



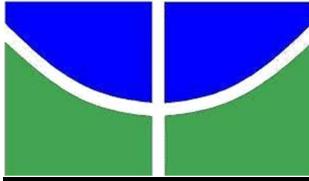
Universidade de Brasília  
Instituto de Psicologia  
Departamento de Processos Psicológicos Básicos  
Pós-Graduação em Ciências do Comportamento

---

**O Efeito da Estimulação Magnética Transcraniana no Reconhecimento de Expressão  
Facial de Emoção por Pacientes em Quadro de Transtorno Depressivo Maior**

Rosiberton Pereira da Cruz

Brasília, fevereiro de 2019



Universidade de Brasília  
Instituto de Psicologia  
Departamento de Processos Psicológicos Básicos  
Pós-Graduação em Ciências do Comportamento

---

**O Efeito da Estimulação Magnética Transcraniana no Reconhecimento de Expressão  
Facial de Emoção por Pacientes em Quadro de Transtorno Depressivo Maior**

Rosiberton Pereira da Cruz

Orientadora: Wânia Cristina de Souza

Coorientador: Rui de Moraes Junior

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Comportamento, do Instituto de Psicologia da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências do Comportamento (Área de Concentração: Cognição e Neurociências do Comportamento).

Brasília, fevereiro de 2019

ESTA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO FOI EXAMINADA E APROVADA PELA  
SEGUINTE COMISSÃO EXAMINADORA:

Comissão Examinadora

Profa. Dra. Wânia Cristina de Souza (Presidente)

Departamento de Processos Psicológicos Básicos

Universidade de Brasília - UnB

Prof. Dr. Leonardo Gomes Bernardino (Membro Externo)

Instituto de Psicologia

Universidade Federal de Uberlândia - UFU

Profa. Dra. Adriana Manso Melchiades (Membro Interno)

Departamento de Processos Psicológicos Básicos

Universidade de Brasília - UnB

Prof. Dr. Ricardo José de Moura (Suplente)

Departamento de Processos Psicológicos Básicos

Universidade de Brasília - UnB

Brasília, fevereiro de 2019

## Agradecimentos

Agradeço a Deus, por me presentear com novas amizades;

Aos meus pais que, a cada instante, ensinam-me a ser uma pessoa melhor;

Aos meus irmãos, por serem fonte de inspiração;

À minha filha, Ana Clara, por permitir todas as horinhas de descuido;

À minha orientadora, Dra. Wânia Cristina de Souza, por toda acolhida, por incentivar o meu crescimento profissional e por todas as contribuições na construção desta pesquisa;

Ao meu coorientador, Dr. Rui de Moraes Júnior, que me ensinou, a cada instante, a importância do rigor metodológico e por conseguir ser paciente com as minhas limitações;

Aos professores do departamento de Processos Psicológicos Básicos, especialmente ao Prof. Dr. Luciano Grüdtner Buratto e ao Ricardo José de Moura, pela simplicidade ao ensinar;

À minha amiga Isabel, por todo tempo dedicado a me ensinar;

Às grandes amigas Raphaella e Ana Paula, por pegarem na minha mão e me levantarem;

Aos amigos que ganhei neste percurso (Bárbara, Bruna, Cláudia, Ivan, Guilherme, Leila, Maressa, Marcos, Renata e Sueli) e que fizeram tudo ficar mais prazeroso;

Aos meus amigos Cristina de Deus, Eduardo e Sérgio, por acreditarem no meu potencial;

Aos meus ex-professores e hoje amigos, Douglas, Iderval, Isabelle, Maristela e Sandra Eni;

Aos colegas do grupo de pesquisa, que indiretamente contribuíram com este estudo.

Ao IMPI, por todo apoio fornecido para coleta de dados, principalmente à Dra. Francisca e aos funcionários, Dagmar e Noa, pelas orientações fornecidas.

E, por fim, não menos importante, aos participantes desta pesquisa, meu agradecimento pela disponibilidade e pelo auxílio na construção do conhecimento científico.

“Felicidade se acha em horinhas de  
descuido”.

(Guimarães Rosa)

## Índice

Agradecimentos .....	iv
Lista de Figuras .....	vii
Lista de Tabelas .....	viii
Lista de Abreviações .....	ix
Resumo .....	x
Abstract .....	xi
Introdução .....	14
Transtorno Depressivo Maior .....	17
Estimulação Magnética Transcraniana .....	21
Objetivo Geral.....	26
Hipótese .....	26
Método .....	26
Participantes .....	26
Instrumentos .....	27
Procedimento.....	31
Análise de dados.....	32
Resultados .....	33
Discussão .....	36
Conclusão.....	39
Referências.....	40
Apêndice A: Estimulação Magnética Transcraniana .....	58
Apêndice B: Método das Escadas ( <i>Staircase</i> ) .....	63
Apêndice C: Ficha de Triagem dos Participantes .....	65
Apêndice D: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Responsáveis) .....	66
Apêndice E: Autorização para Uso do Banco de Imagens Karolinska Directed Emotional Faces .....	68

## Lista de Figuras

<i>Figura 1.</i> Exemplo da expressão de alegria em <i>morphing</i> do banco de imagens KDEF Faces para reconhecimento de EFE. Uso autorizado, conforme Apêndice E.....	29
<i>Figura 2.</i> Representação gráfica do procedimento.....	32
<i>Figura 3.</i> Médias dos limiares absolutos, medidos em níveis de <i>morphing</i> , para as seis faces pré- e pós-estimulação nos quatro grupos experimentais. Barras de erro indicam $\pm 1$ EPM. Asterisco indica $p = 0,007$ no teste $t$ para medidas repetidas. ....	35
<i>Figura 4.</i> Mapeamento da superfície nos cortes sagital (A) e coronal (B; Recuperado de <a href="https://goo.gl/94thD4">https://goo.gl/94thD4</a> ).....	60
<i>Figura 5.</i> Aparelho de EMTr—Neuro-MS®.....	60
<i>Figura 6.</i> Representação do método das escadas duplas. O eixo horizontal representa a resposta emitidas e o eixo vertical a intensidade do estímulo apresentado. Adaptação de Cornsweet (1962).....	64
<i>Figura 7.</i> Autorização para o uso do banco de imagens Karolinska Directed Emotional Faces. ....	68

**Lista de Tabelas**

Tabela 1. <i>Médias (Desvios Padrões entre Parênteses) das Características e Diferenças da Amostra (ANOVA) entre os Fatores Grupo Clínico (Depressão × Controle) e Estimulação (EMTr × Sham) para Idade, Escolaridade e Escore do BDI-II.</i> .....	29
Tabela 2. <i>Médias, Desvios Padrões e Erros Padrões da Média do Limiar Absoluto de Reconhecimento das Seis EFE Pré-Estimulação e Pós-Estimulação dos Grupos Experimentais.</i> .....	34

## Lista de Abreviações

<b>ANOVA</b>	Análise de variância
<b>BDI</b>	Inventário Beck de Depressão
<b>CAPS</b>	Centro de Atenção Psicossocial
<b>CPFDL</b>	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
<b>CPFDLe</b>	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral esquerdo
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>ECCG</b>	Eletroencefalograma
<b>ECT</b>	Eletroconvulsoterapia
<b>EFE</b>	Expressões Faciais de Emoção
<b>EMT</b>	Estimulação Magnética Transcraniana
<b>EMTr</b>	Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva
<b>KDEF</b>	Karolinska Directed Emotional Faces
<b>Hz</b>	Hertz
<b>LTP</b>	Potencial de Longa Duração
<b>ms</b>	Milissegundos
<b>μV</b>	Microvolts
<b>TBS</b>	Theta-burst estimulação
<b>TDM</b>	Transtorno Depressivo Maior

## Resumo

A Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) consiste em uma técnica de neuromodulação capaz de gerar neuroplasticidade, sendo indicada para o tratamento de quadros patológicos e, também, como uma ferramenta para investigações de diversos processos cognitivos (e.g., tomada de decisão, linguagem). O presente estudo buscou verificar o efeito da EMTr no reconhecimento das Expressões Faciais de Emoção (EFE; i.e., alegria, tristeza, nojo, raiva, surpresa e medo) em pacientes com TDM. Neste estudo, 48 participantes foram selecionados, tendo um grupo controle ( $n = 24$ ) e sendo estabelecida a condição de estimulação em forma real e em forma de placebo (EMT *sham*). Os participantes realizaram a tarefa de reconhecimento de EFE com intensidades variadas (*morphing* com graduação de 0 a 100%) e por meio do método escada dupla (*double staircase*) foi verificado o limiar absoluto do reconhecimento. Essa tarefa foi realizada antes e após a condição de estimulação (real/placebo) de alta frequência no Córtex Pré-Frontal Dorsolateral esquerdo (CPFDL<sub>e</sub>). Parte-se do pressuposto que essa estrutura relaciona-se com a sintomatologia do TDM e com o reconhecimento da Expressão Facial de Emoção. O principal resultado obtido foi que os participantes alocados no grupo com TDM que receberam estimulação real, apresentaram redução no limiar para expressão da alegria, contribuindo com a melhora na capacidade de reconhecimento das Expressões Faciais de Emoção nos quadros depressivos, reduzindo o viés negativo para o reconhecimento das expressões.

*Palavras-chave:* córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, estimulação magnética transcraniana, neuromodulação, reconhecimento de expressões faciais de emoção, transtorno depressivo maior

## Abstract

Repetitive Magnetic Transcranial Stimulation (rTMS) is a neuromodulation technique, indicated for the treatment of pathologic conditions. Using the standard protocol for the treatment of Major Depressive Disorder (MDD), with confirmed efficiency, verified the effect of rTMS in the recognition of Facial Expressions of Emotion (i.e., happiness, sadness, disgust, anger, surprise, and fear), in patients with MDD. In this research, 48 participants were selected, having a control group ( $n = 24$ ) and being established the condition of real stimulation and in the form of placebo (rTMS sham). Participants accomplished the task of recognition of Facial Expressions of Emotion with varied intensities (morphing with graduation of 0 to 100%) and by means of application of the double staircase method, it was possible to verify the absolute threshold of recognition. This task was accomplished before and after the high frequency stimulation condition (real/placebo) of the left dorsolateral pre-frontal cortex. Starting with the assumption that this structure relates with the symptomatology of MDD and with the recognition of Facial Expressions of Emotion. After the stimulation, the participants allocated in the group with MDD received a real stimulation, had a threshold reduction to the happiness expression, contributing with the improvement in the capability of recognition in the expressions in the depressive conditions, reducing the negative bias for the recognition of expressions.

*Keywords:* left dorsolateral pre-frontal cortex, magnetic transcranial stimulation, neuromodulation, recognition of facial expressions of emotion, major depressive disorder

As investigações sobre Expressões Faciais de Emoção (EFE) foram iniciadas com os estudos darwinianos sobre a Teoria da Evolução das Espécies. Havia, para Darwin, uma forma de desenvolvimento de consciência emocional similar entre os seres humanos (Gomes & John, 2015). Sob essa perspectiva, a emoção passou a ser estudada como um fenômeno físico e biológico, descartando-se as explicações internalistas e desconhecidas.

Tradicionalmente, seis tipos de EFE básicas são estudadas: alegria, tristeza, raiva, medo, surpresa e nojo. Essas expressões são consideradas inatas e desempenham uma função adaptativa em termos de evolução da espécie (Miguel, 2015). Contudo, também há pesquisas que indicam que existiriam apenas quatro emoções básicas. Segundo Jack, Garrod e Schyns (2014), os sinais de expressão emocional de faces seguem uma evolução de sinais biologicamente mais básicos para socialmente mais específicos. As expressões básicas seriam, dessa forma: (1) Felicidade; (2) Tristeza; (3) Medo/Surpresa (quando um perigo se aproxima) e (4) Repugnância/Raiva.

As emoções acontecem de maneira involuntária, por meio da ação do Sistema Nervoso Autônomo, que regula funções neurovegetativas (e.g., frequência cardíaca e respiração). Acredita-se que as EFE, a postura corporal e a voz também são alteradas de acordo com o tipo de emoção vivenciada (Ekman, 2011).

Dessa forma, tão importante quanto compreender o impacto das emoções em alguns repertórios é saber reconhecer a forma como elas são expressas. Estudos apontam padrões de similaridade no caso das EFE na população mundial, como os padrões observados da contração da musculatura da face diferenciada para cada tipo de emoção. Por exemplo, as mudanças ocorridas durante a expressão do medo em que se observa as sobrancelhas levantadas e juntas, com rugas na parte central da testa. As pálpebras superiores são levantadas, enquanto as inferiores ficam tensas. Por sua vez, a boca se apresenta aberta, com lábios um pouco esticados (Ekman, 1999).

No reconhecimento das EFE também são observadas algumas particularidades, como a movimentação ocular direcionada para regiões específicas (e.g., região da boca para reconhecimento da alegria e dos olhos para a expressão da tristeza), de acordo com o estímulo apresentado, o que implica que os mecanismos envolvidos no reconhecimento seguem padrões de acordo com o tipo de emoção (Bombari et al., 2013).

Fisiologicamente, apontam Güntekin e Basar (2007), no campo de reconhecimento das EFE, observam-se diferenças na ativação de estruturas neurais de acordo com o tipo de estímulo a ser escolhido. Acredita-se que o reconhecimento das EFE também está relacionado com atividades de estruturas cerebrais, localizadas em porções mais corticais. Güntekin e Basar (2007) investigaram a modulação de manifestações elétricas relacionadas à EFE, registrando-as após a aplicação da abordagem de Oscilações Relacionadas a Eventos (i.e., oscilações cerebrais quando há a apresentação de EFE - verificadas por meio de Eletroencefalografia - EEG). Os autores apontaram que estruturas como os lobos frontal, temporal, parietal e occipital parecem estar envolvidos no processamento das EFE. Por sua vez, a participação do Córtex Pré-Frontal medial no reconhecimento de EFE foi apontada por Etkin, Egner e Kalisch (2011).

Também é observada a participação da amígdala (localizada em porção mais central do cérebro na região temporal) no reconhecimento das EFE, como na expressão do medo (Adolphs et al., 2005) em que é verificada a ativação das vias aferentes dessa estrutura, que atuam no reconhecimento de expressões consideradas aversivas (McFadyen, Mattingley, & Garrido, 2019), sugerindo assim que as estruturas encefálicas possam desempenhar a atividade de EFE de maneira específica.

