

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Maria Isabel Brazil Protasio

Efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana
na redução da fissura e consumo de cocaína

Rio de Janeiro

2017

Maria Isabel Brazil Protasio

Efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana
na redução da fissura e consumo de cocaína

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental (PROPSAM), do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Título de Mestre em Saúde Mental.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Santos Cruz

Co-Orientador: Prof. Dr. João Paulo Lyra da Silva

Rio de Janeiro

2017

CIP - Catalogação na Publicação

P976e Protasio , Maria Isabel Brazil
Efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana na
redução da fissura e do consumo por cocaína / Maria
Isabel Brazil Protasio . -- Rio de Janeiro, 2017.
105 f.

Orientador: Marcelo Santos Cruz.
Coorientador: João Paulo Lyra da Silva.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Programa
de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental, 2017.

1. Estimulação Magnética Transcraniana . 2.
Transtornos relacionados ao uso de cocaína. 3.
Transtornos relacionados ao uso de substância. I.
Santos Cruz, Marcelo, orient. II. Lyra da Silva,
João Paulo, coorient. III. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NA
REDUÇÃO DA FISSURA E CONSUMO DE COCAÍNA**

MARIA ISABEL BRAZIL PROTASIO

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E SAÚDE MENTAL (PROPSAM), DO INSTITUTO DE PSIQUIATRIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM SAÚDE MENTAL.

Examinada por:



Prof. Marcelo Santos Cruz



Prof. Sergio Eduardo de Carvalho Machado



Prof. Sergio Nicastri

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

MARÇO DE 2017

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Alvaro e Eliah, pelo interesse que sempre demonstraram e pela inspiração de vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcelo Cruz pelas palavras de incentivo e por me orientar nesta jornada.

Ao Prof. Dr. João Paulo Lyra da Silva pela co-orientação, disponibilidade e ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Sergio Machado pelo interesse e ajuda na publicação do artigo.

Aos meus irmãos e cunhados pela fraternidade, a Clay Protasio e Maira Protasio pela revisão, Gilda Kosminsky e Rafael Protasio pelos detalhes finais e principalmente a Dinah Frotté pela generosidade, parceria e disponibilidade de se envolver no trabalho, com suas revisões e diagramação das tabelas.

A Frinea Brandão pelo carinho e trabalho terapêutico fundamental para a realização deste sonho.

As amigas Patricia Gouveia e Marcia Abreu pela ajuda e amizade, e a Denise Guaraná pela amizade e contribuição terapêutica.

A Priscila Moura pela amizade e tradução.

A todos os colegas do PROJAD pelo incentivo e contribuições durante este período. A Vanessa Karam que contribuiu com sua experiência no desenvolvimento do método; a Ana Carolina Mathias, Silvana Muniz, que contribuíram com as entrevistas no estudo; a Luciana Magalhães e Carol Costa e Taís Vernalia pela disponibilidade e pronta ajuda; a Daniel Roque e Leonardo Swarc, pelo envolvimento no problema e indicação dos pacientes; a Melina Cruz e Marcelo Carrielo, que se propuseram a participar do estudo; a Dra. Rosane Campitelli, e as psicólogas Patrícia Gurjão e Ana Claudia Damasceno, pela cooperação com os pacientes; aos psiquiatras Arnaldo Cascardo e Alexandre Omina pela contribuição com sessões de EMT.

A Simone Marins e Andrea Borges do PROPSAM pela ajuda na reta final.

A todos os meus amigos próximos que torceram por mim.

RESUMO

PROTASIO, Maria Isabel Brazil. Efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana na redução da fissura e consumo de cocaína. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental – PROPSAM – do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Título de Mestre em Saúde Mental.

O uso da folha coca se reporta a documentos de pelo menos 3000 anos AC. Hoje, a cocaína é uma das drogas ilícitas mais usadas pela população mundial; considerada o segundo maior problema gerador de consequências prejudiciais à saúde, ao bem-estar e desempenho social. Diante deste problema, cientistas se debruçam nas investigações de possíveis formas de tratamento da dependência por cocaína. A Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) é uma forma de intervenção modulatória. Acredita-se que seus efeitos provocam mudanças comportamentais a partir de restabelecimento de conexões prejudicadas pelo uso de substâncias psicoativas. O principal objetivo deste trabalho foi descrever o resultado de estudos que investigaram os efeitos da EMTr na redução da fissura e consumo de cocaína em sujeitos que fazem uso prejudicial. Para isto, foi realizada uma revisão das pesquisas publicadas entre 2007 e 2016 encontradas nas bases Pubmed/Medline; Scopus; Web of Science e Google Acadêmico. O presente trabalho usou como método a revisão integrativa, o que possibilitou a análise de três diferentes técnicas (EMTr com bobina em 8; EMTr profunda com bobina H-1 e EMTr Theta burst contínua), com foco na redução de escores de fissura e consumo, categorizando seus resultados nos temas: i) variação da área cortical da intervenção; ii) definição do hemisfério; iii) número de pulsos; iv) técnicas de EMTr; v) efeitos adversos e segurança; vi) outros desfechos. Os sete estudos apresentaram diferenças quanto ao desenho, técnica, parâmetros e área alvo de aplicação, encontrando resultados satisfatórios quanto à redução da fissura e/ou do consumo de cocaína. O presente trabalho não se propôs a uma análise comparativa de seus resultados estatísticos e mensuração da magnitude de seus efeitos. No entanto, alguns dos estudos encontrados poderão no futuro ser incluídos em revisões sistemáticas e metanálises. Outros desfechos observados pelos autores contribuíram principalmente com informações quanto à segurança da EMTr nesta população e resultados à ativação

cortical, por ressonância magnética por fMRI/BOLD. Esta dissertação inclui o artigo de revisão *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Treat Substance Disorders*, da autora desta dissertação, entre outros. Trata-se de uma revisão de estudos publicados entre 2007 e 2013, que usaram a EMTr em compulsões por tabaco, álcool, cocaína, comida e jogo.

Palavras-chaves: Estimulação Magnética Transcraniana (EMT). Transtornos relacionados ao uso de cocaína. Transtornos relacionados ao uso de substâncias.

ABSTRACT

PROTASIO, Maria Isabel Brazil. Efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana na redução da fissura e consumo de cocaína. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental – PROPSAM – do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Título de Mestre em Saúde Mental.

The use of the coca leaf is reported in documents from at least 3000 BC. Today, cocaine is one of the most widely used illicit drugs worldwide. Of all drugs, it is the second greatest producer of harmful consequences to health, well-being and social performance. Given this problem, scientists have dedicated themselves to investigating possible treatments for cocaine addiction. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, or rTMS, is a form of modulatory intervention. Its effects are believed to bring about behavioral changes by re-establishing connections damaged by psychoactive drug use. The main aim of this dissertation is to describe the result of studies investigating the effects of rTMS in reducing cocaine cravings and use. In order to achieve this goal, an integrative review of research published from 2007-2016 contained in databases Pubmed/Medline, Scopus, Web of Science and Google Scholar was carried out. The literature review enabled an analysis of three different techniques – rTMS with a figure-eight coil; deep rTMS with an H-1 coil; and continuous Theta burst cTBS – for reducing craving and usage scores. Results were categorized as per the following topics: i) variation in the cortical area of the intervention; ii) hemisphere definition; iii) number of pulses; iv) rTMS techniques; v) safety and side effects; and vi) other outcomes. The seven studies showed differences in their design, technique, parameters and target area application, and found the results regarding reducing cocaine consumption and/or craving to be satisfactory. The present study did not propose a comparative analysis of its statistical results and measurement of the magnitude of its effects. However, some of the studies may be included in systematic reviews and meta-analyses in the future. Other outcomes observed by the authors contributed mainly with information regarding the safety of rTMS in this population group, and results in cortical activation when using fMRI/BOLD. The review article Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Treat Substance Disorders published by the author of this dissertation

is also included. The article is a review of studies published from 2007- 2013 using rTMS in cases of compulsive tobacco, alcohol, or cocaine use, as well as in cases of compulsive eating and gambling.

