2020;11:435.

Tavormina G. A long term clinical diagnostic-therapeutic evaluation of 30 case reports of bipolar spectrum mixed states. *Psychiatr Danub.* 2013;25:190-3.

- Tavormina G. Bipolar disorders and bipolarity: the notion of the "mixture". *Psychiatr Danub*. 2019;31(Suppl 3):434-7.
- Taylor R, Galvez V, Loo C. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. *Australas Psychiatry*. 2018;26(2):189-192.
- Tazawa Y, Wada M, Mitsukura Y, Takamiya A, Kitazawa M, Yoshimura M, et al. Actigraphy for evaluation of mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2019 Jun 15;253:257-269.
- Team RC. R: A language and environment for statistical computing. Retrieved from. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2017.
- Tee MMK, Au CH. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Sham-Controlled Trials of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Bipolar Disorder. *Psychiatr Q*. 2020;91(4):1225-1247.
- Teng S, Guo Z, Peng H, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: session-dependent efficacy: a meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2017;41:75–84.
- Terao Y, Ugawa Y, Hanajima R, et al. Predominant activation of I1-waves from the leg motor area by transcranial magnetic stimulation. *Brain Res*. 2000;859:137–46.
- Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol*. 2002;19(4):322-43.
- Tohen M, Kanba S, McIntyre RS, et al. Efficacy of olanzapine monotherapy in the treatment of bipolar depression with mixed features. *J Affect Disord*. 2014;164:57–62.
- Tolmunen T, Joensuu M, Saarinen PI, et al. Elevated midbrain serotonin transporter availability in mixed mania: A case report. *BMC Psychiatry*. 2004;4:1–6.
- Tondo L, Vazquez GH, Pinna M, et al. Characteristics of depressive and bipolar patients with mixed features. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138:243–52.
- Tondo L, Vazquez GH, Baldessarini RJ. Suicidal Behavior Associated with Mixed Features in Major Mood Disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2020 Mar;43(1):83-93.
- Toohey P. Some ancient histories of literary melancholia. *Ill Classical Stud*. 1990;15:142–63.
- Touge T, Gerschlager W, Brown P, et al. Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol*. 2001;112:2138–45.

Ueno S, Tashiro T, Harada K. Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of paired configuration of time-varying magnetic fields. *J Appl Physics*. 1988;64:5862–4.

Urban J, Kossut M, Hess G. Long-term depression and long-term potentiation in horizontal connections of the barrel cortex. *Eur J Neurosci*. 2002;16:1772–1776.

Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Coubard OA. Transcranial magnetic stimulation (EMT) in basic and clinical neuroscience research. *Rev Neurol Paris*. 2011;167(4):291-316.

Valls-Solé J, Alvarez R, Tolosa ES. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;85:355–64.

Vázquez GH, Lolich M, Cabrera C, et al. Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: A systematic review. *J Affect Disord*. 2018;225:756-60.

Verdolini N, Agius M, Ferranti L, et al. The state of the art of the DSM-5 “with mixed features” specifier. *Scientific World Journal*. 2015.

Verdolini N, Hidalgo-Mazzei D, Murru A, et al. Mixed states in bipolar and major depressive disorders: systematic review and quality appraisal of guidelines. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(3):196-222.

Vidal-Dourado M, Conforto AB, Caboclo LO, et al. Magnetic fields in noninvasive brain stimulation. *Neuroscientist*. 2014;20(2):112-21.

Vieta E, Morralla C. Prevalence of mixed mania using 3 definitions. *J Affect Disord*. 2010;125:61–73.

Vilela J, Crippa J, Del-Ben C, Loureiro S. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(9):1429-39.

Voigt J, Carpenter L, Leuchter A. A systematic literature review of the clinical efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in non-treatment resistant patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):13.

Wassermann EM, Grafman J, Berry C, et al. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996;101:412–7.

Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: reported and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;108:1–16.

West BT, Welch KB, Galecki AT. Linear mixed models: a practical guide using statistical software. CRC Press, Boca Raton. 2014.

Williams JR. The Declaration of Helsinki and public health. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008;86:650-2.

World Health Organization. International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision). 2018. Accessed from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.

Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11:119–130.

Yang YB, Chan P, Rayani K, McGirr A. Comparative Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Unipolar and Bipolar Depression. *Can J Psychiatry*. 2021;66(3):313-15.

Yatham LN, Kennedy SH et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97-170.

Young RC, et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-35.

Yunokuchi K, Cohen D. Developing a more focal magnetic stimulator. Part II: fabricating coils and measuring induced current distributions. *J Clin Neurophysiol*. 1991;8:112–20.

Zarate CA, Tohen M, Zarate SB. Thyroid function tests in first-episode bipolar disorder manic and mixed types. *Biol Psychiatry*. 1997;42:302–4.

Zeeuws D, De Rycker K, De Raedt R, De Beyne M, Baeken C, Vanderbruggen N. Intensive high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in an electroconvulsive shock therapy-resistant bipolar I patient with mixed episode. *Brain Stimul*. 2011 Jan;4(1):46-9.

Zhang YQ, Zhu D, Zhou XY, et al. Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz J Med Biol Res*. 2015;48(3):198-206.

Ziemann U. Thirty years of transcranial magnetic stimulation: where do we stand? *Exp Brain Res*. 2017;235(4):973-984.

Zimmermann P, Bruckl T, Nocon A, et al. Heterogeneity of DSM–IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(12):1341–1352.

Zis P, Shafique F, Hadjivassiliou M, et al. Safety, tolerability, and nocebo phenomena during transcranial magnetic stimulation: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Neuromodulation*. 2020;23(3):291-300.

Zwanzger P, Ella R, Keck ME, et al. Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Biol Psychiatry*. 2002;51:602–603.