Durante o reconhecimento de EFE são observados oscilações e declínio da atividade elétrica cerebral, podendo variar de acordo com tipo de expressão apresentada, ou seja, no reconhecimento de faces que contêm expressões emocionais ocorre um pico negativo da atividade elétrica. Isso caracterizaria o envolvimento de processos cognitivos voltados à

atenção seletiva para o tipo de estímulo (Balconi & Pozzoli, 2008). Esse dado reforça a importância de investigações para uma melhor compreensão da fisiologia envolvida no reconhecimento das EFE.

Babiloni et al. (2010) indicam que mudanças na atividade elétrica nas regiões corticais durante o reconhecimento de EFE apresentam-se de maneira bilateral, com uma diminuição da latência para que ocorra o impulso nervoso durante reconhecimento da expressão da tristeza. Essa característica evidencia-se pelo componente N-170 (170  $\mu$ V negativa), descrito como um marcador de evocação cerebral que se destaca durante a atividade de reconhecimento de faces humanas (Bentin, Allison, Puce, Perez, & McCarthy, 1996).

Contribuindo com estudos das atividades corticais no reconhecimento das EFE, Costa et al. (2018) descrevem que neurônios localizados na região do córtex orbitofrontal apresentam hiperatividade neural na realização de tarefa de reconhecimento facial e de comportamento de socialização. Nesse sentido, Kawasaki et al. (2012) ainda acrescentam que o reconhecimento das EFE é realizado por uma rede complexa, em que o giro fusiforme, a porção ventral e as estruturas corticais estão ligadas a essa atividade.

É possível notar uma lateralização dos hemisférios cerebrais no reconhecimento das emoções, ocorrendo uma ativação nos hemisférios, em regiões centrais e temporais destes (Balconi & Mazza, 2009), sendo observado o envolvimento do hemisfério esquerdo no reconhecimento de expressões positivas e do direito no reconhecimento de expressões negativas (Bourne, 2011), com diferentes respostas eletrofisiológicas (Damaskinou & Watling, 2017). Esses princípios de lateralização também são observados no reconhecimento das EFE masculinas e femininas. As faces masculinas são referenciadas a uma atuação do hemisfério esquerdo, enquanto as faces femininas, do hemisfério direito (Stafford & Brandaro, 2010).

Embora o córtex pré-frontal seja apontado como uma das regiões responsáveis pelo reconhecimento de EFE (Vieira, 2015), estudos sobre os mecanismos utilizados pelos

hemisférios nas particularidades da identificação das expressões ainda se fazem necessários. Nesse sentido, diversos fatores têm sido descritos como possíveis variáveis no desempenho do reconhecimento de EFE, como: sexo (Jenkins et al., 2015), faixa etária (Sullivan, Campbell, Hutton, & Ruffman, 2015; Turano & Viggiano, 2016; Zhao, Yan, Chen, Zuo, & Fu, 2013), alterações de cortisol (Schultebrucks et al., 2016), hormônios sexuais (Osório, de Paula Cassis, Machado de Sousa, Poli-Neto, & Martín-Santos, 2018) e características de personalidade (Campanella et al., 2012).

Outro fator importante de interferência no reconhecimento das EFE são os quadros psicopatológicos, principalmente aqueles que podem estar relacionados à socialização. Essa dificuldade no reconhecimento é uma característica comum no Transtorno Depressivo Maior (TDM), acarretando prejuízo nas atividades de vida diária de pessoas com esse transtorno. O reconhecimento das EFE mostra-se uma ferramenta útil para a comunicação, fortalecendo as habilidades de interação social e de ajustamento emocional (Blair, 2003). Por isso, faz-se necessária, em tópico posterior, uma breve descrição desse quadro clínico associado a seus efeitos na atividade cerebral e o reconhecimento das EFE.

### **Transtorno Depressivo Maior**

O TDM faz parte dos Transtornos do humor, estes costumam ser caracterizados por alterações no comportamento e cognição das pessoas que envolvem oscilações no humor. Essas alterações acarretam disfunções na vida do indivíduo, que apresentam maiores evidências nas alterações na conectividade do processamento do reconhecimento das EFE, com a realização de estímulos e remissão de respostas às glândulas corporais e neurais (Korgaonkar et al., 2018). No TDM, por exemplo, observa-se a ativação de algumas estruturas neurais, como córtex orbitofrontal lateral direito com os giros fusiformes (Fettes et al., 2018). Esse aspecto aparece como relevante na diferenciação fisiopatológica dos subtipos do transtorno.

Em termos de sintomatologia possível no TDM, as manifestações clínicas estão relacionadas ao rebaixamento do estado de humor, o que traz prejuízo na funcionalidade e tem, como destaque, sintomas de: alterações no ciclo circadiano e função psicomotora, fadiga ou perda de energia, sentimentos de inutilidade ou culpa, capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, pensamentos recorrentes de morte (American Psychiatric Association, 2013). Essa sintomatologia interfere, segundo Branco et al. (2018), na capacidade de interação social e na forma do processamento das emoções.

A etiologia do TDM apresenta complexidade na combinação de diversos fatores que contribuem para sua ocorrência. Dentre eles, destacam-se: o envolvimento de bases neurobiológicas, fatores genéticos, culturais e aspectos estressantes do cotidiano (Bagot, Labonté, Penã, & Nestler, 2014; Mullins, 2016). A gênese e evolução desse quadro clínico também estão associadas às estruturas encefálicas. Por meio de exames de imagem, é possível verificar uma redução em áreas específicas, como o hipocampo e a região temporal medial, além de ser possível verificar uma relação com a evolução dos quadros depressivos e da neuroplasticidade de acordo com o tratamento utilizado (Malykhin & Coupland, 2015).

A neuroplasticidade evidencia que a interação com o ambiente diferencia e molda as respostas do indivíduo, assim como as interações indivíduo–ambiente também modelam e reformulam circuitos e redes neurais em função de alterações funcionais e morfológicas do organismo (Ferrari, Toyoda, Faleiros, & Cerutti, 2001).

Em quadros de TDM sem remissão de sintomas, ocorre uma redução na conectividade entre as regiões de Córtex Pré-Frontal Dorsolateral esquerdo (CPFDL<sub>e</sub>), Córtex Pré-Frontal Ventrolateral, região orbitofrontal e porção esquerda da amígdala (Bezmaternykh et al., 2018; Cisler et al., 2013; Korgaonkar et al., 2018).

A serotonina, neurotransmissor ligado à etiologia do TDM (Jaworska et al., 2010), pode funcionar como neuromodulador no reconhecimento das EFE (Alves-Neto, Guapo, Graeff,

Deakin, & Del-Ben, 2010). Isto também é visto com o aumento da disponibilidade da serotonina em função da atuação de fármacos antidepressivos que levam a um melhor desempenho no reconhecimento de expressões (Stroud et al., 2017) e para estímulos classificados como negativos (Bernasconi, Kometer, Pokorny, Seifritz, & Vollenweider, 2015). Mecanismo equivalente foi mencionado por Wang et al. (2018), que desenvolveram um dispositivo artificial que se assemelha aos princípios de condução sináptica, sendo capaz de produzir um efeito de 90% de exatidão no reconhecimento de faces.

Nos quadros de TDM, é observado, por meio de ressonância magnética funcional, um aumento no fluxo sanguíneo nas regiões posteriores, incluindo os giros temporais e o córtex temporal superior esquerdo, fato que representa a elevação das conexões da sub-região do córtex frontal esquerdo para uma região do córtex orbitofrontal medial da rede de recompensa (Jenkins et al., 2015; Fettes, et al., 2018). Além disso, a ativação de estruturas do giro frontal direito e do giro médio frontal de forma bilateral pode estar relacionada com a intensidade de sintomas depressivos (Satomura et al., 2019). Legitimando essa ideia, Shoemaker, Eyster e Green (2010) descrevem a relação da porção orbitofrontal, tanto da atividade no reconhecimento de EFE como nas manifestações emocionais de quadros depressivos.

Em paciente com histórico de quadro depressivo recorrente, mesmo que assintomático, é necessária maior intensidade da expressão emocional de alegria para o seu reconhecimento (Münkler et al., 2015), uma vez que há dificuldade no processamento de conteúdos positivos (LeMoult, Joormann, Sherdell, Wright, & Gotlib, 2009; LeMoult, Yoon, & Joormann, 2012; Sanchez, Romero, Maurage, & De Raedt, 2017).

No reconhecimento de expressões de faces de tristeza com pacientes com TDM, não ocorre ativação do giro do cíngulo na porção média (bilateral), assim como não há ativação do giro parietal pós-central porção inferior esquerda (Mel'nikov et al., 2018), o que justificaria o melhor desempenho para os estímulos negativos. Nakamura, Takizawa e Shimoyama (2018)

descrevem que a capacidade de reconhecimento da expressão facial de tristeza por pacientes deprimidos é proporcional à intensidade dos sintomas. Apesar de observar melhor desempenho, foram mais lentos na tarefa de reconhecimento e identificação das emoções, nota-se uma capacidade elevada para o reconhecimento da expressão emocional da tristeza quando comparados a pessoas saudáveis (Liedtke, Kohl, Kret, & Koelkebeck, 2018).

Outra estrutura que exerce papel importante no reconhecimento de expressões é a amígdala (Wang et al., 2018; Wingen et al., 2010). Estudos apontam que ela apresenta hiperatividade para os estímulos negativos e hipoatividade para estímulos positivos (Suslow et al., 2010; Zhao et al., 2013). Nesse sentido, pesquisas sugerem que essa mesma estrutura está relacionada a quadros depressivos (Zheng et al., 2018).

Existe uma relação entre a capacidade de reconhecimento das EFE e os sintomas do TDM (Derntl et al., 2011; Fonseka, Jaworska, Courtright, MacMaster, & MacQueen, 2016). Esta relação é evidenciada pela hipoatividade da amígdala para estímulos positivos, o que gera prejuízos na interação social, característica marcante no TDM que pode ser influenciado pela faixa etária (Briceño et al., 2015).

Maniglio et al. (2014) apontam que há uma fixação por estímulos negativos em que, a despeito do que é apresentado, são esses os estímulos priorizados no reconhecimento. De forma análoga, assim como ideias pessimistas ou ideações suicidas, sintomas presentes em quadros de TDM influenciam no reconhecimento das emoções, além de que, as expressões consideradas neutras podem ser interpretadas também como negativas.

Estudo realizado por Genova et al. (2017) aponta que sintomas de fadiga podem influenciar positivamente no reconhecimento de EFE. Para os autores, esse sintoma é capaz de melhorar o desempenho do reconhecimento, uma vez que pacientes depressivos em alto grau de fadiga empenhar-se-iam mais na tarefa, sugerindo, dessa forma, que a fadiga pode ser uma

consequência na tentativa de atingir melhor desempenho no reconhecimento de EFE, realizando mais esforços para tal atividade.

Às intervenções no uso de fármacos e/ou acompanhamento psicoterápico tradicional, tem reduzido significativamente danos gerados pelo TDM, embora seja observado que 30% dos casos se mantêm resistentes ao tratamento, sem que ocorra remissão dos sintomas. Porém, é verificado que o uso de intervenções, como a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), tem sido capaz de influenciar a atividade do córtex pré-frontal, gerando alterações nas funções cognitivas e emocionais (Boggio et al., 2006; Fettes, et al., 2018). Também são evidenciadas melhoras para o reconhecimento de estímulos negativos tanto no uso de fármacos antidepressivos como na aplicação da EMT (Schutter, Honk, Laman, Vergouwen, & Koerselmann, 2010). Dessa forma, a EMT tem se consolidado como método eficaz de tratamento para o TDM (Fanger, 2010; Ribeiro, 2017).

A EMT é preconizada como forma de tratamento para os quadros de bipolaridade, alucinações auditivas na esquizofrenia e depressão, no qual se observa uma redução rápida nas primeiras aplicações e também na durabilidade dos efeitos gerados, principalmente em quadros que não respondem clinicamente ao uso do fármaco (Baeken et al., 2013; Conselho Federal de Medicina, 2012). Segue-se, em tópico posterior, breve explicação sobre a EMT.

### **Estimulação Magnética Transcraniana**

A EMT consiste em um procedimento capaz de gerar, em regiões corticais, o processo de neuromodulação por meio da excitação ( $> 1$  Hertz) ou inibição ( $< 1$  Hertz). Trata-se de um procedimento indolor e não invasivo (para mais informações, consultar Apêndice A). A EMT é uma ferramenta útil para procedimentos terapêuticos e instrumento mediador na compreensão do seu efeito nas regiões cerebrais, permitindo investigação dos processos fisiológicos e fisiopatológicos. Além disso, esse procedimento possibilita investigações científicas em

conjunto com outras técnicas de medidas neurofisiológicas (Becker, Shultz, & Maley, 2018; Conforto, Marie, Cohen, & Scaff, 2003).

A EMT é considerada uma técnica de neuromodulação, na qual a neuroestimulação é capaz de induzir a formação de um campo elétrico no tecido neural. Esta, por sua vez, provoca uma despolarização dos neurônios, ou seja, a inversão de cargas iônicas na estrutura celular, modulando a excitabilidade cortical. Tal despolarização provoca mudanças dos parâmetros de atividade elétrica (Rossi, Hallett, Rossini, & Pascual-Leone, 2009). Assim, pode ocorrer a emissão de neurotransmissores e efeitos em outras estruturas neurais, tais como nas células gliais (Woods., 2015). Portanto, sendo eficaz em tratamento de quadros patológicos que não respondem a tratamentos convencionais (Dieckmann, Fregni, & Hamrah, 2019).

A estimulação magnética do córtex ocorre por meio da colocação de uma bobina (ligada a um capacitor por meio de circuito elétrico) no couro cabeludo. A ativação momentânea do circuito elétrico gera pulsos de corrente que passam pela bobina, o que promove a indução de um campo magnético de, geralmente, 1,5–2,2 Tesla. A mudança na intensidade desse campo magnético produz, no crânio, a indução de um novo campo elétrico. A intensidade do campo do córtex cerebral é diretamente proporcional à despolarização das membranas celulares e, portanto, à área de ativação neuronal. Existem diferentes métodos de neuromodulação (e.g., EMT-p, EMT-pp, EMTr), contudo, na presente pesquisa foi utilizada a estimulação repetitiva (i.e., EMTr). Na EMTr ocorre a aplicação de estímulos magnéticos em intervalos regulares. Essa estimulação pode ser de alta frequência (frequências maiores que 1 Hz, que, geralmente, promove o aumento temporário da excitabilidade do córtex motor) ou de baixa frequência (frequências menores que 1 Hz, que frequentemente resultam em diminuição temporária da excitabilidade do córtex motor). Esse método de estimulação pode resultar em modificações do processamento cerebral, sensório-motor ou cognitivo (Conforto et al., 2003).