Keywords: Transcranial Magnetic Stimulation (TMS). Cocaine related disorders. Substance related disorders.

LISTA DE FIGURA

Figura 1 – Forma esquemática dos descritores utilizados nas buscas	33
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Descritores encontrados na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e seus correspondentes MeSH e sinônimos	31
Quadro 2 – Documentos encontrados nas bases de dados Pubmed, Scopus e Web of Science	34
Quadro 3 – Quantificação dos artigos encontrados nas bases de dados Pubmed, Scopus e Web of Science, de acordo com os critérios de exclusão	35
Quadro 4 – Segunda seleção de documentos	36
Quadro 5 – Estudos com usuários de cocaína	40
Quadro 6 – Pulsos	53
Quadro 7 – Apêndice B – Estudos EMTr e Álcool	92
Quadro 8 – Apêndice B – EMTr e Álcool – Estudos de caso	97
Quadro 9 – Apêndice B – Estudos EMTr e Tabaco	98
Quadro 10 – Apêndice B – Estudo EMTr e Metanfetamina	103
Quadro 11 – Apêndice B – Estudo EMTr e Heroína	104

LISTA DE SIGLAS

AVT	Área Tegmentar Ventral
BN	Bulimia Nervosa
BOLD	<i>Blood-oxygen-level-dependent</i>
COF	Córtex órbito frontal
CPF	Córtex pré-frontal
CPFDL	Córtex pré-frontal dorso lateral
CPFM	Córtex pré-frontal medial
DA	Dopamina
DAD2	Receptor D2 de dopamina
DeCs	Descritores em Ciências da Saúde
EET	Estimulação Elétrica Transcraniana
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva
EMTrp	Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva profunda
fMRI	<i>functional Magnetic Resonance Imaging</i>
GABA	Ácido Gama – Aminobutírico
LENAD	Levantamento Nacional de Álcool e Drogas no Brasil
LM	Limiar motor
MDMA	Metanfetamina
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NA	Núcleo Accumbes
PME	Potencial Motor Evocado
rCBF	<i>Regional cerebral blood flow</i>
RM	Ressonância Magnética
SN	Substância Negra
SPAs	Substâncias Psicoativas
TBS	<i>Theta Burst Stimulation</i>
TBSc	<i>Theta Burst Stimulation</i> contínua
TBSi	<i>Theta Burst Stimulation</i> – intermitente
TBSim	<i>Theta Burst Stimulation</i> – intermediária
TUC	Transtorno por uso de cocaína
UNODC	<i>United Nation Office on Drugs and Crime</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	USO PREJUDICIAL DE COCAÍNA, HISTÓRICO, EPIDEMIOLOGIA	15
1.2	ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS	17
1.3	ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA (EMT)	21
1.3.1	Aspectos físicos	21
1.3.2	Tipos de EMTr	23
1.3.2.1	EMTr superficial – bobina figura em 8	23
1.3.2.2	EMTr profunda – bobina H-1	24
1.3.2.3	EMTr Theta Burst	25
1.3.3	Interferências da EMTr na neurobiologia	26
1.3.4	EMTr no uso abusivo de substâncias	27
2	DESENVOLVIMENTO	29
2.1	ANTECEDENTES À PESQUISA: ARTIGO REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION TO TREAT SUBSTANCE USE DESORDERS	29
2.2	REVISÃO INTEGRATIVA	29
2.2.1	Justificativa	29
2.2.2	Objetivo	30
2.2.3	Método: a Pesquisa de Revisão Integrativa	30
2.2.3.1	Procedimentos	31
2.2.3.2	Panorama dos Estudos	33
2.3	RESULTADOS	44
2.3.1	Estudos da EMTr no Uso Prejudicial de Cocaína: Temas Enfocados	44
2.3.1.1	Variação da área cortical de estimulação: pré-frontal dorso-lateral e medial	44
2.3.1.2	Definição do hemisfério: lado direito e lado esquerdo	46
2.3.1.3	Número de pulsos	52
2.3.1.4	Técnicas de aplicação da EMTr	57
2.3.1.5	Efeitos adversos e segurança	57
2.3.1.6	Outros desfechos	58
2.4	DISCUSSÃO	60

3	CONCLUSÃO	70
	REFERÊNCIAS	72
	APÊNDICE A	83
	APÊNDICE B	92

1 INTRODUÇÃO

Diante da necessidade de se encontrar novas formas de tratamentos que possam ter ação efetiva na redução dos danos causados por uso contínuo e abundante de cocaína e crack, pesquisadores da área de saúde mental nas últimas décadas têm investigado novas abordagens para o tratamento dos sintomas inerentes ao consumo prejudicial dessas substâncias. A Estimulação Magnética Transcraniana, uma técnica de intervenção cortical que teve seu surgimento em 1985, vem sendo investigada desde então no tratamento de transtornos psíquicos (Barker e col. 1985; Pascual-Leone e col., 1996; George e col. 2001; Machado 2013). Em 2003, esta técnica teve as primeiras publicações voltadas à dependência por uso de tabaco (Eichhammer e col., 2003; Johann e col., 2003) e, desde esta data até momento atual, um número crescente de estudos vem se desenvolvendo, abrangendo outros tipos de comportamento de uso compulsivo. Em 2007, foi publicado o primeiro estudo com usuários de cocaína (Camprodon e col., 2007).

1.1 USO PREJUDICIAL DE COCAÍNA, HISTÓRICO, EPIDEMIOLOGIA

A cocaína é um alcalóide extraído da folha de *Erythroxylon coca*, também conhecida como coca boliviana, cultivada principalmente em alguns países da América do Sul: Bolívia, Colômbia, Peru e região fronteira com o Brasil (Ferreira e Martini, 2001). A folha de coca mascada produz um aumento de energia, redução do cansaço e da fome.

Os primeiros documentos citam achados de folhas de coca queimadas em uma caverna pré-histórica, marcando o seu uso há pelo menos 3000 anos AC (McLaughlin, 1973). Inicialmente era considerada um privilégio dos líderes religiosos e políticos incas, tornando-se mais conhecida no final do século XII. Esta tradição percorreu gerações com registros do tempo da escravidão indianista pelos espanhóis, quando os índios consumiam para suportar o trabalho exaustivo (Hurtado Gumucio, 2000). É usada até hoje por habitantes das regiões andinas, que se beneficiam dos seus efeitos nas caminhadas de longa distância. Na Bolívia, os Ayumaras e Quéchuas são os povos com maior tradição em mascar a folha de coca.

Em 1855, as folhas de coca foram levadas pela 1ª vez para a Europa pelo químico alemão Friedrich Gaedcke e, em 1859, o alcalóide foi isolado por Alfred Nieman, um australiano discípulo de Gaedcke. Este experimento não pôde ser

repetido porque na época ainda não havia uma forma de estocagem e transporte estável e as folhas perdiam sua potência (Karch, 1999). A forma pura (cloridato de cocaína) possibilitou o transporte e pesquisas para uso medicinal, inicialmente como anestésico local, usado primeiramente pelo oftalmologista Carl Kolle e, posteriormente, como possível antidepressivo; além de seu uso recreativo (Karch, 1999; Mc Laughlin, 1973; Cruz, 1996; Ferreira e Martini, 2001). Freud é citado como um defensor inicial do seu uso, prescrevendo para melhora de sintomas psicológicos e físicos; revendo posteriormente esta posição, ao perceber os danos causados pela dependência (Cruz, 1996; Ferreira e Martini, 2001).