Ben-Shachar, Belmaker, Grisaru e Klein (1997) apontam que uma única sessão de EMT foi capaz de alterar monoaminas em tecidos neurais, por meio das alterações do impulso nervoso pela interferência do potencial de ação nas regiões corticais. Esse procedimento tem sido utilizado como uma técnica capaz de produzir efeito na plasticidade cerebral, pois é capaz de alterar componentes ligados a mecanismos celulares (Cirillo et al., 2016; Huang et al., 2017).

Em estudo utilizando EMT de alta frequência na região de Córtex Pré-Frontal, verificou-se uma atividade de mudança neural capaz de melhorar os níveis de atenção e de redução da atividade na amígdala. Esse resultado fortalece a hipótese de que essa técnica tem uma ação neurocognitiva em questões afetivas (Ironside, Kumar, Kang, & Pizzagalli, 2018).

Embora ainda sejam necessários outros estudos para melhor compreensão dos mecanismos celulares dos efeitos da EMT, percebe-se que as alterações intracelulares provocadas com mudança de cargas iônicas são semelhantes aos mecanismos conhecidos como Potencial de Longa Duração (LTP). Este, por sua vez, influencia as transmissões sinápticas, gerando uma mudança em receptores de membrana e contribuindo para plasticidade cerebral. Assim, é possível sua utilização como forma de tratamento em disfunções neurais (Klompjaj, Katz, & Lackmy-Vallée, 2015) e avaliação do estado de humor (Padberg et al., 2001).

As alterações ocorridas no organismo, por meio da estimulação, têm sido promissoras, como visto em Bridges et al. (2018), que realizaram um estudo utilizando apenas uma sessão de baixa frequência no Córtex Pré-Frontal Dorsolateral (CPF DL) para verificar se ocorre mudanças neuromoleculares e, assim, alterações funcionais. Os autores aplicaram uma estimulação de 1 Hz no CPF DL para verificar o desempenho dos participantes em uma tarefa de memória de trabalho Sternberg de sete letras. Apesar da sessão única de EMTr não ter sido capaz de alterar os níveis neurometabólicos do córtex, verificou-se um melhor desempenho em tempo de resposta e alterações sensoriais em pessoas saudáveis.

A EMTr de 1 Hz utilizada por Bridges et al. (2018) já havia tido seus efeitos avaliados por Li et al. (2013). Os autores realizaram uma sessão de neuromodulação de ação inibitória na região CPFDL para verificar se seria possível modular o desejo por metanfetaminas, seguida de uma outra sessão (após uma hora) de EMTr *sham*. Por meio de autorrelato, verificou-se que a estimulação real, transitoriamente, aumentou o desejo por metanfetamina, o que poderia indicar uma inibição do Córtex Pré-Frontal ou uma ativação das regiões subcorticais.

Um outro estudo que aborda o uso de uma única sessão de EMTr foi feito por Gay et al. (2017). A pesquisa teve como objetivo verificar os efeitos da neuromodulação de alta frequência no desejo de jogar por pacientes com Distúrbio do Jogo. Os participantes passaram por uma sessão de EMTr e, após uma semana, uma sessão de EMTr *sham* (ou pela ordem inversa de aplicação da neuromodulação – *sham* e real). Antes e depois das sessões, os participantes avaliaram seu desejo de jogar, antes e após assistir um vídeo de jogo. Os resultados mostram uma diminuição do desejo de jogar após a EMTr de alta frequência no CPFDL. Os estudos de Li et al. (2013) e Gay et al. (2017) levam a crer que a forma como a estimulação é realizada e a região estimulada são fatores que interferem nos efeitos da EMT.

Estudos tradicionais com aplicação de várias sessões de EMT (e.g., Donse, Padberg, Sack, Rush, & Arns, 2018; Kumar, Singh, Parmar, Verma, & Kumar, 2018; Taylor, 2018) têm demonstrado que a neuromodulação provoca modificações de conectividade nas regiões cerebrais. Porém, essas modificações foram percebidas, também, em estudos que aplicaram entre uma ou duas sessões de EMT (e.g., Bridges et al., 2018; Gay et al., 2017; Li et al., 2013). Considerando que, mesmo com aplicação de um menor número de sessões, houve modificações de conectividade nas regiões cerebrais, hipotetiza-se que a estimulação de alta frequência na região do CPFDL seria capaz de produzir efeitos de modular o circuito neural (Janicak & Dokucu, 2015), como, por exemplo, em tarefas de reconhecimento de EFE.

Tem sido crescente as investigações que se utilizam da EMT para verificar possíveis efeitos em tarefas de reconhecimento de EFE. Contudo, é mais comum encontrar pesquisas que aplicam diversas sessões de EMT para fazer esse tipo de avaliação (e.g., Notzon, Steinberg, Zwanzger, & Junghöfer, 2018; Sliwinska & Pitcher, 2018) e não apenas uma única sessão de alta frequência no CPFDL.

Observam-se, no entanto, algumas inconsistências nos estudos sobre as EFE, como, por exemplo, o costume de utilizar estímulos de expressão em intensidade total. Acredita-se que, nesse formato, não seria viável a avaliação das EFE por pacientes com depressão, o que afetaria a validade social das pesquisas, uma vez que, em relações sociais, é preciso identificar expressões que normalmente são menos intensas do que as que são apresentadas em outros contextos (Münkler et al., 2015).

Algumas pesquisas têm utilizado tarefas de reconhecimento que desconsideram possíveis prejuízos no desempenho devido ao diagnóstico (Andrade, 2012). De acordo com Surguladze et al. (2004), os pacientes com TDM apresentam uma maior dificuldade no reconhecimento das EFE quando estas são alteradas com pouca intensidade, o que pode estar relacionado com as dificuldades de interação social observadas nesses pacientes.

Tendo em vista essas limitações nos estudos apresentados anteriormente, optou-se por utilizar o método das escadas duplas (*double staircase*) para avaliar o reconhecimento de EFE, devido à sua maior sensibilidade para mensurar a mudança no limiar de reconhecimento resultante da estimulação (para maiores informações sobre o método das escadas duplas, consultar o Apêndice B).

Diversos estudos comprovam a eficácia para o tratamento do TDM por meio da EMTr de alta frequência no CPFDL. Entretanto, ainda existem lacunas acerca dos processos psicológicos básicos alterados por esse protocolo. Considerando que a hiperatividade do CPFDL fornece um marcador para o processamento de estímulos não congruentes com o

estado de humor, surge o interesse que justifica a relevância do presente estudo: realizar uma tarefa de reconhecimento facial em pacientes depressivos antes e depois de EMTr no CPFDL.

### **Objetivo Geral**

Verificar o efeito de uma sessão de Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva de alta frequência no Córtex Pré-frontal Dorsolateral esquerdo no reconhecimento das Expressões Faciais de Emoção por pessoas com Transtorno Depressivo Maior.

### **Hipótese**

Hipotetiza-se que, após a Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva na região do Córtex Pré-Frontal Dorsolateral esquerdo, o grupo de pacientes depressivos, quando comparado ao grupo controle, apresente uma redução no limiar de percepção na tarefa de reconhecimento das expressões positivas, reduzindo o viés para estímulos negativos, comum em pacientes deprimidos.

### **Método**

#### **Participantes**

Foram selecionados 48 participantes (24 mulheres e 24 homens) no CAPS-III (Centro de Atenção Psicossocial) de Samambaia – DF, com idades entre 20–65 anos e com visão normal ou corrigida. A pesquisa envolveu um grupo de participantes diagnosticados com TDM e um grupo controle. O grupo de pessoas com TDM ( $n = 24$ ) foi selecionado por meio de levantamento de prontuários ativos de pacientes e por meio de um ponto de corte (score  $\geq 20$ ) do Inventário Beck de Depressão II (BDI-II), adaptado para a população brasileira (Gorenstein, Pang, Argimon, & Werlang, 2011). Os participantes selecionados faziam uso contínuo de uma classe de antidepressivos por no mínimo seis meses, sem remissão dos sintomas, sendo que 16

utilizavam antidepressivos Inibidores da Recaptação de Serotonina, quatro Antidepressivos Tricíclicos e quatro antidepressivos atípicos. Todos os participantes desse grupo também utilizavam, associado ao antidepressivo, um fármaco da classe dos benzodiazepínicos. Porém, não apresentavam quaisquer comorbidades relacionadas a outros transtornos psiquiátricos ou neurológicos. Foi utilizada entrevista semiestruturada (Apêndice C), com finalidade de descartar possíveis contraindicações no uso da EMT, como também a confirmação de dados descritos nos prontuários. Durante toda a coleta de dados, os participantes se mantiveram em acompanhamento medicamentoso e psicoterápico. Já o grupo controle ( $n = 24$ ) foi composto por pessoas que frequentavam o CAPS (e.g., acompanhantes e participantes de atividades integrativas), que não possuíam histórico psiquiátrico, em especial TDM, e que não faziam uso de psicofármacos. O escore máximo obtido no BDI-II pelo grupo controle foi de nove pontos. A aplicação do BDI-II ocorreu uma semana antes da tarefa de pré-estimulação.

Todos os participantes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice D) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências Humanas da Universidade de Brasília (CAAE: 87548818.0.0000.554).

## **Instrumentos**

**Estimulação Magnética Transcraniana.** Foi utilizado o estimulador magnético transcraniano Neuro-MS/D (Neurosoft, Ivanovo, Rússia) e uma bobina em formato de oito. A estimulação (variável independente) foi feita na região do CPFDL<sub>e</sub>, localizada no giro frontal médio e que, anatomicamente, abrange as áreas 9 e 46 de Brodmann (Brodmann, 1909). O CPFDL<sub>e</sub> foi localizado por meio de um marco: a distância de 5 cm no sentido rostral do plano parassagital do córtex motor primário do hemisfério cerebral esquerdo. O córtex motor foi identificado por meio da contração do abdutor curto do polegar esquerdo após a aplicação inicial de um estímulo com carga de 50  $\mu$ V. Durante a sessão de estimulação, a intensidade do

pulso magnético adotada foi de 120% do limiar motor de repouso desse músculo com frequência de 15 Hz. A sessão de EMTr teve duração total de 30 minutos, sendo que os pulsos eram aplicados continuamente por cinco segundos, com intervalo de intertreação (*intertrain interval*) de 20 segundos, totalizando 4.500 pulsos. A condição *sham* foi realizada por meio de uma simulação utilizando a mesma bobina, porém desligada. Uma fonte sonora ambiente reproduzia o som do aparelho quando ligado.

**Estímulos.** Doze imagens<sup>1</sup> coloridas e em alta definição de faces masculinas em visão frontal, foram autorizadas (Apêndice E) para extração e uso do banco Karolinska Directed Emotional Faces (KDEF; Lundqvist, Flykt, & Öhman, 1998). Esse conjunto foi composto por seis pares de imagens de seis diferentes atores do KDEF. Cada par foi utilizado em um bloco do experimento referente a uma das emoções básicas (i.e., alegria, medo, nojo, raiva, surpresa e tristeza). O par de imagens da emoção alegria, por exemplo, continha uma imagem de face com expressão neutra e outra com a expressão alegre. Por meio do programa SqirlzMorph 2.1 (Xiberpix, Solihull, Reino Unido), utilizou-se a técnica de *morphing* (segunda variável dependente) para produzir estímulos com níveis intermediários de intensidade emocional no contínuo 0–100% alegre, com passos de 5%. Isto foi feito para todos os pares das diferentes emoções. Os estímulos tratados e utilizados no experimento foram apresentados no campo visual central em uma tela de 13,3 polegadas (1080 × 1920 pixels) distantes cerca de 40 cm do observador. A largura das faces media aproximadamente 7,5 graus de ângulo visual.

---

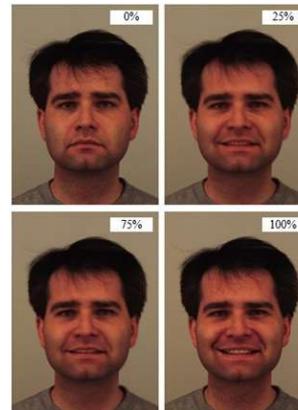
<sup>1</sup>Estímulos originais (face neutra e face emocional, respectivamente) selecionados do KDEF e usados em cada bloco experimental: bloco raiva (AM29NES e AM29ANS), bloco nojo (AM21NES e AM21DIS), bloco medo (AM08NES e AM08AFS), bloco alegria (AM30NES e AM30HAS), bloco tristeza (AM13NES e AM13SAS) e bloco surpresa (AM23NES e AM23SUS).

Tabela 1.

*Médias (Desvios Padrões entre Parênteses) das Características e Diferenças da Amostra (ANOVA) entre os Fatores Grupo Clínico (Depressão × Controle) e Estimulação (EMTr × Sham) para Idade, Escolaridade e Escore do BDI-II.*

	Grupo depressão		Grupo controle		Estatística <i>F</i>		
	EMTr	Sham	EMTr	Sham	Grupo clínico	Estimulação	Interação
Idade(anos)	35,58 (10,01)	37,08 (10,75)	35,17 (11,01)	33,58 (15,94)	0,31	0,00	0,19
Educação (anos)	13,00 (2,73)	12,92 (2,15)	13,50 (2,35)	13,67 (2,49)	0,78	0,00	0,03
Escore BDI-II	43,92 (6,24)	40,92 (7,44)	4,75 (1,54)	4,42 (1,62)	691,45*	1,34	0,86

\*  $p < 0,001$ .



*Figura 1.* Exemplo da expressão de alegria em *morphing* do banco de imagens KDEF Faces para reconhecimento de EFE. Uso autorizado, conforme Apêndice E.

**Tarefa de reconhecimento de faces.** Foi desenvolvida uma tarefa adaptativa de reconhecimento de faces emocionais, escrita em Delphi, por meio do programa Community Edition 10.2 (*Embarcadero Technologies Inc.*, Austin, EUA). O programa apresentava os estímulos e registrava as respostas dos participantes. O experimento consistiu de seis blocos, um para cada emoção básica, apresentados aleatoriamente para os participantes. Em cada bloco, cada tentativa iniciava-se com um pedido para pressionar a barra de espaços quando o participante estivesse pronto (*self-paced trial*). Uma vez que isto ocorria, a tela apresentava um ponto de fixação central por 500 ms, que era seguido de uma face apresentada durante 750 ms. Por fim, uma tela de resposta com tempo livre exibia a seguinte pergunta: “a face está alegre?” (ou triste, com medo, nojo etc., a depender do bloco). O participante respondia “sim” ou “não” ao pressionar as teclas numéricas “1” ou “2” do teclado de um laptop. Dada a resposta, uma nova tentativa iniciava-se.