Antes da descoberta dos efeitos de longo prazo, como a intoxicação e a dependência, a cocaína foi livremente vendida, incluída em fórmulas de medicamentos e bebidas como a Coca-cola e o vinho Mariani (Ferreira e Martini, 2001). A partir de 1912, com o tratado de Haia, surgem leis restritivas ao consumo de droga. Em 1914 nos EUA, com o *Harrison Act*, o consumo de cocaína passa a ser proibido neste país. No Brasil, o Decreto-lei Federal nº 4.292 de 1921, determina restrições de consumo, resultando na menor disponibilidade de cocaína e maior conhecimento dos efeitos nocivos, reduzindo também o consumo nesta época. Este é retomado com grande força nos anos 70 (Ferreira e Martini, 2001; Bahls, 2002).

Hoje a cocaína é uma das drogas mais usadas pela população mundial. No continente americano ocupa o 3º lugar, ficando abaixo do álcool e da maconha (UNODC, 2015). Considerada o segundo maior problema gerador de consequências prejudiciais à saúde, ao bem-estar e desempenho social (UNODC, 2011), é a droga mais problemática relacionada ao tráfico e a violência (De Mello, 2011). No primeiro ano de uso, a dependência por cocaína acontece mais rapidamente do que o álcool e a *cannabis*. Em relação a esta afirmativa, é importante observar que o uso dessas substâncias (cocaína, álcool e maconha) adicionando o tabaco, não são completamente independentes, ao contrário, são frequentemente associadas. Estudo com dados de 1991-1994 sobre o primeiro uso da cocaína com jovens entre 12 e 25 anos nos EUA estimou que, aqueles que já haviam feito uso de maconha e álcool ou maconha e tabaco, tiveram 7,6 vezes mais chances de experimentar cocaína, comparado a 1,9 vezes aqueles que usaram apenas álcool ou tabaco e 4,6 vezes os que usaram maconha e não usaram álcool ou tabaco (Wagner & Antony, 2002).

Entre os usuários de substâncias psicoativas, 10% se tornam dependentes (Koob e col. 2016, Bechara e col., 2005), os dados em relação à cocaína estão entre 10% e 15% (Simon; Kreek, 2016). A forma fumada da cocaína, o crack, aumenta em duas vezes a possibilidade de dependência em comparação com a coca inalada. De acordo com o Projeto Diretrizes de dependência, 62,8% dos usuários de crack (cocaína fumada) apresentam “critérios para a dependência ao longo da carreira de uso” (Andrada e col., 2011), sendo o crack responsável por 30% a 40% das admissões nas salas de emergência relacionadas a drogas ilícitas e 5% das admissões totais (Andrada e col., 2011).

No último Levantamento Nacional de Álcool e Drogas no Brasil (LENAD) de 2012, 2,3% dos adolescentes e 3,8% dos adultos, informaram que usaram cocaína aspirada pelo menos uma vez na vida. Em relação ao crack, 0,8% dos adolescentes e 1,3% dos adultos relataram ao menos um uso na vida. Neste mesmo relatório, os dados de consumo no último ano na população adulta foram de 1,7% e 1,6% entre os adolescentes. Quanto ao consumo de crack, no último ano foram de 0,7% na população adulta e de 0,8% a 1% na faixa de 14-17 anos, não incluindo a população de rua (Laranjeira; Madruga; Pinsky; Caetano; Mitsuhiro, 2012).

No caso da população global, o consumo de cocaína aparentemente está em decréscimo, como mostram os relatórios da *United Nation Office on Drugs and Crime* - UNODC - 2012 e 2015. No entanto, o número de apreensões no Brasil e na Argentina aumentou consideravelmente, com uma grande diferença entre os anos de 2012 (27 toneladas) e 2013 (40 toneladas), somente no Brasil (Laranjeira; Madruga; Pinsky; Caetano; Mitsuhiro, 2012; UNODC 2012; UNODC, 2015; Abdalla e col., 2014). Embora a política de reduzir a oferta tenha surtido efeito em países da América do Norte e Europa Ocidental e Central, países como Brasil, talvez por estarem na rota de produção e distribuição, permanece com este mercado aquecido e uma estimativa de permanência de uso aumentado, o que torna a cocaína a droga ilícita mais preocupante em termos de saúde pública na América Latina e Caribe (UNODC, 2015). No Brasil, estima-se uma prevalência de 1,75% de consumo entre os adultos (UNODC, 2015).

1.2 ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS

Os efeitos da cocaína sentidos pelos usuários são relatados como um estado de euforia, bem-estar e de poder. Pessoas que se sentem isoladas socialmente e

inábeis em se relacionar ou com fobia social relatam experimentar um bem-estar com o uso da droga, se tornando comunicativas em situações que originalmente teriam grande dificuldade em lidar. Porém, os que fazem uso crônico ou com grande frequência podem sofrer prejuízos na sua vida laboral, social, familiar/afetiva, além dos danos à saúde.

Pesquisadores relacionam frequentemente o consumo de cocaína a um aumento da liberação de dopamina (DA) na via mesolímbica cortical. Diferente da dopamina liberada por recompensas naturais - quando saciamos a fome a sede e o desejo sexual – a dopamina liberada pelo uso da substância não é recaptada adequadamente, ficando no espaço extracelular (Nestler, 2001; Koob e Volkow, 2016).

O núcleo accumbens (NA), parte ventral do núcleo estriado, é conhecido como uma das estruturas centrais de recompensa com considerável quantidade de receptores de DA. Pesquisadores postulam que o acionamento da área tegmental ventral, em resposta às necessidades de recompensa, resulta em grande liberação de DA no NA, (Nestler, 2001; Volkow e col., 2004, 2007). Por estar anatomicamente intrincado a outras estruturas límbicas como a amígdala e hipocampo, autores consideram que os estímulos repetitivos de liberação de DA, quando associados a respostas emocionais de recompensa, produzem fortalecimento sináptico e memória de longo prazo (Kandel, 2009; Koob, Volkow e Mac Lellan 2016).

Essa memória que acontece a nível celular resulta numa disfunção da produção e liberação de DA, e a perda da resposta saudável aos estímulos indutores de DA (Nestler, 2001; Koob, Volkow e Mac Lellan 2016). Pesquisadores acreditam que isto reflete numa ineficácia na resposta de recompensa. Mesmo com a ingestão da substância, a resposta do sistema de recompensa fica prejudicada, levando à tolerância e à necessidade de um consumo maior com objetivo de alcançar o efeito desejado (Koob e col., 2008; Koob, Volkow e Mac Lellan 2016). Outro fator de desequilíbrio é a maior sensibilidade a estímulos-gatilhos desencadeadores da fissura, comumente relacionada à recaída em indivíduos que desejam interromper o uso (Nestler, 2001; Volkow e col., 2003). Este evento é associado ao aumento do metabolismo de DA em áreas pré-frontais (Dom e col., 2005; Koob, Volkow e Mac Lellan, 2016).

Cientistas se referem também à habênula como uma estrutura importante na dependência por SPAs. Este núcleo teria uma função inibitória dopaminérgica e

glutamatérgica, entre outros neurotransmissores aumentados pela ingestão de SPAs, através de liberação de GABA na área tegmental ventral (AVT) e substância negra (SN) (Alba-Ferrara e col., 2014; Matsumoto e col., 2007). Essa atividade habenular seria compensatória à excessiva atividade dopaminérgica pelo consumo de substâncias liberadoras de dopamina. No entanto, com a retirada da droga esta atividade permaneceria, não mais compensatória, sendo relacionada ao desapontamento e continuidade do consumo (Bawdin e col., 2011). Pesquisadores da Estimulação Cerebral Profunda – DBS são particularmente interessados na melhora da atividade elétrica dessa estrutura como forma de minimizar o consumo de cocaína (Alba-Ferrara e col., 2014; Luigjes e col., 2012). A DBS é um procedimento neuromodulatório feito a partir da implantação de eletrodos em áreas do cérebro por intervenção cirúrgica. Foi estudada, em cérebro de ratos que consumiam cocaína, com objetivo de modular a atividade habenular e observar os seus efeitos na ingestão da substância (Luigjes e col., 2012).

Outro neurotransmissor importante no circuito da dependência por cocaína é o glutamato. Presume-se que conexões glutamatérgicas aferentes da amígdala direcionadas ao córtex pré-frontal são responsáveis por mudanças neuroplásticas ligadas a eventos emocionais aprendidos, e a comportamentos associados a estímulos ambientais (Carobrez e col., 2003). Repetidos ciclos de administração e retirada da droga podem gerar alterações na plasticidade morfológica, com inibição das projeções glutamatérgicas do córtex pré-frontal para o núcleo accumbens. Respostas de comportamento defensivo de medo e grande ansiedade, comuns nos usuários crônicos de cocaína, são relacionadas com esta disfunção (Carobrez e col., 2003). Estudo com animais demonstraram que o restabelecimento dessas projeções evitou comportamento de ingestão de cocaína por ratos que usavam compulsivamente (Volkow e col., 2005).

Volkow, Koob e Mac Lellan em artigo recente fazem um resumo das suas pesquisas, explicando o ciclo da dependência por substâncias do ponto de vista neurobiológico e dividem em três estágios este processo. O primeiro estágio “liberação e intoxicação” ocorre na contínua ingestão da droga, levando a redução da liberação de DA no núcleo accumbens e na via dopaminérgica. Com as mudanças na plasticidade das estruturas de recompensa e conexões, as funções organizadoras mantenedoras de qualidade emocional e cognitiva também ficam prejudicadas. O usuário crônico, sem o efeito da droga, pode experimentar mal-estar, disforia,

aumento do estresse e da ansiedade. Este estágio, chamado “retirada e afetos negativos”, é parte de uma cadeia de reações com manifestações opostas a de recompensa, a qual Koob denominou de sistema “anti-recompensa” (Koob e col., 2008; Volkow, Koob e Mc Lellan, 2016).

O modelo do sistema de “anti-recompensa” ilustra o desequilíbrio do sistema de recompensa e é fundamentado na teoria de “processo-oponente” proposta por Solomon e Corbit (1974), baseado em estudos de condicionamento com animais, onde autores postulam a existência de uma dinâmica afetiva que se auto-regula. Independentemente da qualidade do afeto (prazer ou aversão), a intensidade de uma emoção é sempre modulada pelo sistema nervoso central a partir de um estímulo oposto, restabelecendo um estado basal.

Na resposta de “anti-recompensa”, ocorre maior liberação de corticotropina e a dinorfina – inibidora de DA (Nestler, 2001). Estes neurotransmissores respondem às situações de estresse e, em sujeitos saudáveis, têm a função de manter a homeostasia (Koob e col., 2008; Nestler, 2001). Isto reflete na mudança da função da substância. O uso que antes era para sentir prazer e euforia passa a servir como alívio dos efeitos disfóricos e da grande ansiedade que o sujeito vivencia na abstinência (Koob, 2008; Koob, Volkow e Mc Lellan, 2016). Este quadro também se caracteriza pela perda do “poder motivacional” saudável nas relações sociais e atividades da vida diárias, ocorrendo uma negligência aos reforços naturais como fome, sede e sexo, pela concorrência de estímulos exógenos (Volkow, 2003; Koob, 2008). A motivação passa a ser orientada pelo desejo/necessidade de usar a substância (Koob e col., 2008; Volkow, Koob; e Mc Lellan, 2016).

Outras funções também ficam prejudicadas, como a capacidade de “autor-regulação, tomada de decisão, flexibilidade em selecionar e iniciar uma ação, saliência em atribuir valores relativos e monitoramento de erro”, às quais estão relacionadas a mudanças neuroplásticas nas vias dopaminérgicas e glutamatérgicas, principalmente no córtex órbito frontal COF e o giro do cíngulo. Estas mudanças interferem na habilidade do sistema executivo em modular os sistemas de recompensa e emoção, podendo favorecer o ciclo do uso pela “preocupação e antecipação” (3º. estágio) de usar a droga. Segundo os autores, é nesta configuração que ocorre o início gradual do comportamento compulsivo na dependência e está associada a uma “inabilidade de reduzir voluntariamente o

comportamento de usar a droga, apesar das conseqüências catastróficas” (Koob e col., 2008; Koob; Volkow e Mc Lellan, 2016).

O córtex órbito frontal (COF), anatomicamente junto ao córtex ventro-medial (Nestler, 2001), também é considerado uma importante estrutura na tomada de decisão e no processo de dependência por SPAs. Hiperativação e hipoativação no COF foram encontradas em fase de consumo e abstinência de cocaína, respectivamente, relacionados à redução de receptores DAD2 no núcleo accumbens (Volkow e col., 2003). Em relação a isto, Volkow em 2007 postula que indivíduos que possuem maior quantidade de receptores DAD2 são menos propensos à dependência. A grande quantidade desses receptores no núcleo accumbens seria um fator protetor, mesmo em indivíduos com história familiar de transtorno por uso de SPAs, e favoreceria o metabolismo nas regiões do COF e giro do cíngulo, assim como melhora na “saliência em atribuir valores e no controle inibitório” (Volkow e col., 2007).

Bechara sublinha o papel do córtex pré-frontal ventro-medial em interpretar sinais conflitantes na tomada de decisão, e a ineficiência desta função quando sistemas emocionais de recompensa, de memória e da cognição estão prejudicados. Defende que antes das mudanças neuronais definitivas pelo uso crônico de SPAs, um sistema de tomada de decisão enfraquecido pode ser determinante no desfecho da dependência e que, provavelmente, é nesta condição que se diferenciam aqueles que usam e não se tornam dependentes dos que fazem uso prejudicial (Bechara e col., 2005).

1.3 ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA (EMT)

1.3.1 Aspectos físicos

A EMT é um dispositivo capaz de transformar um campo magnético em corrente elétrica, seguindo o princípio de Faraday de indução da força eletromotriz, onde a variação do fluxo de um campo magnético em um determinado tempo é capaz de provocar diferença de potencial e induzir uma corrente alternada em um circuito próximo. (Pura Física em YouTube; Martins, 2004; Pascual-Leone, 1999). Em 1985, Barker usou este princípio pela primeira vez para observar respostas motoras a partir de um estímulo cortical capaz produzir um potencial evocado periférico (Baker, 1985).

A EMT é equipamento com uma unidade geradora de descargas elétricas de alta tensão, onde se acopla uma bobina na qual a corrente é condensada produzindo um campo magnético. Este campo é transmitido em descargas fortes e curtas no plano perpendicular à bobina (Machado e col., 2011). Sua transmissão é desimpedida, e quando aplicada em áreas corticais é capaz de produzir despolarização neuronal local e em regiões adjacentes de forma indireta - por potenciais de ação secundários, ou de forma direta - dependendo da técnica aplicada ou do tipo de intervenção desejada (Hallet, 2000; Machado e col., 2011).