Em cada bloco, era mensurado o limiar absoluto para o reconhecimento (primeira variável dependente) de uma emoção básica por meio do método psicofísico das escadas duplas (Cornsweet, 1962; Levitt, 1971). O programa implementou uma série ascendente e outra descendente, que, inicialmente, apresentava faces com 15% e 85% da intensidade da emoção facial, respectivamente. As apresentações dos estímulos da série ascendente e descendente foram intercaladas aleatoriamente. A intensidade da emoção de cada tentativa foi calculada de acordo com a regra *1up-1down*. Deste modo, se o participante reconhecesse a emoção da face, a próxima tentativa diminuía a intensidade da emoção em 5%. Caso o participante não reconhecesse a emoção da face, a próxima tentativa aumentava a intensidade da emoção em 5%. Essa regra permite a estimativa do ponto equivalente a 50% da probabilidade de resposta “sim” (reconhecimento da emoção) na função psicométrica. Cada bloco terminava quando o participante realizava 22 reversões de resposta (i.e., quando ele deixava de responder “não” e passava a responder “sim”, ou o contrário).

Antes do início do experimento, os participantes passaram por uma fase de treino com faces alegres, que se encerrava quando o participante alcançava quatro reversões de resposta. O treino durou, em média, 20 min.

### **Procedimento**

Tanto no grupo de pacientes com depressão quanto no grupo controle, os participantes foram designados aleatória e equitativamente a dois tipos de tratamentos, EMTr e *sham*. Assim, a pesquisa contou com os seguintes grupos: (1) depressão – EMTr, (2) depressão – *sham*, (3) controle – EMTr e (4) controle – *sham*, sendo que cada grupo foi composto por 12 participantes (seis mulheres e seis homens).

O experimento foi realizado em uma única sessão individual em uma sala apropriada, com isolamento acústico, iluminação e temperatura constantes. O pesquisador permaneceu na sala durante todo o procedimento. Inicialmente, os participantes foram informados sobre os objetivos do estudo e deram consentimento por escrito para participar da pesquisa. Depois disso, forneceu-se instruções sobre a tarefa de reconhecimento de faces emocionais e o participante realizou um pequeno treino. Em seguida, o participante realizou a tarefa em mesa e cadeira confortáveis (tarefa pré-estimulação). Posteriormente, iniciou-se a preparação para a neuroestimulação com a mensuração do limiar motor e o monitoramento de sinais vitais (pressão arterial e pulso). Seguiu-se para a neuroestimulação, que poderia ser real ou placebo (grupos EMTr e *sham*, respectivamente). Durante a estimulação, o participante sentou-se confortavelmente em uma cadeira reclinada. Ao fim da estimulação, os sinais vitais foram novamente monitorados e foi dado um intervalo de descanso 10 min. Por fim, o participante realizou a tarefa de reconhecimento de faces emocionais novamente (tarefa pós-estimulação). Todo o procedimento experimental durou aproximadamente 85 min, conforme a Figura 2.

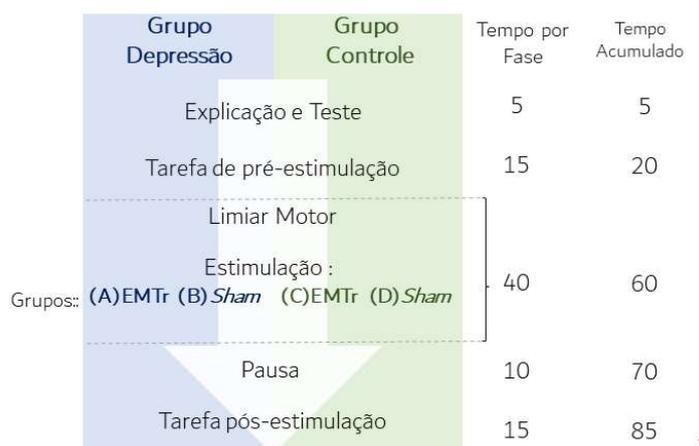


Figura 2. Representação gráfica do procedimento.

### Análise de dados

Para verificar a equivalência dos grupos, implementou-se teste para diferença de médias fatoriais para as variáveis idade e escolaridade (medida em anos de educação formal) dos participantes do estudo, tendo, como fatores, o grupo (depressão × controle) e a estimulação (EMTr × sham). Não foram encontradas diferenças significativas ao nível de significância de 0,05- análise de variância (ANOVA), o que demonstra que não houve viés de formação nem de idade para a composição dos grupos. A mesma análise foi realizada para o escore dos participantes no BDI-II. Como esperado, o grupo de pacientes com TDM apresentou uma maior pontuação no BDI-II em comparação ao grupo controle,  $F(1, 44) = 691,45$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,94$ . Os resultados da ANOVA podem ser verificados na Tabela 1.

A análise estatística teve, por objetivo, checar diferenças na sensibilidade para perceber EFE antes e após a neuromodulação em todos os grupos. Para isso, analisou-se o limiar absoluto para reconhecimento de expressões faciais de alegria, medo, nojo, raiva, surpresa e tristeza para cada participante pré e pós-estimulação.

Esse limiar equivale à probabilidade de 50% para reconhecer emoção nas faces da tarefa experimental realizada neste estudo. Para o cálculo do limiar, utilizou-se a média dos valores dos pontos de reversão de resposta, medidos em níveis de *morphing* (i.e., intensidade emocional no contínuo 0–100%). As duas primeiras reversões de cada bloco (de um total de

22) não foram computadas, evitando valores extremos. Sendo assim, foi calculada a média dos valores dos 20 últimos pontos de reversão em cada bloco.

Realizou-se uma análise de diferenças estatísticas por meio de testes *t* de Student para medidas repetidas<sup>2</sup>. As medidas repetidas foram os limiares absolutos pré e pós-estimulação. De modo a controlar a taxa de erros numa família de testes (*family-wise error rate*), utilizou-se a correção de Bonferroni<sup>3</sup> para comparações múltiplas,  $\alpha_{\text{ajustado}} = 0,008$  (Kim & Bang, 2016).

### Resultados

Durante a coleta de dados, seis limiares, de cinco participantes diferentes, foram sobrescritos ou perdidos (*missing values*). Esses valores foram substituídos pela mediana do grupo amostral na condição experimental específica. A Figura 3 mostra a média dos limiares absoluto da tarefa de reconhecimento das EFE, acompanhada do erro padrão da média, para as seis EFE estudadas pré e pós-estimulação nos diferentes grupos experimentais.

Quanto aos pacientes com TDM que receberam EMTr, os valores do limiar absoluto médio dos níveis percentuais de *morphing*, são descritos na Tabela 2 (assim como os dados dos demais participantes) para cada tipo de EFE, antes e após de serem submetidos à sessão real de ETMr.

---

<sup>2</sup>Também foi utilizado o teste de hipóteses não paramétricas de Wilcoxon para comparar amostras que não tinham distribuição normal, como verificado pelo teste de Shapiro-Wilk ( $\alpha = 0,05$ ). Do total de 48 amostras de dados (12 por grupo), observou-se uma distribuição não paramétrica em 4 delas, a saber: Grupo depressão - *sham*: raiva / pré, repulsa / pós; Grupo controle - rTMS: raiva / pós; Grupo controle - *sham*: medo / pré. Os resultados seguiram os encontrados usando o teste *t* pareado.

<sup>3</sup> $BC = \alpha / NT = 0,05 / 6$ , onde: *BC* = correção de Bonferroni;  $\alpha$  = nível de significância; *NT* = número de testes por grupo.

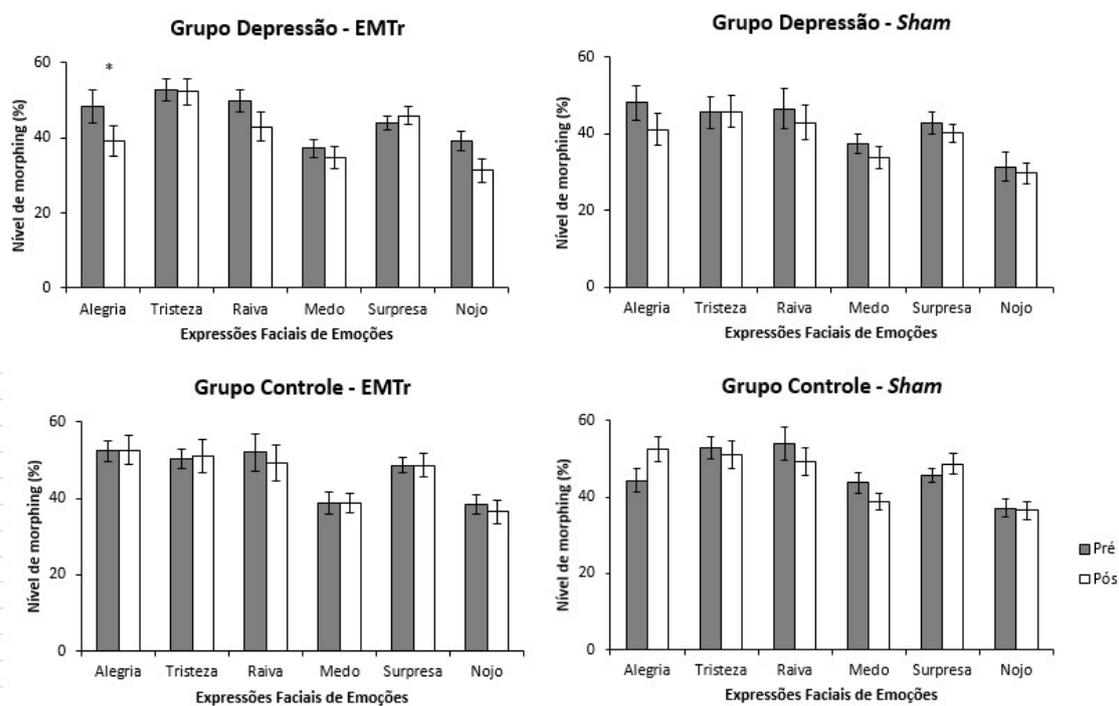
Tabela 2.

*Médias, Desvios Padrões e Erros Padrões da Média do Limiar Absoluto de Reconhecimento das Seis EFE Pré-Estimulação e Pós-Estimulação dos Grupos Experimentais.*

Grupo Depressão - EMTr							
	<i>M</i>		<i>DP</i>		<i>EPM</i>		
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	P
Alegria	48,34	39,03	14,81	14,15	4,28	4,09	,007
Tristeza	52,74	52,31	10,16	12,17	2,93	3,51	,810
Raiva	49,90	42,95	10,17	13,39	2,94	3,86	,054
Medo	37,23	34,69	8,31	10,36	2,40	2,99	,378
Surpresa	43,96	45,87	6,47	8,61	1,87	2,49	,383
Nojo	39,09	31,31	9,37	10,54	2,71	3,04	,038
Grupo Depressão - Sham							
	<i>M</i>		<i>DP</i>		<i>EPM</i>		
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	P
Alegria	48,17	41,17	15,93	14,31	4,60	4,13	,261
Tristeza	45,58	45,79	14,54	14,19	4,20	4,10	,951
Raiva	46,62	43,01	18,66	15,72	5,39	4,54	,190
Medo	37,44	33,87	9,33	10,48	2,69	3,02	,153
Surpresa	42,82	40,15	9,65	7,91	2,78	2,28	,252
Nojo	31,45	29,72	12,78	9,32	3,69	2,69	,439
Grupo Controle - EMTr							
	<i>M</i>		<i>DP</i>		<i>EPM</i>		
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	P
Alegria	52,30	52,57	9,30	13,25	2,68	3,83	,946
Tristeza	50,32	51,09	9,26	15,34	2,67	4,43	,829
Raiva	52,04	49,31	16,72	16,32	4,83	4,71	,293
Medo	38,78	38,73	9,52	8,22	2,75	2,37	,975
Surpresa	48,55	48,64	6,77	10,17	1,95	2,94	,962
Nojo	38,44	36,42	8,74	10,77	2,52	3,11	,512
Grupo Controle - Sham							
	<i>M</i>		<i>DP</i>		<i>EPM</i>		
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	P
Alegria	44,30	39,83	10,78	11,54	3,11	3,33	,196
Tristeza	52,90	53,93	10,22	12,93	2,95	3,73	,645
Raiva	53,99	51,19	15,59	12,21	4,50	3,52	,288
Medo	43,68	40,42	9,06	7,50	2,62	2,17	,240
Surpresa	45,74	49,00	6,13	9,71	1,77	2,80	,306
Nojo	37,07	36,72	7,96	7,89	2,30	2,28	,830

A Tabela 2 apresenta os limiares médios absolutos (com desvios padrões e erros padrões da média), para as diferentes EFE, no teste pré- e pós-estimulação. Os limiares são apresentados separadamente por grupo (depressão, controle) e estimulação (EMTr, sham). Para o grupo depressão - EMTr, a diminuição no limiar médio absoluto foi significativa apenas para a expressão de alegria ( $p = 0,007$ ). Os valores de significância dos testes  $t$  para raiva e nojo foram inferiores a 0,05. No entanto, como a correção de Bonferroni foi aplicada para as seis comparações de um mesmo grupo (i.e.,  $\alpha = 0,008$ ), esses resultados não foram considerados estatisticamente significativos.

Apenas no grupo de pacientes diagnosticados com TDM e que receberam EMTr foi verificado diferença significativa: o limiar absoluto médio (mostrado por meio do erro padrão) para reconhecimento de faces alegres foi menor ( $p = .007$ ) na condição pós-estimulação ( $39.03 \pm 4.09$ ) em comparação à condição pré-estimulação ( $48.34 \pm 4.28$ ).



*Figura 3.* Médias dos limiares absolutos, medidos em níveis de *morphing*, para as seis faces pré- e pós-estimulação nos quatro grupos experimentais. Barras de erro indicam  $\pm 1$  EPM. Asterisco indica  $p = 0,007$  no teste  $t$  para medidas repetidas.

## Discussão

Este estudo teve, como objetivo, investigar o efeito da EMTr, no CPFDLe, no reconhecimento das EFE por pessoas com TDM. O CPFDLe está relacionado com a evolução dos sintomas da depressão, tendo participação no reconhecimento de EFE. Neste estudo, utilizou-se o método das escadas duplas para verificar o limiar absoluto de reconhecimento de faces emocionais, antes e depois da estimulação da região do CPDLe. Obteve-se, como resultado, que para o reconhecimento da expressão da alegria por pacientes com TDM, houve uma redução do limiar absoluto, o que caracteriza maior sensibilidade para estímulos positivos.