Os efeitos mais fáceis de observar com a EMT são os potenciais evocados. Por exemplo, quando aplicada na área motora cortical referente a uma área específica, de acordo com o homúnculo de Penfield, seu impulso é capaz de gerar uma contração periférica na musculatura correspondente. O potencial motor evocado (PME) acontece quando o estímulo na área motora primária excita o núcleo central do nervo e uma resposta motora – contração, extensão ou relaxamento - pode ser observada (Hallet, 2000; Machado e col., 2011). O PME, portanto, é uma provocação de uma ação muscular e que indica a intensidade individual mínima que o campo eletromagnético necessita para despolarizar um neurônio motor. O parâmetro de intensidade usado na aplicação da EMTr é sempre uma proporção da intensidade que atinge o limiar de excitabilidade motora (LM).

Antes de iniciar uma intervenção com EMTr, é realizado um potencial evocado motor para encontrar o LM individual, de forma que a intensidade aplicada em determinado tratamento não seja insuficiente para produzir um efeito e nem excessiva, gerando efeitos adversos (Machado e col., 2011; Hallet, 2000). Para encontrar o limiar motor, aplica-se a EMT em pulsos únicos na área motora primária, preferencialmente nas áreas correspondentes ao músculo abductor curto do polegar ou tibial anterior. O potencial de fosfeto é observado quando um pulso único é direcionado para a área visual no córtex occipital, provocando transitório escotoma (Hallet, 2000, Zangen e col., 2004); mas é pouco usado, porque não pode ser observado pelo técnico, como a contração muscular.

As aplicações da EMT podem ser feitas com: pulso único, por exemplo, para encontrar o limiar motor ou provocar lesões virtuais; em pulsos pareados com dois pulsos (um sublimiar e um supralimiar), que permite investigar intervalos de inibição cortical e facilitação cortical de inter-neurônios (Pascual-Leone e col., 1999; Hallet, 2000; Machado, 2011; 2015); e com pulsos repetitivos, usadas terapeuticamente em

alta ou baixa frequência. A EMT repetitiva (EMTr) será a forma abordada na presente revisão. É aplicada por grupos de pulsos – *trains*– que se repetem numa determinada frequência durante um determinado tempo. Em frequência alta, os *trains* são intercalados por intervalos de repouso e, em baixa frequência, não há intervalo entre *trains*. Os parâmetros variam de acordo com os protocolos específicos voltados para diferentes objetivos terapêuticos.

A EMTr pode produzir efeitos inibitórios quando aplicada em frequência baixa até 1Hz, e efeitos excitatórios nas frequências acima de 5Hz. Por exemplo, a possibilidade de inibir transitoriamente determinadas áreas associando-as a uma tarefa, permite o reconhecimento de funções específicas das áreas inibidas. Em estudos que associam EMT com exames de diagnóstico por imagem, observam-se mudanças corticais produzidas na inibição e na estimulação com EMT (Hallet, 2000; Pascual-Leone e col., 1995, 1999; Boggio e col., 2006; Hanlon e col., 2015).

Os estudos apresentados nesta revisão usaram três diferentes técnicas de aplicação da EMTr: quatro usaram a EMTr focal com bobina em 8 (Camprodon e col., 2007; Politi e col., 2008; Ribeiro, 2012; Terraneo e col., 2016); dois usaram a bobina H-1 com estimulação profunda (Bolloni e col., 2016; Rapinesi col., 2016); e um usou a EMTr *Theta Burst* com bobina em 8 (Hanlon e col., 2015). A seguir, um resumo destas técnicas será apresentado.

1.3.2 Tipos de EMTr

1.3.2.1 EMTr superficial – bobina figura em 8

A bobina figura 8, também conhecida por bobina dupla, é uma evolução da bobina simples que produz o campo eletromagnético em torno da bobina. Sua forma é de um 8 deitado e seu eixo central divide duas asas laterais. O campo eletromagnético tem sua maior potência neste eixo central, chamado de “ponto quente” – o lugar onde o magnetismo provindo das asas tem maior poder, produzindo uma transmissão focal (Martins e col., 2004). A bobina redonda produz uma transmissão mais difusa e de poder relativo. Ambas podem atingir uma profundidade de transmissão de 2 cm, despolarizando possivelmente neurônios da camada mais superficial próxima à calota craniana (Machado e col., 2012). Embora até o momento não se tenha conhecimento da extensão precisa de transmissão,

possivelmente os neurônios córtico-espinhais sejam ativados indiretamente por transmissão sináptica (Hallet, 2000; Machado 2011, 2015).

Dentro das técnicas de aplicação da EMTr, o uso da bobina em 8 é o mais comum, sendo estudado em tratamentos da dor neuropática e outros transtornos neuromotores; distonias e síndrome de Tourette; sequelas de acidente vascular cerebral como afasias, negligência hemiespacial e espasticidade; doenças degenerativas como esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla; transtornos neurológicos e neurodegenerativos como epilepsia, transtornos de consciência, Alzheimer e Parkinson; tinnitus; transtornos psíquicos como depressão, ansiedade, alucinação auditiva e sintomas negativos da esquizofrenia, conversão e transtornos de adicção e compulsão (Lefaucheur e col., 2014).

Entre os estudos que trataram os transtornos de uso substâncias psicoativas e outros comportamentos de consumo compulsivos com esta modalidade de EMTr, inserem-se os referentes ao uso de álcool, tabaco, cocaína, metanfetamina, heroína, transtornos de compulsão alimentar e jogo patológico (Van den Eyden 2013; De Souza e col., 2013; Jansen e col., 2013; Lefaucheur e col., 2014; Belamoli 2014; Protasio e col., 2015; Honet-Blachet 2014, 2015; Halon 2015; Maiti, 2016; Wing e col., 2013; Gorelick e col., 2014; Grall-Bronnec e col., 2014; Salling e Martinez , 2016; Loeswahn e col., 2016).

1.3.2.2 EMTr profunda – bobina H-1

O primeiro estudo que aplicou a Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva profunda (EMTrp) em humanos foi realizado em 2005 pelo grupo de Zangen e colaboradores. É uma intervenção com a bobina H que atinge áreas mais profundas do cérebro com uma menor taxa de declínio do campo elétrico (Zangen e col., 2005). A bobina H é constituída de uma rede retangular de fios paralelos perpassados por uma corrente elétrica, produzindo uma somação desses campos com a mesma direção. A EMTrp é menos focal do que a bobina em 8, abrangendo os dois hemisférios. Seus efeitos são bilaterais, porém, como na bobina em 8, a somação do campo magnético tem maior potência em um “ponto quente” da bobina, determinando um lado preferencial (Zangen e col., 2005).

Pesquisadores comprovaram a diferença na profundidade atingida pelas duas bobinas (figura em 8 e H-1), ao induzir o PME, do músculo abdutor curto do polegar, colocando-as em diferentes alturas acima da cabeça na direção do ponto

desejado. O potencial motor evocado pôde ser atingido a 1% da potência máxima do dispositivo H-1. Isto significa que, comparado à estimulação superficial (bobina em 8), efeitos semelhantes podem ser obtidos com uma menor intensidade (Zangen e col., 2005). Sua profundidade pode ser efetiva até 5,5 cm e, pela lentidão no declínio na magnitude do campo, acredita-se que atinja regiões mais profundas do cérebro como também a região cortical próxima à bobina (Zangen e col., 2005).

1.3.2.3 EMTr Theta burst

Outra modalidade de EMTr é a transmissão por *Theta burst*, que acopla mais um dispositivo à EMTr já descrita, permitindo que uma diferente frequência seja emitida a cada pulso de EMTr. De acordo com a nomenclatura do eletroencefalograma, as ondas *theta* possuem um ritmo entre 4-7 Hz (Kirmizi-Alsan e col., 2006). Pesquisadores observaram que uma rajada de 200Hz num ritmo theta (5Hz) poderia provocar potencial de longo tempo no córtex de ratos (Hölscher e col. 1997).

Protocolos EMTr *Theta Burst Stimulation* (TBS) em humanos associam as frequências *theta* (5 Hz) à frequência gama (50Hz) denominada frequência *theta-gama* (Chu e col., 2014), e emitem esta frequência de forma intermitente ou contínua (Huang e col., 2005; Chu e col., 2014). Pesquisadores da técnica associaram a TBS a exames de neuroimagem postulando que a forma intermitente - TBSi é excitatória por provocar potencial do tipo de longo prazo (LTP-*Like*), enquanto a forma contínua – TBSc teria efeito inibitório do tipo depressão de longo tempo (LTD-*Like*). Essa transmissão se dá através de uma bobina que é colocada no escalpo, sendo mais comum o uso da bobina em 8 (Hanlon e col., 2015; Dieler e col., 2014; Chu e col., 2014).

O padrão de estimulação EMTr TBS implica em três rajadas de pulsos (*burst* de pulsos) de 50Hz a cada 200ms. A EMTr TBS aplica-se a dois tipos de protocolo. Para a forma intermitente da TMS – TBSi, os *burst* de pulsos ocorrem por 2s a cada 10s, ou seja, 2s de pulsos com 8s de intervalo, os grupos de pulsos se repetem em um tempo total de 190s. Na forma contínua, TBSc, os *burst* de pulsos são transmitidos sem interrupção por 20s ou 40s, respectivamente 300 pulsos ou 600 pulsos (Huang e col., 2004, 2011; Chu e col., 2014). Estes protocolos foram considerados seguros em humanos quando usados em intensidade mais baixa a 80% LM (Chu e col., 2014).

A EMTr TBS reduz sensivelmente o tempo de sessão. Uma sessão que leva em torno de 20 minutos com EMTr superficial, com a TBS intermitente dura cerca de 6 minutos. Isto possivelmente seria vantajoso na realização de pesquisas, por não prolongar casuais efeitos indesejáveis e, deste modo, promovendo maior adesão ao estudo. Na condição terapêutica permite que um maior número de pessoas seja atendido num espaço de tempo menor, o que talvez propicie este tipo de intervenção na rede pública de saúde.

Uma modalidade intermediária de TBS-TBSim, com aplicação de um grupo de 5s de TBS repetida a cada 15s num total de 110s (600 pulsos), produziu uma facilitação inicial e logo uma depressão da amplitude do PME. Possivelmente por não mostrar efeitos extremos, a TBSim não recebe a atenção de estudos como as modalidades TBSi e TBSc (Huang e col., 2004, 2011).

1.3.3 Interferências da EMTr na neurobiologia

A produção de potenciais evocados motores ou sensoriais com a EMTr, deu início a investigações dos efeitos da EMTr nas funções cerebrais. Outros eventos foram observados posteriormente como o aumento e redução da atividade elétrica em áreas corticais com efeitos modulatórios resultantes. A propriedade de alterar a força sináptica de transmissão neuronal, é o fator principal de ação terapêutica da EMTr (George e col., 1999; Machado, 2012; Hanlon e col., 2015; Brasil Neto 2004; Camprodon e col., 2007; Pascual-Leone e col. 1999). Neste processo estão envolvidos neurotransmissores como a dopamina (DA), o glutamato e o ácido γ -aminobutírico (GABA) (Kandel, 2009; Nestler, 2001).

Aumento de secreção e liberação de DA (Kerk, e col. 2002; Erhart e col., 2004) e GABA (Chung e col., 2015), foram observados a partir de estímulos corticais produzidos pela EMTr no córtex de ratos. Em humanos a EMTr no pré-frontal medial provocou a liberação de DA no núcleo caudado (Strafella e col., 2001), e produziu aumento da concentração de Gaba no córtex motor primário (Chung e col., 2015; Staag e col., 2009).

Os efeitos da EMTr na indução de genes também são investigados por estudiosos de doenças neurodegenerativas (Árias-Carrión, 2008).

A atenuação de resposta ao estresse no sistema HPA foi relacionada aos efeitos da EMTr pela diminuição da liberação de vasopressina neste sistema (Post&Keck, 2001).

Alterações no metabolismo cortical e da neurotransmissão têm sido relacionadas a alguns dos transtornos psiquiátricos, tais como a depressão maior, esquizofrenia e transtorno por uso de substâncias (Post & Keck, 2001; Volkow e col., 2016; George e col., 1995; Hoffman e col., 2003). Os estudos de EMTr voltados para estas psicopatologias vão na direção de obter o restabelecimento de funções corticais pela qualidade modulatória desta ferramenta.

1.3.4 EMTr no uso abusivo de substâncias

A aplicação da EMTr em indivíduos com transtornos por uso de SPAs e outros comportamentos compulsivos tem sido alvo de interesse de alguns pesquisadores desta técnica. As investigações em pesquisas desta natureza se dão principalmente pela crença que os benefícios modulatórios da EMTr restabelecem circuitos neuronais e conexões corticais prejudicadas, que acabam por refletir em mudanças comportamentais (Pascual-Leone, 1999; George e col., 1995).

As diferentes modalidades de consumo compulsivo têm, na sua neurobiologia e forma de comportamento, características comuns (Volkow, Koob & McLellan, 2016), o que permite um agrupamento de algumas destas categorias em algumas revisões (Barr e col., 2008, 2011; Feil e col., 2010; Mishra e col., 2012; Luiges e col., 2013; De Souza e col., 2013; Jansen e col., 2013; Belamoli e col., 2014; Gorelick e col., 2014; Grall Bronnec e col., 2014; Lefaucheur e col., 2014; Hone-Blanchet e col., 2014, 2015; Protasio e col., 2015; Hanlon e col., 2015; Maiti e col., 2016; Soyka e col., 2016; Salling e Martinez, 2016).

As primeiras publicações nesta linha foram direcionadas aos tabagistas (Eichhammer e col., 2003; Johann e col., 2003), seguidos, ainda na mesma década, por estudos voltados para melhora de episódios de compulsão alimentar em indivíduos com bulimia nervosa (Uher e col., 2005; Walpoth e col., 2008); para usuários crônicos de cocaína (Camprodon e col., 2007; Politi e col., 2008); e consumo compulsivo de álcool (Mishra e col., 2009) e tabaco (Amiaz e col., 2009).

A partir de 2010 até a presente data, foram acrescentados dez estudos aos grupos que avaliaram a EMTr nos transtornos alimentares (Barth e col., 2011; Bartholdi e col., 2015; Dunlop e col., 2015; Cassandra, 2014; Matavelli e col., 2015; Van den Eyden e col., 2010, 2011, 2012, 2013; Sutoh e col., 2015); quatorze aos que avaliaram alcoolismo (Mishra e col., 2010, 2015; De Ridder e col., 2010; Höppner e col., 2011; Herrermans e col., 2012, 2013, 2014, 2015; Rapinesi e col., 2013, 2014,

2015; Cecanti e col., 2015; Girardi e col., 2015; Del Felice e col., 2016); nove o tabagismo (Rose e col., 2011; Wing e col., 2012; Li e col., 2013; Scheffer e col., 2013; Dieler e col., 2014; Dinur Klein e col.; Prikl e col., 2014; Prifl e col., 2014; Trojak e col., 2015); cinco a cocaína (Ribeiro, 2012; Hanlon e col., 2015; Terraneo e col., 2016; Bolloni e col., 2016; Rapinesi e col., 2016); dois a metanfetamina (Rostami e col., 2012; Li e col., 2013); e um a heroína (Shen e col., 2016) e dois o Jogo patológico (Rosenberg e col., 2013; Zack e col., 2016). Alguns destes estudos encontraram resultados positivos na melhora dos sintomas.