O resultado encontrado sugere que o uso da EMTr de alta frequência na região de CPDLe foi capaz de modular o reconhecimento da alegria, melhorando, assim, os sintomas do TDM, como resultado da diminuição do viés negativo para o reconhecimento de estímulos positivos. Esse resultado fortalece a hipótese de outras pesquisas que apontam que a estrutura do CPDLe está relacionada com a evolução dos quadros depressivos (Zheng et al., 2018) e a atividade de reconhecimento das EFE (Korgaonkar et al., 2018).

Nos quadros de TDM, é observado que a ativação da amígdala ocorre independentemente da valência emocional durante a tarefa de reconhecimento de expressão (Fettes et al., 2018). Contudo, é observada uma hiperatividade no CPDLe somente durante o reconhecimento da alegria por pacientes com TDM (Demenescu et al., 2011). Supõe-se, desse modo, que essa ativação ocorra pela dificuldade do reconhecimento da expressão de alegria, gerando a necessidade da hiperativação para que ocorra o reconhecimento real do estímulo.

Como a estrutura do córtex tem participação na execução da regulação atencional das emoções (Ochsner et al., 2009), no TDM, essa atividade pode ser prejudicada, gerando o reconhecimento errôneo das expressões classificadas como positivas, podendo ser reconhecidas como negativas ou ainda aversivas, o que leva a um prejuízo nas interações sociais pela dificuldade de reconhecer estímulos positivos (Ito et al., 2017). Sendo assim, faz-

se necessário, para seu reconhecimento, que a expressão da alegria seja apresentada com intensidade elevada, o que aumenta o limiar absoluto para reconhecimento (LeMoult et al., 2009). Essa dificuldade para o reconhecimento é reduzida conforme a remissão dos sintomas (Münkler et al., 2015), o que justifica o viés baixo para o reconhecimento de estímulos positivos.

De acordo como os estímulos são percebidos, estes podem ser processados de maneira diferentes pelos hemisférios (Murphy, Nimmo-Smith, & Lawrence, 2003), o que constitui o princípio da valência emocional (Davidson, 1998), o qual compreende que as emoções são processadas de maneiras diferentes pelos hemisférios. O hemisfério esquerdo estaria responsável pelas emoções de valência positiva e o hemisfério direito, pelas as emoções de valência negativa (Alves, Fukusima, & Aznar-Casanova, 2008).

Esse princípio de valência emocional é evidenciado em estudo no uso de EMTr, pois os efeitos obtidos com a neuromodulação ocorrem de acordo com a porção estimulada. Tais fundamentos corroboram com os resultados obtidos com o uso da EMTr no hemisfério direito do CPFDL, que resulta em alterações no reconhecimento de expressão de valência negativa (Notzon et al., 2018).

De acordo com estudos realizados por Notzon et al. (2018) e Schutter et al. (2010), o princípio de valência emocional pode ser evidenciado pelo uso de EMTr, pois alterações no reconhecimento das emoções variaram de acordo com a escolha do hemisfério a ser estimulado, sendo os resultados congruentes com a especificidade. Notzon et al. verificaram que a estimulação na porção localizada no hemisfério direito resulta na melhora do desempenho no reconhecimento de expressão de medo (valência negativa) e que a estimulação da região temporal na porção direita obteve melhora para expressão da raiva (Schutter et al., 2010).

Isso justificaria o melhor desempenho no reconhecimento da expressão de alegria obtido neste estudo. A excitação cortical aumenta proporcionalmente à intensidade de Hertz

utilizada na sessão da EMTr (Pascual-Leone et al., 1998), levando a alterações imediatas da atividade cerebral. A melhora na execução da tarefa de reconhecimento acontece pela neuroplasticidade sináptica gerada pela EMTr, pois esta é capaz de provocar um potencial excitatório de longa duração (LTP), com liberação de neurotransmissores (Li et al., 2004) que, por sua vez, estão ligados à etiologia do TDM (Jaworska et al., 2010).

A redução do limiar no reconhecimento da expressão de alegria após a EMTr permite ampliar as investigações sobre a participação do CPDLe e de outras regiões do córtex no reconhecimento das expressões (Wager, Phan, Liberzon, & Taylor, 2003). Isso porque não são observadas alterações no reconhecimento da expressão da alegria quando feita a estimulação em amostra considerada saudável (Moulier et al., 2016), independentemente da quantidade de sessões adotadas (Schaller et al., 2011). Esses dados sugerem que o efeito no reconhecimento após EMTr ocorre quando há um déficit nessa capacidade, como acontece, por exemplo, em pessoas com TDM. Futuras pesquisas podem utilizar esses dados como ponto de partida para novas investigações que busquem compreender a participação dos neurotransmissores envolvidos no TDM e no reconhecimento das EFE.

Uma limitação importante encontrada na presente pesquisa é a falta de maior similaridade entre a EMTr e EMTr *sham*, visto que não foram utilizadas bobinas falsas para simular a estimulação, sendo apresentado apenas o som de uma estimulação real. Uma segunda limitação diz respeito ao fato de não terem sido consideradas outras questões que podem estar relacionadas à dificuldade no reconhecimento da expressão da alegria, como, por exemplo, aspectos da personalidade, como o neuroticismo (Saylik, 2018). Assim, estudos futuros podem, durante a seleção de participantes, realizar uma bateria de testes que permitam tornar a amostra cada vez mais homogênea, ao optar por pesquisar este tema com pessoas com TDM sem neuroticismo ou, ainda, ao optar trabalhar apenas com pessoas com neuroticismo.

Apesar das limitações, a pesquisa apresenta informações que permitem relacionar o efeito da EMTr no CPDLe e no reconhecimento da expressão de alegria. Esse efeito pode influenciar nos sintomas do TDM, reduzindo suas consequências. Além disso, a partir da pesquisa, pode ser possível ampliar as discussões sobre a necessidade de implementação de políticas públicas sobre o uso da EMTr como possibilidade terapêutica, buscando beneficiar pessoas com casos refratários (i.e., que não respondem aos tratamentos psicofarmacológicos). Isso poderia permitir, por exemplo, a redução de ocorrências de internações psiquiátricas, além dos altos índices de mortalidade decorrentes do comportamento suicida associado ao TDM.

### **Conclusão**

Tendo em vista os resultados, conclui-se que a aplicação da EMTr de alta frequência na região do CPDLe torna possível observar uma melhor capacidade de reconhecimento de EFE da emoção da alegria por pessoas com TDM. Partindo-se do pressuposto que exista uma tendência para o reconhecimento de viés de estímulos negativos por pacientes com TDM, logo o efeito gerado pela EMTr pode possibilitar novas discussões sobre a relação entre a capacidade de reconhecimento das EFE positivas e os sintomas da depressão.

## Referências

- Adolphs, R., Gosselin, F., Buchanan, T. W., Tranel, D., Schyns, P., & Damasio, A. R. (2005). A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature*, *433*(7021), 68–72. doi: 10.1038/nature03086
- Ahdab, R., Ayache, S. S., Brugières, P., Goujon, C., & Lefaucheur, J. P. (2010). Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, *40*(1), 27–36. doi: 10.1016/j.neucli.2010.01.001
- Alves, N. T., Fukusima, S. S., & Aznar-Casanova, J. A. (2008). Models of brain asymmetry in emotional processing. *Psychology & Neuroscience*, *1*(1), 63–66. doi: 10.3922/j.psns.2008.1.010
- Alves-Neto, W. C., Guapo, V. G., Graeff, F. G., Deakin, J. F. W., & Del-Ben, C. M. (2010). Effect of escitalopram on the processing of emotional faces. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *43*(3), 285–289. doi: 10.1590/s0100-879x2010005000007
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. ManMag.
- Andrade, G. J., Jr. (2012). *Estudo da percepção de expressões de faces de emoção em pacientes com depressão maior e suas relações com a alexitimia* (Dissertação de mestrado não-publicada). Recuperado de <http://repositorio.unb.br/handle/10482/12271>
- Babiloni, C., Vecchio, F., Buff, P., Buttiglione, M., Cibele, G., & Rossini, P. M. (2010). Cortical responses to consciousness of schematic emotional facial expressions: A high-resolution EEG study. *Human Brain Mapping*, *31*(10), 1556–1569. doi: 10.1002/hbm.20958
- Baeken, C., Vanderhasselt, A., Remue, J., Herremans, S., Vanderbruggen, N., Zeeuws, D., . . . Raedt, R. (2013). Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar

- depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 151(2), 625–631. doi:10.1016/j.jad.2013.07.008
- Bagot, R. C., Labonté, B., Penã, C. J., & Nestler, E. K. (2014). Epigenetic signaling in psychiatric disorders: Stress and depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(3), 281–295. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- Balconi, M., & Mazza, G. (2009). Brain oscillations and BIS/BAS (behavioral inhibition/activation system) effects on processing masked emotional cues. *International Journal of Psychophysiology*, 74(2), 158–165. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2009.08.006
- Balconi, M., & Pozzoli, U. (2008). Event-related oscillations (ERO) and event-related potentials (ERP) in emotional face recognition. *International Journal of Neuroscience*, 118(10), 1412–1424. doi: 10.1080/00207450601047119
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106–1107. doi: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4
- Becker, J. E., Shultz, E. K. B., & Maley C. T., (2018). Transcranial magnetic stimulation in conditions other than major depressive disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 28(1), 45–52. doi: 10.1016 / j.chc.2018.08.001 45-52
- Ben-Shachar, D., Belmaker, R. H., Grisaru, N., & Klein, E. (1997). Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *Journal of Neural Transmission*, 104(2), 191–197. doi: 10.1007/BF01273180
- Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E., & McCarthy, G. (1996). Electrophysiological studies of face perception in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8(6), 551–565. doi: 10.1162/jocn.1996.8.6.551

- Bernasconi, F., Kometer, M., Pokorny, T., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2015). The electrophysiological effects of the serotonin. *European Neuropsychopharmacology*, *25*(4), 474–482. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.01.009
- Bezmaternykh, D. D., Mel'nikov, M. E., KozlovaL. I., Shtark, M. B., Savelov, A. A., Petrovskii, E. D., . . . Natarova, K. A. (2018). Functional connectivity of brain regions according to resting state fMRI: Differences between healthy and depressed subjects and variability of the results. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, *165*(6), 734–740. doi: 10.1007/s10517-018-4254-z
- Blair, R. J. R. (2003). Facial expressions, their communicatory functions and neuro-cognitive substrates. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, *358*(1), 561–572. doi: 10.1098/rstb.2002.1220
- Blumberger, D. M., Fidel, V., Math, K. E. T., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., . . . Downar, J. (2018). Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): A randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, *391*(10131), 1683–1692. doi: 10.1016/s0140-6736(18)30295-2
- Boggio P.S., Ferrucci, R., Rigonatti, S. P., Covre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, L., & Fregni, F. (2006). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *249*(1), 31–38. doi: 10.1016/j.jns.2006.05.062
- Bombari, D., Schmid, P. C., Schmid Mast, M., Birri, S., Mast, F. W., & Lobmaier, J. S. (2013). Emotion recognition: The role of featural and configural face information. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *66*(12), 2426–2442. doi: 10.1080/17470218.2013.789065

- Bourne, V. J. (2011). Examining the effects of inversion on lateralisation for processing facial emotion. *Cortex*, 47(6), 690–695. doi:10.1016/j.cortex.2010.04.003
- Branco, L. D., Cotrena, C., Ponsoni, A., Salvador-Silva, R., Vasconcellos, S. J. L., & Fonseca, R. P. (2018). Identification and perceived intensity of facial expressions of emotion in bipolar disorder and major depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 33(4), 491–501. doi: 10.1093/arclin/acx080
- Briceño, E. M., Rapport, L. J, Kassel, M. T. B. A., Bieliauskas, L. A., Zubieta, J., Weisenbach, S. L., & Langenecker, S. A. (2015). Age and gender modulate the neural circuitry supporting facial emotion processing in adults with major depressive disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(3), 304–313. doi: 10.1016/j.jagp.2014.05.007
- Bridges, N. R., McKinley, R. A., Boeke, D., Sherwood, S. M., Parker, J. G., McIntire, L. K., . . . Nelson, J. T. (2018). Single session low frequency left dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation changes neurometabolite relationships in healthy humans. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12(77), 1–13. doi: 10.3389/fnhum.2018.00077
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende lokalisationslehre der großhirnrinde: In ihren prinzipien dargestellt auf grund des zellenbaues*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth.
- Campanella, S., Falbo, L., Rossignol, M., Grynbe, D., Balconi, M., Verbanck, P. & Maurage, P. (2012). Sex differences on emotional processing are modulated by subclinical levels of alexithymia and depression: A preliminary assessment using event-related potentials. *Psychiatry Research*, 197(1), 145–153. doi: 10.1016/j.psychres.2011.12.026
- Chung, S. W., Hoy, K., E. & Fitzgerald, P. B. (2014). Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression? *Depression and Anxiety*, 32(3), 182–192. doi: 10.1002/da.22335

- Cirillo, G., Pino, D. G., Capone, F., Ranieri, F., Florio, L., Todisco, V., . . . Lazzao, V. (2016). Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation, 10*(1), 1–18. doi: 10.1016/j.brs.2016.11.009
- Cisler, J.M., James, G. A., Tripathi, S., Mletzko, T., Heim, C., Hu, X. P., . . . Kilts, C. D. (2013). Differential functional connectivity within an emotion regulation neural network among individuals resilient and susceptible to the depressogenic effects of early life stress. *Psychological Medicine, 43*(1), 507–518. doi: 10.1017/S0033291712001390
- Cohen, L. G., Roth, B. J., Nilsson, J., Dang, N., Panizza, M., Bandinelli, S., . . . Hallett, M. (1990). Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation: Technical considerations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 75*(4), 350–357. doi: 10.1016/0013-4694(90)90113-x
- Conforto, A., Marie, S. K. N., Cohen, L. G., & Scaff, M. (2003). Estimulação magnética transcraniana. *Arquivos de Neuropsiquiatria, 61*(1), 146–152. doi: 10.1590/S0004-282X2003000100032
- Conselho Federal de Medicina. (2012). *Resolução CFM 1.986/2012*. Recuperado de <https://goo.gl/j1ceeW>
- Cornsweet, T. N. (1962). The staircase-method in psychophysics. *The American Journal of Psychology, 75*(3), 485. doi:10.2307/1419876
- Costa, M., Gomez, A., Barat, E., Lio, G., Duhamel, J. R. & Sirigu, A. (2018). Implicit preference for human trustworthy faces in macaque monkeys. *Nature Communications, 9*(1), 1–9. doi: 10.1038/s41467-018-06987-4
- Corthout, E., Barker, A., & Cowey, A. (2001). Transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research, 141*(1), 128–132. doi: 10.1007/s002210100860
- Damaskinou, N., & Watling, D. (2017). Neurophysiological evidence (ERPs) for hemispheric processing of facial expressions of emotions: Evidence from whole face and chimeric face

- stimuli. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, 23(3), 318–343. doi: 10.1080/1357650x.2017.1361963
- Davidson, R. J. (1998). Affective style and affective disorders: Perspectives from affective neuroscience. *Cognition & Emotion*, 12(3), 307–330. doi: 10.1080/026999398379628
- Davis, S. F. (2003). *Handbook of research methods in experimental psychology*. Malden, MA: Blackwell.
- Dayan, E., Censor, N., Buch, E. R., Sandrini, M., & Cohen, L. G. (2013). Noninvasive brain stimulation: From physiology to network dynamics and back. *Nature Neuroscience*, 16(7), 838–844. doi: 10.1038/nn.3422
- Demeneșcu, L. R., Renken, R., Kortekaas, R., van Tol, M.-J., Marsman, J. B. C., van Buchem, M. A., . . . Aleman, A. (2011). Neural correlates of perception of emotional facial expressions in out-patients with mild-to-moderate depression and anxiety. A multicenter fMRI study. *Psychological Medicine*, 41(11), 2253–2264. doi: 10.1017/s0033291711000596
- Derntl, B., Seidel, E. M., Eickhoff, S. B., Kellermann, T., Gur R. C., Schneider F., & Habel, U. (2011). Neural correlates of social approach and withdrawal in patients with major depression. *Social Neuroscience*, 6(5-6), 482–501. doi: 10.1080/17470919.2011.579800
- Dieckmann, G., Fregni, F., & Hamrah, P. (2018). Neurostimulation in dry eye disease—past, present, and future. *The Ocular Surface*. Advance online publication. doi:10.1016/j.jtos.2018.11.002
- Donse, L., Padberg, F., Sack, A. T., Rush, A. J., & Arns, M. (2018). Simultaneous rTMS and psychotherapy in major depressive disorder: Clinical outcomes and predictors from a large naturalistic study. *Brain Stimulation*, 11(2), 337–345. doi: 10.1016/j.brs.2017.11.004

- Ehrenstein, W. H., & Ehrenstein, A. (1999). Psychophysical methods. In: U. Windhorst & H. Johansson (Eds.), *Modern techniques in neuroscience research* (pp. 1211–1241). Berlin: Springer.
- Ekman, P. (1999). Facial expressions. In T. Dalgleish & M. J. Power (Eds.), *The handbook of cognition and emotion* (pp. 301–320). New York, NY: John Wiley & Sons Ltd.
- Ekman, P. (2011). *A linguagem das emoções: Revolucionando sua comunicação e seus relacionamentos reconhecendo todas as expressões das pessoas ao redor*. São Paulo: Lua de Papel.
- Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(2), 85–93. doi: 10.1016/j.tics.2010.11.004
- Fanger, P. C. (2010). Depressão e comportamento suicida em pacientes oncológicos hospitalizados: Prevalência e fatores associados. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 56(2), 173–178. doi: 10.1590/S0104-42302010000200015
- Fechner, G. (1860/1966). *Elements of psychophysics*. Nova York: Holt, Rinehart, Winston, Inc.
- Ferrari, E. A. M., Toyoda, M. S. S., Faleiros, L., & Cerutti, S. M. (2001). *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 17(2), 187–194. doi: 10.1590/S0102-37722001000200011
- Fettes, P. W., Moayedi, M., Dunlop, K., Mansouri, F., Vila-Rodriguez, F., Giacobbe, P., . . . Downar, J. (2018). Abnormal functional connectivity of frontopolar subregions in treatment nonresponsive major depressive disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(4), 337–347. doi: 10.1016/j.bpsc.2017.12.003
- Fonseka, B. A., Jaworska, N., Courtright, A., MacMaster, F. P., & MacQueen, G. M. (2016). Cortical thickness and emotion processing in young adults with mild to moderate depression: A preliminary study. *Biomedical Central Psychiatry*, 16(1). doi: 10.1186/s12888-016-0750-8

- Fregni, F., Boggio, P. S., & Brunoni, A. R. (2012). *Neuromodulação terapêutica: Princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia*. São Paulo: Sarvier.
- Gay, A., Boutet, C., Sigaud, T., Kamgoue, A., Sevos, J., Brunelin, J., & Massoubr, C. (2017). A single session of repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex reduces cue-induced craving in patients with gambling disorder. *European Psychiatry, 41*, 68–74. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.11.001
- Geddes, L. A. (1991). History of magnetic stimulation of the nervous system. *Journal of Clinical Neurophysiology, 8*(1), 3–9. doi: 10.1097/00004691-199101000-00003
- Genova, H. M., Genualdi, A., Goverover, Y., Chiaravalloti, N. D., Marino, C., & Lengenfelder, J. (2017). An investigation of the impact of facial affect recognition impairments in moderate to severe TBI on fatigue, depression, and quality of life. *Social Neuroscience, 12*(3), 303–307. doi: 10.1080/17470919.2016.1173584
- Gomes, F., & John, V. M. (2015). Everybody lies: O estudo das emoções na série Lie To Me. *Estudos em Comunicação, 18*(1), 77–121. Recuperado de [www.ec.ubi.pt](http://www.ec.ubi.pt)
- Gorenstein, C., Pang, W. Y., Argimon, I. L., & Werlang, B. S. G. (2011). *Inventário Beck de Depressão-II. Manual*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Güntekin, B., & Basar, E. (2007). Emotional face expressions are differentiated with brain oscillations. *International Journal of Psychophysiology, 64*(1), 91–100. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2006.07.003
- Huang, T., Niesman, P., Arasu, D., Lee, D., De La Cruz, A. L., Callejas, A., . . . Lois, C. (2017). Tracing neuronal circuits in transgenic animals by transneuronal control of transcription (TRACT). *ELife Tools and Resource, 6*, 1–23. doi:10.7554/elife.32027

- Huerta, P. T., & Volpe, B. T. (2009). Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 6(1), 7. doi: 10.1186/1743-0003-6-7
- Ironside, M., Kumar, P., Kang, M.S., & Pizzagalli, D. A. (2018). Brain mechanisms mediating effects of stress on reward sensitivity. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 22(1), 106–113. doi:10.1016/j.cobeha.2018.01.016
- Ito, T., Yokokawa, K., Yahata, N., Isato, A., Suhara, T., & Yamada, M. (2017). Neural basis of negativity bias in the perception of ambiguous facial expression. *Scientific Reports*, 7(420), 1–9. doi: 10.1038/s41598-017-00502-3
- Jack, R. E., Garrod, O. G. B., & Schyns, P. G. (2014). Dynamic facial expressions of emotion transmit an evolving hierarchy of signals over Time. *Current Biology*, 24(2), 187–192. doi: 10.1016/j.cub.2013.11.064
- Janicak, P., & Dokucu, M. E. (2015). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11(1), 1549–1560. doi: 10.2147/ndt.s67477
- Jaworska, N., Thompson, A., Shah, D., Fisher, D., Ilivitsky, V., & Knott, V. (2010). Electro cortical effects of acute tryptophan depletion on emotive facial processing in depression-prone individuals. *European Neuropsychopharmacology*, 20(7), 473–486. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.03.002
- Jenkins, L. M., Kassel, M. T., Gabriel, L. B., Gowins, J. R., Hymen, E. A., Vergés, A., . . . Langenecker, S. A. (2015). Amygdala and dorsomedial hyperactivity to emotional faces in youth with remitted Major Depression. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(5), 736–745. doi: 10.1093/scan/nsv152
- Kantowitz, B. H., Roediger, H. L., III, & Elmes, D. G. (2006). *Psicologia experimental: Psicologia para compreender a pesquisa em psicologia*. São Paulo: Thomson Learning.

- Kawasaki, H., Tsuchiya, N., Kovach, C. K., Nourski, K. V., Oya, H., Howard, M. A., & Adolphs, R. (2012). Processing of facial emotion in the human fusiform gyrus. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *24*(6), 1358–1370. doi: 10.1162/jocn\_a\_00175
- Kim, J., & Bang, H. (2016). Three common misuses of *P* values. *Dental Hypotheses*, *7*(3), 73–80. doi: 10.4103/2155-8213.190481
- Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *58*(4), 208–213. doi: 10.1016/j.rehab.2015.05.005
- Korgaonkar, M. S., Erlinger, M., Breukelaar, I. A., Boyce, P., Hazell, P., Antees, C., . . . Malhi, G. S. (2018). Amygdala activation and connectivity to emotional processing distinguishes asymptomatic patients with bipolar disorders and unipolar depression. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. Advance online publication. doi: 10.1016/j.bpsc.2018.08.012
- Kumar, S., Singh, S., Parmar, A., Verma, R., & Kumar, N. (2018). Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with comorbid panic disorder and major depression. *Australasian Psychiatry*, *26*(4), 398–400. doi: 10.1177/1039856218771517
- Lefaucheur, R., Derrey, S., Borden, A., Verspyck, E., Tourrel, F., & Maltête, D. (2015). Patient with perinatal brain injury dystonia treated by deep brain stimulation: Management during pregnancy. *Revue Neurologique*, *171*(1), 90–91. doi: 10.1016/j.neurol.2014.08.005
- LeMoult, J., Joormann, J., Sherdell, L., Wright, Y., & Gotlib, I. H. (2009). Identification of emotional facial expressions following recovery from depression. *Journal of Abnormal Psychology*, *118*(4), 828–833. doi: 10.1037/a0016944.
- LeMoult, J., Yoon, K. L., & Joormann, J. (2012). Affective priming in major depressive disorder. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *6*(1), 1–6. doi: 10.3389/fnint.2012.0007

- Levitt, H. (1971). Transformed up-down methods in psychoacoustics. *The Journal of Acoustical Society of America*, 49(2), 467–477. Recuperado de <https://asa.scitation.org/toc/jas/127/1>
- Li, X., Malcolm, R. J., Huebner, K., Hanlon, C. A., Taylor, J. J., Brady, K. T., . . . See, R. E. (2013). Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex transiently increases cue-induced craving for methamphetamine: A preliminary study. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(2), 641–646. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.08.012
- Li, X., Nahas, Z., Kozel, F. A., Anderson, B., Bohning, D. E., & George, M. S. (2004). Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions. *Biological Psychiatry*, 55(9), 882–890. doi:10.1016/j.biopsych.2004.01.017
- Liedtke, C., Kohl, W., Kret, M. E., & Koelkebeck, K. (2018). Emotion recognition from faces with in- and out-group features in patients with depression. *Journal of Affective Disorders*, 227, 817–823. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.085
- Lundqvist, D., Flykt, A., & Öhman, A. (1998). *The Karolinska Directed Emotional Faces – KDEF* [CD ROM]. Department of Clinical Neuroscience, Psychology Section, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.
- Machii, K., Cohen, D., Ramos-Estebanez, C., & Pascual-Leone, A. (2006). Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clinical Neurophysiology*, 117(2), 455–471. doi: 10.1016/j.clinph.2005.10.014
- Magistris, M. R., Rösler, K. M., Truffert, A., & Myers, J. P. (1998). Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain*, 121(3), 437–450. Recuperado de <https://academic.oup.com/brain>

- Malykhin, N. V., & Coupland, N. J. (2015). Revis hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience*, *309*(1), 200–213. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.047
- Maniglio, R., Gusciglio, F., Lofrese, V., Belvederi Murri, M., Tamburello, A., & Innamorati, M. (2014). Biased processing of neutral facial expressions is associated with depressive symptoms and suicide ideation in individuals at risk for major depression due to affective temperaments. *Comprehensive Psychiatry*, *55*(3), 518–525. doi: 10.1016/j.comppsy.2013.10.008
- Marini, M., Banaji, M. R., & Pascual-Leone, A. (2018). Studying implicit social cognition with noninvasive brain stimulation. *Trends in Cognitive Sciences*, *22*(11), 1050–1066. doi: 10.1016/j.tics.2018.07.014
- McFadyen, J., Mattingley, J. B., & Garrido, M. I. (2019). An afferent white matter pathway from the pulvinar to the amygdala facilitates fear recognition. *eLIFE Research Communication*, *8*, 1–51. doi: 10.7554/eLife.40766.001
- Mel'nikov, M. E., Petrovskii, E. D., Bezmaternykh, D. D., Kozlova, L. I., Shtark, M. B., Savelov, A. A., . . . Natarova, K. A. (2018). fMRI response of parietal brain areas to sad facial stimuli in mild depression. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, *165*(6), 741–745. doi:10.1007/s10517-018-4255-y
- Miguel, F. K. (2015). Psicologia das emoções: Uma proposta integrativa para compreender a expressão emocional. *Psico-USF*, *20*(1), 153–162. doi: 10.1590/1413-82712015200114
- Moulier, V., Gaudeau-Bosma, C., Isaac, C., Allard, A., Bouaziz, N., Sidhoumi, D., . . . Januel, D. (2016). Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on mood in healthy subjects. *Socioaffective Neuroscience & Psychology*, *6*(1), 1–17. doi: 10.3402/snp.v6.29672

- Mullins, N. (2016). Polygenic interactions with environmental adversity in the aetiology of major depressive disorder. *Psychological Medicine*, *46*(1), 759–770. doi: 10.1017/S0033291715002172
- Münkler, P., Rothkirch, M., Dalati, Y., Schmack, K., & Sterzer, P. (2015). Biased recognition of facial affect in patients with Major Depressive Disorder reflects clinical state. *PLoS ONE*, *10*(6), 1–16. doi: 10.1371/journal.pone.0129863
- Murphy, F. C., Nimmo-Smith, I., & Lawrence, A. D. (2003). Functional neuroanatomy of emotions: A meta-analysis. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *3*(3), 207–233. Recuperado de <https://link.springer.com/journal/13415>
- Nakamura, A., Takizawa, R., & Shimoyama, H. (2018). Increased sensitivity to sad faces in depressive symptomatology: A longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*, *240*, 99–104. doi: 10.1016/j.jad.2018.07.034
- Notzon, S., Steinberg, C., Zwanzger, P., & Junghöfer, M. (2018). Modulating emotion perception: Opposing effects of inhibitory and excitatory prefrontal cortex stimulation. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *3*(4), 329–336. doi: 10.1016/j.bpsc.2017.12.007
- Ochsner, K. N., Ray, R. R., Hughes, B., McRae, K., Cooper, J. C., Weber, J., . . . Gross, J. J. (2009). Bottom-up and top-down processes in emotion generation. *Psychological Science*, *20*(11), 1322–1331. doi: 10.1111/j.1467-9280.2009.02459.x
- Osório, F. L., de Paula Cassis, J. M., Machado de Sousa, J. P., Poli-Neto, O., & Martín-Santos, R. (2018). Sex hormones and processing of facial expressions of emotion: A systematic literature review. *Frontiers in Psychology*, *9*(1), 1–14. doi: 10.3389/fpsyg.2018.00529
- Padberg, F., Juckel, G., Präßl, A., Zwanzger, P., Mavrogiorgou, P., Hegerl, U., . . . Möller, H.-J. (2001). Prefrontal cortex modulation of mood and emotionally induced facial