Tabagistas tiveram níveis de fissura reduzidos (Johann e col., 2003; Li e col., 2013; Dieler e col., 2014; Pripfl e col., 2014; Trojak e col., 2015) ou estabilizados (Wing e col., 2012) em comparação a grupos controle. O consumo de cigarros também diminuiu nesta população (Eichhammer e col., 2013; Amiaz e col., 2009; Li e col., 2013; Dieler e col., 2014; Dinur-Klein e col., 2014; Prikl e col., 2014; Trojak e col., 2015). Um estudo observou modulação da fissura de acordo com estímulos gatilhos de fumar e neutros com EMTr em alta frequência no giro frontal superior (Rose e col., 2011).

Indivíduos com transtornos de uso de álcool também se beneficiaram com os efeitos terapêuticos da EMTr. A redução nos escores de fissura foi observada em algumas pesquisas (Mishra e col., 2011, 2015; De Ridder e col., 2011; Rapinesi e col., 2013, 2014, 2015; Girardi e col., 2015); em outras foi demonstrada a redução do consumo (De Ridder e col., 2011). Alguns não encontraram diferenças entre o grupo controle (Herrermans e col. 2012, 2013; Höppner e col. 2011) ou não observaram mudanças nesses defeitos (Herrermans e col., 2015, 2016; Del Felice e col., 2011), e alguns autores observaram efeitos mais prolongados (Rapinesi e col., 2013, 2014, 2015; Cecanti e col., 2015; Girardi e col., 2015).

Diferentes áreas corticais e frequências podem produzir efeitos opostos. Por exemplo, usuários de metanfetamina tiveram aumento da fissura após EMTr em baixa frequência no CPFDL (Li e col., 2013), enquanto usuários de heroína tiveram os níveis de fissura reduzidos por cinco dias com a aplicação em alta frequência na mesma área (Shen e col., 2016). Mais detalhes sobre os estudos acima apresentados estão contidos nos quadros das substâncias no Apêndice B. Os estudos com consumo de cocaína serão detalhados nas categorias desta revisão.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 ANTECEDENTES À PESQUIDA: ARTIGO “REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION TO TREAT SUBSTANCE USE DESORDERS”

Antecedendo ao estudo apresentado nesta dissertação, realizamos uma revisão da literatura sobre o uso da EMTr em transtornos compulsivos. Esta revisão foi publicada no Artigo *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Treat Substance Disorders* no periódico *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, incluído no Apêndice A.

2.2 REVISÃO INTEGRATIVA

2.2.1 Justificativa

Diante da relevância e complexidade do problema do uso abusivo de cocaína em termos individuais, sociais, da saúde pública e no plano científico, investigações que englobem novos tratamentos se mostram necessárias. Revisões de literatura pretendem informar achados de estudos realizados, ressaltando os pontos comuns ou diferenciados que levaram a soluções ou insucessos em um determinado tratamento, atualizando os dados e referenciando autores, na busca de contribuir para a continuidade da pesquisa em questão.

A Estimulação Magnética Transcraniana é uma técnica de tratamento relativamente recente e sua investigação se inicia no fim da década de 90. Seu uso terapêutico vem ganhando terreno, principalmente nas patologias neuromotoras, neurológicas e nas psicopatologias (Lefaucheur e col., 2014). Desde 2003, estudos nos casos de uso compulsivo de substâncias têm sido realizados no sentido de explorar potencialmente esta ferramenta para fins de redução do consumo. Os estudos com usuários com dependência de cocaína começaram a ser publicados em 2007 e se resumiam a apenas duas publicações até 2014 (Camprodon e col., 2007; Politi e col., 2014). Nos anos de 2015 e 2016, quatro novas pesquisas foram publicadas, trazendo novas perspectivas nos desenhos e formas de aplicação da técnica nesta população.

Neste sentido, o presente trabalho traz três principais contribuições para futuras pesquisas voltadas para este gênero de investigação científica. Inicialmente atualiza resultados de recentes estudos que usaram a EMTr em usuário de cocaína.

Em segundo lugar, ao abordar três diferentes técnicas de aplicação EMTr dispondo-as em categorias conjuntamente, fornece algumas possíveis comparações entre as técnicas e seus resultados. Por fim, pode propiciar um pequeno panorama num plano específico - dependência de cocaína e três técnicas de EMTr - que pode ser útil em comparações futuras mais abrangentes como nas pesquisas com as demais compulsões com o uso da EMTr.

2.2.2 Objetivo

Identificar e descrever o estado atual das pesquisas que investigaram a possível redução da fissura e do consumo de cocaína/crack através do uso diferenciado da técnica de Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva – EMTr.

2.2.3 Método: a Pesquisa de Revisão Integrativa

Este trabalho utilizou a revisão integrativa como método de investigação.

A revisão integrativa tem como propósito tratar determinado tema a partir da reunião de documentos identificados na literatura que, ao serem recolhidos resumidos e analisados, possibilitem uma compreensão abrangente a respeito de um problema. Além disso, esta modalidade de revisão da literatura permite “revisar teorias, definir conceitos, revisar evidências e analisar metodologias” (Whitmore e Knafl, 2005; Bulbliz e col., 2012; De Lima Ferreira, 2016; Botelho e col., 2011).

A revisão integrativa consente a inclusão de estudos que usaram diferentes metodologias, sejam eles experimentais ou pesquisas não experimentais (De Lima Ferreira, 2016; Botelho e col., 2011; Bulbliz e col., 2012). Este método abrange a análise dos dados e a avaliação crítica, incorporando o conhecimento apreendido a uma prática clínica assistencial, além de contribuir para a prática baseada em evidências (Bulbliz e col., 2012; De Lima Ferreira, 2016; Botelho e col., 2011).

A revisão integrativa segue as seguintes etapas: definição da questão norteadora (o problema investigado), objetivo da pesquisa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão identificação dos estudos selecionados (busca); categorização dos estudos; análise e interpretação dos resultados; e apresentação da síntese (Bulbliz e col., 2012; De Lima Ferreira, 2016; Botelho e col., 2011). Tem como principais vantagens “reconhecer autores que mais investigam o tema; dissociar dados empíricos e as idéias; descrever o saber especializado atualizado; promover o impacto sobre a prática clínica” (SeABD/UFS).

2.2.3.1 Procedimentos

A fim de obter um panorama abrangente dos estudos de EMTr com transtornos de consumo compulsivo, em agosto de 2016 foi realizada uma busca ampliada das pesquisas que investigaram a Estimulação Magnética Transcraniana – EMTr no consumo compulsivo de substâncias e outros transtornos por compulsão. Após primeira exclusão de documentos irrelevantes ao tema da pesquisa, uma nova seleção foi feita reduzindo a amostra aos estudos com as substâncias psicoativas – SPAs. Com objetivo de limitar ainda mais o campo de pesquisa e observar os efeitos da EMTr numa população específica, um novo recorte foi realizado no intuito de destacar os estudos com cocaína e EMTr. Os passos de levantamento e seleções de estudos serão detalhados a seguir.

Inicialmente, foi consultada a Biblioteca Virtual de Saúde – BVS para encontrar descritores DeCs em português. A partir dos descritores encontrados, foi feita a busca pelo termo MeSH e sinônimos no site do Pubmed em inglês, e os resultados são apresentados no quadro 1.