- expressions: A transcranial magnetic stimulation study. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 13(1), 206–212. doi: 10.1176/jnp.13.2.206
- Pascual-Leone, A., Tormos J. M., Keenan, J., Tarazona, F.,Cañete C.,&Catalá, M.D. (1998). Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 15(4), 333–343. doi: 10.1097/00004691-199807000-00005
- Rachid, F. (2017). Safety and efficacy of theta-burst stimulation in the treatment of psychiatric disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 205(11), 823–839. doi: 10.1097/nmd.0000000000000742
- Ribeiro, A. M. I. (2017). *Contribuições ao estudo dos efeitos da neuromodulação não-invasiva sobre parâmetros neuropsicológicos normais e em distúrbios neuropsiquiátricos*. (Tese de doutorado não-publicada). Recuperado de <http://repositorio.unb.br/handle/10482/24827>
- Rosa, M. A., & Rosa, M. O. (2013). *Estimulação magnética transcraniana em psiquiatria*. São Paulo: Sarvier.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016
- Sanchez, A., Romero, N., Maurage, P., & De Raedt, R. (2017). Identification of emotions in mixed disgusted-happy faces as a function of depressive symptom severity. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 57, 96–102. doi: 10.1016/j.jbtep.2017.05.002
- Sathappan, A. V., Luber, B. M., & Lisanby, S. H. (2018). The dynamic duo: Combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions. *Progress in Neuro-*

- Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 8(89), 347–360. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.10.006
- Satomura, Y., Sakakibara, E., Takizawa, R., Koike, S., Nishimura, Y., Sakurada, H., . . . Kasai, K. (2019). Severity-dependent and -independent brain regions of major depressive disorder: A long-term longitudinal near-infrared spectroscopy study. *Journal of Affective Disorders*, 243, 249–254. doi: 10.1016/j.jad.2018.09.029
- Saylik, R. (2018). Neuroticism related attentional biases on an emotion recognition task. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 19(1), 1–6. doi: 10.5455/apd.295458
- Schaller, G., Lenz, B., Friedrich, K., Richter-Schimidinger, T., Jacobi, A., Mueller, S. E., . . . Kornhuber, J. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation influences mood in healthy male. *Journal of Psychiatric Research*, 45(9), 1178–1183. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.02.006
- Schiffman, H. R. (2005). *Sensação e percepção*. Rio de Janeiro: LTC.
- Schultebras, K., Deuter, C. E., Duesenberg, M., Schulze, L., Hellmann-Regen, J., Domke, A., . . . Wingenfeld, K. (2016). Selective attention to emotional cues and emotion recognition in healthy subjects: The role of mineralocorticoid receptor stimulation. *Psychopharmacology*, 233(18), 3405–3415. doi: 10.1007/s00213-016-4380-0
- Schutter, D. J. L. G., Honk, J., Laman, M., Vergouwen, A. C., & Koerselman, F. (2010). Increased sensitivity for angry faces in depressive disorder following 2 weeks of 2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation to the right parietal cortex. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(1), 1155–1161. doi: 10.1017/S1461145710000660
- Senova, S., Cotovio, G., Pascual-Leone, A., & Maia, A. J. (2019). Durability of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation: Systematic review and meta-analysis. *Brain Stimulation*, 12(1), 119–128. doi: 10.1016/j.brs.2018.10.001

- Shoemaker, C. J., Eyler, D. E., & Green, R. (2010). Dom34:Hbs1 promotes subunit dissociation and peptidyl-tRNA drop-off to initiate no-go decay. *Science*, *330*(6002), 369–372. doi: 10.1126/science.1192430
- Sliwinska, M. W. & Pitcher, D. (2018). TMS demonstrates that both right and left superior temporal sulci are important for facial expression recognition. *Neuroimage*, *183*(1), 394–400. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.08.025
- Stafford, L. D., & Brandaro, N. (2010). Valence specific laterality effects in free viewing conditions: The role of expectancy and gender of image. *Brain and Cognition*, *74*(3), 324–331. doi: 10.1016/j.bandc.2010.09.001
- Stroud, J. B., Freeman, T. P., Leech, R., Hindocha, C., Lawn, W., Nutt, D. J., . . . Carhart-Harris, R. L. (2017). Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology*, *235*(2), 459–466. doi: 10.1007/s00213-017-4754-y
- Sullivan, S., Campbell, A., Hutton, S. B., & Ruffman, T. (2015). What's good for the goose is not good for the gander: Age and gender differences in scanning emotion faces. *The Journals of Gerontology: Series B*, *72*(3), 441–447. doi:10.1093/geronb/gbv033
- Surguladze, S. A., Young, A. W., Senior, C., Brébion, G., Travis, M. J., & Phillips, M. L. (2004). Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression. *Neuropsychology*, *18*(2), 212–218. doi: 10.1037/0894-4105.18.2.212
- Suslow, T., Konrad, C., Kugel, H., Rumstadt, D., Zwieterlood, P., Schöning, S., . . . Dannlowski, U. (2010). Automatic mood-congruent amygdala responses to masked facial expressions in major depression. *Biological Psychiatry*, *67*(2), 155–160. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.07.023

- Taylor, S. F. (2018). Changes in brain connectivity during a sham-controlled, transcranial magnetic stimulation trial for depression. *Journal of Affective Disorders*, 232, 143–151. doi: 10.1016/j.jad.2018.02.019
- Turano, M. T., & Viggiano, M. P. (2016). The relationship between face recognition ability and socioemotional functioning throughout adulthood. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 24(6), 613–630. doi: 10.1080/13825585.2016.1244247
- Vieira, H. A. C. (2015). *O padrão de trajetória visual para o reconhecimento de expressões faciais*. (Tese de doutorado não-publicada). Recuperado de <http://repositorio.unb.br/handle/10482/19707>
- Wager, T.D., Phan, K.L., Liberzon, I., & Taylor, S.F. (2003). Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: A meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage*, 19(3), 513–531. doi:10.1016/s1053-8119(03)00078-8
- Wajdik, C., Claypoole, K. H., Fawaz, W., Holtzheimer, P. E., Neumaier, J., Dunner, D. L., . . . Avery, D. H. (2014). No change in neuropsychological functioning after receiving repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for major depression. *Journal of Electroconvulsive Therapy*, 30(4), 320–324. doi: 10.1097/yct.0000000000000096
- Wang, T. Y., He, Z. Y., Liu, H., Chen, L., Zhu, H., Sun, Q. Q., . . . Zhang, D. W. (2018). Flexible electronic synapses for face recognition application with multi-modulated conductance states. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 1–21. doi: 10.1021/acsami.8b16841
- Wingen, G. A., van Eijndhoven, P., Tendolkar, I., Buitelaar, J., Verkes, R. J., & Fernández, G. (2010). Neural basis of emotion recognition deficits in first-episode major depression. *Psychological Medicine*, 41(7), 1397–1405. doi: 10.1017/s0033291710002084
- Woods, A. J. (2015). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*, 27(2), 1031–104. doi: 10.1016/j.clinph.2015.11.012

Zhao, K., Yan, W. J., Chen, Y. H., Zuo, X. N., & Fu, X. (2013). Amygdala volume predicts inter-individual differences in fearful face recognition. *PLoS ONE*, 8(8), 74–96. doi:10.1371/journal.pone.007496

Zheng, K. Z., Wang, H. N., Liu, J., Xi, Y. B., Li, L., Zhang, X., . . . Li, B.-J. (2018). Incapacity to control emotion in major depression may arise from disrupted white matter integrity and OFC-amygdala inhibition. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 24(11), 1053–1062. doi: 10.1111/cns.12800

## Apêndice A: Estimulação Magnética Transcraniana

A EMT é uma técnica não invasiva que, por meio da emissão de pulso eletromagnético, é capaz de potencializar a emissão de neurotransmissores, por interferir na atividade elétrica celular. Gera-se, com isso, efeitos terapêuticos (Huerta & Vorpe, 2009). Os primeiros registros relacionados ao uso de técnicas para ativação de estruturas neurais são datadas do ano de 43 d.C., quando o médico Scribonious Largus utilizou correntes elétricas ou peixes elétricos (*torpedinadae*) para realizar analgesias (Barker, Jalinous, & Freeston, 1985).

No século XVIII, o uso da eletricidade resultou em grandes contribuições em diversos campos de estudo, como, por exemplo, nos pressupostos difundidos por Galvani (na área da bioeletricidade) e nas pesquisas conduzidas por Bartholow e Aldani. Contudo, as limitações tecnológicas da época impediram parte dos avanços científicos (Fregni, Boggio, & Brunoni, 2002).

Nas primeiras três décadas do século XX, surge a eletroconvulsoterapia (ECT), técnica invasiva de neuromodulação que teve seu uso indiscriminado. Isto, associado à falta de um protocolo clínico e ao advento da psicofarmacologia, fez com que as investigações tivessem um declínio, coibindo também o avanço de pesquisas para as técnicas de neuromodulação (Fregni et al., 2002).

Os primeiros achados das alterações de estruturas neurais com o uso do magnetismo ocorreram antes mesmo da ECT, no final do século XIX, desenvolvidos por Michael Faraday. No entanto, a elaboração de equipamento para o uso terapêutico se dá somente em 1985, quando um grupo de pesquisadores, liderados por Barker, estabelecem o uso da EMT como ferramenta de intervenção no córtex cerebral (Geddes, 1991).

Essa técnica, inicialmente, era utilizada para fins diagnósticos, quando se adotava apenas a aplicação de um pulso. Isso se deu em decorrência da disposição tecnológica da época,

pois o equipamento desenvolvido era capaz de emitir apenas um pulso por vez, sendo gerado um campo magnético monofásico com duração curta (Corthout, Barker, & Cowey, 2001).

Com os avanços tecnológicos, foi possível adotar o modelo da indução de pulsos repetidos, que permitia a emissão de uma maior quantidade de pulso em um mesmo segundo, com duração satisfatória. Logo, esse modelo passou a ser empregado de forma terapêutica, sendo denominado de EMTr, o que demandou a elaboração de protocolos com objetivo de produzir melhores efeitos terapêuticos e também de reduzir possíveis efeitos colaterais (Machii, Cohen, Ramos-Estebanez, & Pascual-Leone, 2006). A EMTr foi aprovada inicialmente em países como Canadá e Israel para uso terapêutico em diversos quadros patológicos, já mostrando excelentes resultados. Em 2008, a EMTr foi aprovada nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* para tratamento do TDM (Rossi et al., 2009).

Inicialmente, a estimulação era realizada em regiões do cérebro sem que se soubesse exatamente os benefícios desta em cada área. Com o passar dos anos e com os maiores investimentos, passou-se a obter uma maior precisão na localização das regiões a serem estimuladas, o que foi possível graças à associação de técnicas neurofisiológicas e outros exames, como, por exemplo, o uso do ECG—eletroencefalograma (Rossi et al., 2009). Dessa forma, passou-se a registrar resultados mais significativos, visto que foram identificadas regiões específicas relacionadas a quadros patológicos. Assim, essas regiões puderam ser estimuladas com maior precisão (i.e., analgesia, no córtex motor primário, e depressão, no CPFDL), alcançando maior eficácia no tratamento (Lefaucheur et al., 2015).

Uma alternativa que usualmente é utilizada para encontrar a região a ser estimulada é a utilização do sistema denominado 10-20 do ECG. Neste, pontos estratégicos (obtidos originalmente com o uso do ECG) são utilizados para realizar um mapeamento das regiões: *Nasion* (base do nariz), *Inion* (processo occipital) e *Trágus* (meato acústico). Estes têm, como objetivo, traçar linhas nos planos sagital e coronal, dando, assim, a possibilidade da marcação

com intervalos de 10 a 20% em toda superfície da caixa craniana (Rosa & Rosa, 2013), conforme demonstrado na Figura 4.

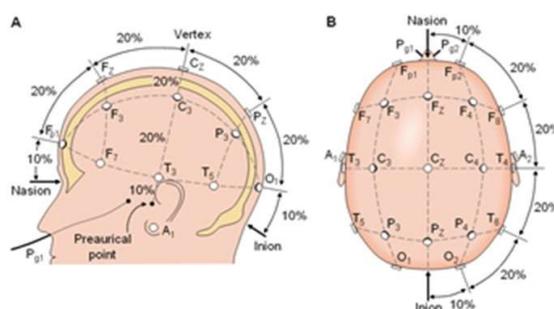


Figura 4. Mapeamento da superfície nos cortes sagital (A) e coronal (B; Recuperado de <https://goo.gl/94thD4>).

Ao longo do tempo, diversos modelos de aparelhos foram criados com finalidade de promover a estimulação. Porém, atualmente, o equipamento autorizado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o Neuro-MS<sup>®</sup> (Figura 5), que é composto por duas unidades. A primeira (ponto 1 na Figura 5) possui uma estrutura capaz de armazenar, alternar cargas e modelar em forma de pulso; a segunda (ponto 2 na Figura 5) é formada por um cabo condutor e uma bobina, sendo esta geralmente em formato de oito ou formato circular (Rosa & Rosa, 2013).

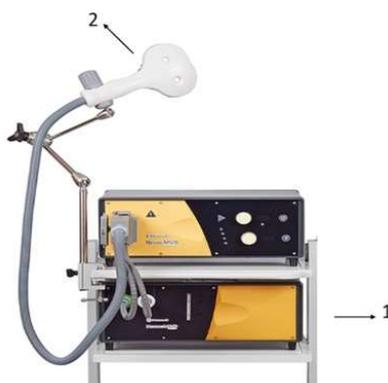


Figura 5. Aparelho de EMTr—Neuro-MS<sup>®</sup>.

A bobina é posta sobre o couro cabeludo do indivíduo, com o objetivo de produzir uma corrente elétrica, possibilitando uma ativação ou inibição do circuito neural (Cohen et al.,

1990). O formato da bobina e a angulação podem influenciar os efeitos gerados pela estimulação, sendo que a de formato oito tem sido apontada como sendo a que tem a capacidade de gerar um maior campo magnético (Ahdab, Ayache, Brugières, Goujon, & Lefaucheur, 2010).

Embora possam ocorrer alguns efeitos colaterais, quando relatados, estes são atenuados, como é o exemplo da cefaleia e do desconforto no local de aplicação. Porém, é importante estar atento para efeitos que, embora de rara ocorrência, são mais severos, como a crise convulsiva (Magistris, Rösler, Truffert, & Myers, 1998). Também não há registro que o uso da EMT possa trazer danos para as funções cognitivas (Wajdik et al., 2014).

Como medida de segurança, são estabelecidos protocolos de tratamento que, além de evitar danos fisiológicos, possibilitam uma maior eficácia no tratamento. Na atualidade, existem diversos parâmetros empregados com finalidades terapêuticas, os princípios de intensidade, a frequência dos pulsos, a duração da sessão, os números da série (quantidade de pulsos por intervalo de tempo), a quantidade de sessões e o número total de pulso por sessão. Estes sofrem adaptações conforme o objetivo principal a ser atingido, porém o parâmetro da intensidade costuma seguir um protocolo (Dayan, Censor, Buch, Sandrini, & Cohen, 2013).

O protocolo da adoção da intensidade da estimulação é calculado através do percentil do limiar motor, que utiliza, como protocolo de segurança, uma margem de 80 a 120% desse valor. Este, por sua vez, é obtido com a aplicação de uma carga mínima de pulso único na região do córtex motor primário, o que é visualizado pela contração do abductor do polegar do lado oposto ao da estimulação (Rosa & Rosa, 2013).

De acordo com a resolução nº 1.986 de 2012, que dispõe sobre a regulamentação do uso da EMT no Brasil, a estimulação é caracterizada (quando empregado com função terapêutica) como um ato privativo do médico e estabelecendo critérios de acordo com a indicação clínica. Porém, observa-se a necessidade da continuidade das aplicações como forma

de manutenção e a permanência do uso dos antidepressivos, como forma de potencializar o tratamento convencional (Senova, Cotovio, Pascual-Leone, & Maia, 2019).

Na atualidade, outras modalidades têm sido estudadas como forma de estimulação, como *Theta-burst estimulação* (TBS), que é capaz de produzir maior quantidade de pulso em menor intervalo de tempo. Enquanto o protocolo da EMTr tem sessões que duram, em geral, aproximadamente 30 minutos, a TBS pode ser realizada com aplicação de até um minuto, mantendo os mesmos efeitos colaterais (Blumberger, et al., 2018; Chung, Hoy, & Fitzgerald, 2015). Os resultados da TBS têm sido satisfatórios, ampliando as possibilidades de indicações, como em comportamento compulsivos no uso abusivo de substância e o jogo patológico (Rachid, 2017).

Outra possibilidade que tem sido estudada é a associação de duas técnicas de neuromodulação (e.g., EMTr com a ECT). Também podem ser feitas, concomitantemente, intervenções cognitivas durante e após as estimulações, como forma de potencializar o efeito, visto que essas redes neurais podem ser acessadas de maneiras diferentes (Sathappan, Luber, & Lisanby, 2018).

Com os resultados obtidos no uso da neuroestimulação, visto que ela promove interferência em outras funções cognitivas (e.g., como na percepção e na tomada de decisão), essa técnica tem permitido a ampliação das pesquisas para aplicabilidade em outras áreas do conhecimento, como as interações sociais (Marini, Banaji, & Pascual-Leone, 2018).

## Apêndice B: Método das Escadas (*Staircase*)

Os avanços obtidos nas investigações dos mecanismos perceptuais são decorrentes das contribuições oriundas dos estudos de pesquisadores do século XIX, como, por exemplo, Fechner (1860/1966). Por meio de pressupostos advindos de outras áreas, como a física, foi possível compreender os processos mentais, a partir do surgimento dos métodos psicofísicos (Ehrenstein & Ehrenstein, 1999).

O método das escadas (*staircase*) surgiu originalmente a partir do *método dos limites* (Kantowitz, Roediger, & Elmes, 2006) e constitui-se como uma forma alternativa utilizada para calcular o limiar absoluto, apresentando uma maior eficácia por não necessitar de uma grande quantidade de estímulos. Neste método, o limiar absoluto é calculado por meio da média entre os valores em que houve mudança de resposta (Davis, 2003; Kantowitz et al., 2006).

No método dos limites, os estímulos eram apresentados em séries ascendentes e descendentes, sendo mensurado o limiar de percepção por meio da média dos pontos de mudança entre não detecção e detecção do estímulo (Schiffman, 2005). Contudo, nesse método, há a possibilidade de que a resposta ocorra em função da adaptação no modo de apresentação ou de antecipação dos estímulos, em vez de ocorrer em função da percepção real (Ehrenstein & Ehrenstein, 1999). Uma das formas encontradas para lidar com essa dificuldade foi a partir da apresentação dos estímulos de forma aleatória, o que foi denominado de *método dos estímulos constantes*. Neste, a intensidade dos estímulos varia de forma aleatória entre tentativas e, a cada tentativa, o participante deve julgar se é possível detectar ou não o estímulo (Schiffman, 2005).

Para garantir a eficácia do método das escadas, quatro condições são estabelecidas para a apresentação dos estímulos. A primeira refere-se à intensidade com a qual será iniciada a apresentação dos estímulos, que deve estar próxima ao limiar. A segunda condição relaciona-se com a necessidade de que a mudança de intensidade entre um estímulo e o subsequente

ocorra de maneira adequada, de forma que não ocorra série muito longa devido à mudança de intensidade muito pequena ou, ainda, uma mudança grande de intensidade, impossibilitando a mensuração real do limiar. A terceira condição é a determinação de quando a série deve parar, tendo, como pré-requisito, atingir o nível platô. Por fim, a quarta condição é a determinação da quantidade de reversões que serão necessárias para a mensuração do limiar (Cornsweet, 1962).

Uma das limitações observadas no uso do método das escadas foi a possibilidade da manipulação dos resultados em função da forma de apresentação, pois o participante pode facilmente compreender como os estímulos são ordenados. Uma das formas para solucionar essa limitação é a utilização de maneira alternadas de duas escadas (*double staircase*; Cornsweet, 1962), sendo pré-determinados dois pontos de partida (na direção ascendente e descendente). Conforme a resposta é dada pelo participante, o grau de intensidade vai aumentando ou diminuindo, a fim de encontrar o limiar absoluto, conforme mostra a Figura 6 (Levitt, 1971).

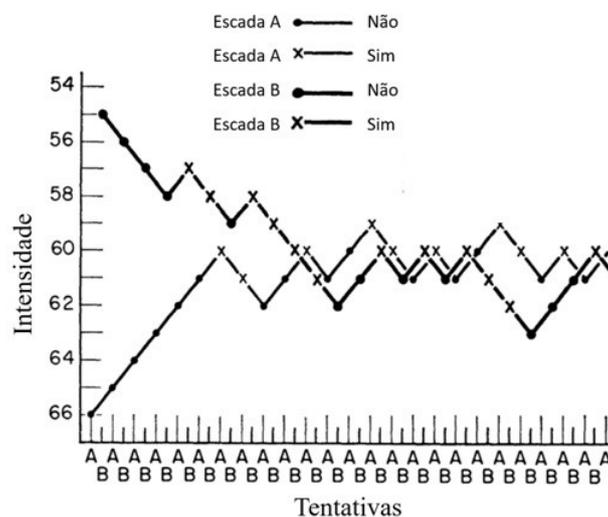


Figura 6. Representação do método das escadas duplas. O eixo horizontal representa a resposta emitidas e o eixo vertical a intensidade do estímulo apresentado. Adaptação de Cornsweet (1962).



## Apêndice D: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Responsáveis)



Universidade de Brasília  
 Instituto de Psicologia  
 Departamento de Processos Psicológicos Básicos  
 Pós-Graduação em Ciências do Comportamento

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Responsáveis)

Convidamos o(a) senhor(a) para participar do projeto de pesquisa **“O efeito da Estimulação Magnética Transcraniana no reconhecimento de expressão emocional facial por paciente em quadro de Transtorno Depressivo Maior”**, sob a responsabilidade do pesquisador Rosiberton Pereira da Cruz.

O objetivo desta pesquisa é verificar os efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) no reconhecimento das EFE por pessoas com TDM. O procedimento de estimulação é simples e indolor. Inicialmente, a primeira etapa é a de reconhecimento de EFE. O(a) senhor(a) irá usar o computador para identificar, através de fotografias, qual tipo de expressão está sendo demonstrada. A identificação será através de toque na tela do computador. Essa etapa trata-se de um treino para preparação da atividade e dura 15 minutos. Em seguida, a mesma atividade será feita por apenas 6 minutos. Após esse momento, o pesquisador irá verificar os seus sinais vitais, ou seja, os valores da sua pressão arterial e a frequência de batimentos cardíacos.

A etapa de estimulação inicia-se após esse monitoramento dos sinais vitais, com a identificação da região do seu cérebro que deve ser estimulada. Para isso, você usará uma touca e nela serão marcados alguns pontos com caneta. Inicia-se, então, a estimulação, quando o aparelho será posicionado próximo a região identificada anteriormente. Vale destacar que o aparelho emite um som, por isso será usado um protetor auditivo para evitar desconforto. Ressalta-se que o procedimento é indolor, durando 30 minutos. Após a estimulação, os seus sinais vitais serão novamente monitorados pelo pesquisador e a tarefa de reconhecimento das expressões ocorrerá novamente, por 6 minutos, encerrando-se, assim, a sessão.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que o seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-la(o).

A sessão acontecerá nas instalações do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) onde o(a) senhor(a) é atendido(a) durante aproximadamente uma hora e quinze minutos, uma única vez. A realização dos procedimentos tem riscos mínimos, mas, em uma pequena parcela dos

participantes, pode resultar em alguns efeitos incômodos, como produção de suor, coração acelerado, dor de cabeça, fadiga e alteração no humor, mas, quando ocorrem, são efeitos passageiros.

Se o(a) senhor(a) aceitar participar, estará contribuindo para o maior conhecimento sobre os efeitos da EMTrno reconhecimento de EFE. Isso é importante porque o reconhecimento de EFE está relacionado à melhoria no humor.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Universidade de Brasília e podem ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Rosiberton Pereira da Cruz, telefone (61) 9 8243-4352, orientado pela Professora Doutora Wânia Cristina de Souza, telefone (61) 9 8139-7008, na Universidade de Brasília, disponível inclusive para ligação a cobrar. Ou envie um *e-mail* para [betocais2@gmail.com](mailto:betocais2@gmail.com).

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Ciências Humanas e Sociais (CEP/CHS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1592 ou do *e-mail* [cep\\_ih@unb.br](mailto:cep_ih@unb.br), no horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira.

Caso concorde com a participação, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o(a) Senhor(a).

---

Nome / assinatura

---

Pesquisador Responsável  
Nome e assinatura

Brasília, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

## Apêndice E: Autorização para Uso do Banco de Imagens Karolinska Directed Emotional Faces

KDEF & AKDEF
KDEF ▾ Versions Download ▾ Contact

# Using and publishing KDEF and AKDEF

These are the terms for using and publishing stimuli from the KDEF stimulus set (The Karolinska Directed Emotional Faces; Lundqvist, Flykt, & Ohman, 1998) or AKDEF stimulus set (The Averaged KDEF; Lundqvist & Litton, 1998) in scientific research and scientific publications.

*If your email to me concerns written consent for publication of KDEF or AKDEF stimuli, please share this email with your publisher.*

### 1. USING KDEF or AKDEF STIMULI FOR RESEARCH

A. The KDEF and AKDEF stimuli may be used for non-commercial scientific research purposes only.  
 B. Beyond this limit, researchers are free to use the stimuli in any way they like.  
 C. The KDEF and AKDEF stimuli may NOT be redistributed without written consent from the copyright holder (Karolinska Institutet, Psychology section)  
 D. If you use the KDEF or AKDEF stimuli in your research, please add the below reference to your manuscript's reference list:  
 For KDEF  
 E. Lundqvist, D., Flykt, A., & Öhman, A. (1998). The Karolinska Directed Emotional Faces - KDEF, CD ROM from Department of Clinical Neuroscience, Psychology section, Karolinska Institutet, ISBN 91-630-7164-9.  
 For AKDEF:  
 F. Lundqvist, D., & Litton, J. E. (1998). The Averaged Karolinska Directed Emotional Faces - AKDEF, CD ROM from Department of Clinical Neuroscience, Psychology section, Karolinska Institutet, ISBN 91-630-7164-9.  
 G. If you are interested in what is already published using KDEF, please see [here](#).

### 2. PUBLISHING KDEF or AKDEF STIMULI

To the author:  
 A. If a KDEF or AKDEF stimulus is included in a figure in your manuscript, please include information about the KDEF or AKDEF image id in the figure text (F01HAS or similar).  
 B. If possible, the manuscript should also include a list of the KDEF or AKDEF ids of all the stimuli used in the experiment, under Methods>Stimuli or similar.

To the publisher:  
 C. Researchers may always include sample images from KDEF or AKDEF in his/her manuscript when said manuscript is a doctoral thesis OR is a manuscript submitted to a scientific journal. A publisher may regard this mail as a written consent for such publication, or contact me (contact info below) directly if needed.  
 D. For the KDEF stimuli, such a journal is typically PLOS ONE, EMOTION, NEUROPSYCHOLOGIA, COGNITION & EMOTION, SOCIAL COGNITIVE & AFFECTIVE NEUROSCIENCE, BIOLOGICAL PSYCHOLOGY, NEUROIMAGE, FRONTIERS IN PSYCHOLOGY, JOURNAL OF NEUROSCIENCE or PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY. Or similar.  
 E. For already published articles using and referencing to KDEF, see [here](#).  
 F. For other type of publications, please contact me - contact info below.  
 F. Apart from the above publication purposes, the KDEF and AKDEF stimuli may NOT be redistributed or shared without written consent from the copyright holder (Karolinska Institutet, Psychology section; contact info below).

For any additional questions: [contact me here](#).

Figura 7. Autorização para o uso do banco de imagens Karolinska Directed Emotional Faces.