Quadro 1 – Descritores encontrados na BVS e seus correspondentes termos MeSH e sinônimos.

Descritores	Mesh	Sinônimos
Estimulação Magnética Transcraniana	Transcranial Magnetic Stimulation	Transcranial Magnetic Stimulations
Ensaio Clínico	Clinical Trial	Intervention Study
Resultado do Tratamento	Treatment Outcome	Patient-Relevant Outcome; Patient Relevant Outcome; Patient-Relevant Outcomes.
Transtornos Relacionados ao Uso de Substâncias	Substance-Related Disorders	Drug Dependence; Drug Addiction; Drug Habituation; Substance Use Disorders; Substance Use Disorder; Substance Abuse; Substance Abuses; Substance Dependence; Substance Addiction; Drug Abuse; Drug Use Disorders; Drug Use Disorder.
Usuários de Drogas	Drug Users	Drug User; Drug Abusers; Drug Abuser; Drug Addicts.
Transtornos Relacionados ao Uso de Cocaína	Cocaine - Related Disorders	Cocaine Related Disorders; Cocaine-Related Disorder; Cocaine Abuse; Cocaine Dependence; Cocaine Addiction.

Descritores	Mesh	Sinônimos
Transtorno por Uso de Tabaco	Tobacco Use Disorder	Tobacco Use Disorders; Tobacco-Use Disorder; Nicotine Use Disorder; Nicotine Use Disorders; Tobacco Dependence; Tobacco Dependences; Nicotine Dependence.
Alcoolismo	Alcoholism	Alcohol Dependence; Chronic Alcoholic Intoxication; Alcohol Addiction; Alcohol Abuse.
Transtornos Relacionados ao Uso de Álcool	Alcohol-Related Disorders	Alcohol Related Disorders; Alcohol-Related Disorder.
Jogo de Azar	Gambling	Gamblings; Pathological Gamblings; Pathological Gambling.
Transtorno da Compulsão Alimentar	Binge-Eating Disorder	Binge Eating Disorder; Binge-Eating Disorders.
<i>Cannabis</i>	Marijuana Abuse	Cannabis Abuse; Hashish Abuse; Cannabis-Related Disorder; Cannabis Dependence Marijuana Dependence.
Heroína	Heroin Dependence	Heroin Addiction; Heroin Abuse.
Morfina	Morphine Dependence	Morphine Addiction; Morphine Abuse.

Os descritores, MeSH e sinônimos de interesse da pesquisa foram selecionados, sendo o parâmetro para escolha a presença relevante de documentos relacionados com o primeiro objetivo da busca, ou seja, encontrar estudos que utilizaram a Estimulação Magnética Transcraniana em humanos com dependência por substâncias psicoativas e outros comportamentos compulsivos.

Dentre os descritores encontrados foram selecionados: Transtornos relacionados ao uso de substância; Usuários de drogas; Transtornos relacionados ao uso de cocaína; Transtornos por uso de tabaco; Transtornos relacionados ao uso de álcool; Jogos de azar; Transtornos da compulsão alimentar; *Cannabis*; Heroína; Morfina. Cabe ressaltar que não foram encontrados DeCS relevantes para compra compulsiva, MDMA, metanfetamina ou benzodiazepínico.

As buscas foram realizadas colocando os MeSH e lista de sinônimos, conjuntamente, no primeiro campo de busca avançada, entre aspas e separados pela a palavra *OR*. Em segundo campo foi associado (com o operador booleano

AND) MeSH e o sinônimo do descritor Estimulação Magnética Transcraniana. Diante de resultados abrangentes com pouca relevância em relação ao objetivo, outra busca foi realizada acrescentando um terceiro campo com a palavra *treatment* (figura 1).

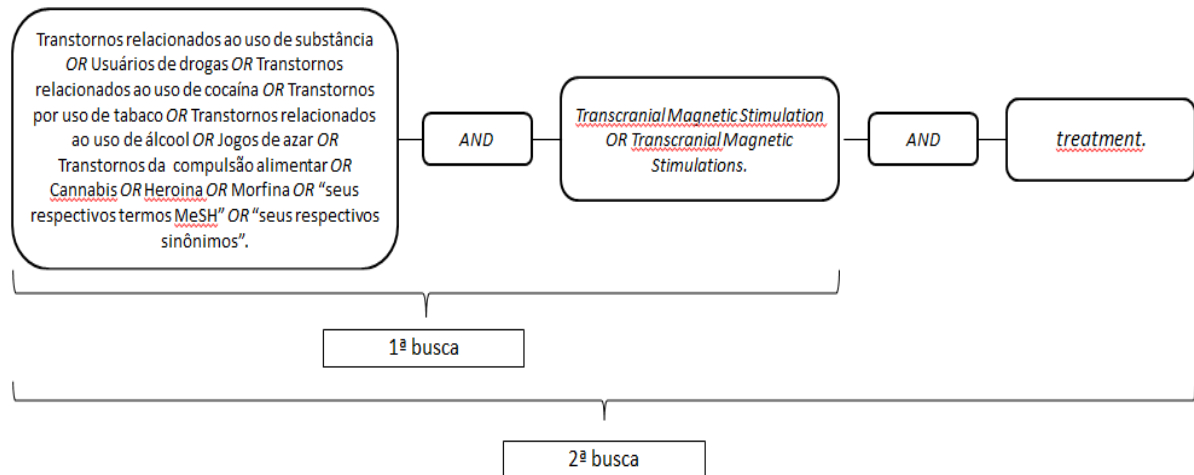


Figura 1 – Forma esquemática dos descritores utilizados nas buscas.

2.2.3.2 Panorama dos estudos

As bases de busca foram *Pubmed/Medline*, *Scopus*, *Web of Science* e *Google Acadêmico*. Inicialmente, a busca foi realizada apenas com as três primeiras bases. No entanto, como alguns artigos já contidos em revisões anteriores não foram encontrados, foi feita uma complementação pelo *Google Acadêmico* pelos descritores e nomes dos autores desses estudos. Na busca nas bases *Pubmed/Medline*, *Scopus* e *Web of Science* foram encontrados o total de 459 documentos.

Na página seguinte, os termos MeSH e sinônimos utilizados na busca inicial e o quantitativo de documentos encontrados estão listados no Quadro 2.

Quadro 2 – Documentos encontrados nas bases de dados Pubmed, Scopus e Web of Science

MeSH - Sinônimos	Pubmed	Scopus	Web of Science
<i>"Substance-Related Disorders" OR "Drug Dependence" OR "Drug Addiction" OR "Drug Habituation" OR "Substance Use Disorders" OR "Substance Use Disorder" OR "Substance Abuse" OR "Substance Abuses" OR "Substance Dependence" OR "Substance Addiction" OR "Drug Abuse" OR "Drug Use Disorders" OR "Drug Use Disorder" AND "Transcranial Magnetic Stimulation" OR "Transcranial Magnetic Stimulations" AND "treatment"</i>	43	96	39
<i>"Drug Users" OR "Drug User" OR "Drug Abusers" OR "Drug Abuser" OR "Drug Addicts" AND "Transcranial Magnetic Stimulation" OR "Transcranial Magnetic Stimulations" AND "Treatment"</i>	0	5	1
<i>"Cocaine-Related Disorders" OR "Cocaine Related Disorders" OR "Cocaine-Related Disorder" OR "Cocaine Abuse" OR "Cocaine Dependence" OR "Cocaine Addiction") AND "Transcranial Magnetic Stimulation" OR "Transcranial Magnetic Stimulations" AND "treatment"</i>	16	19	4
<i>"Tobacco Use Disorder" OR "Tobacco Use Disorders" OR "Tobacco-Use Disorder" OR "Nicotine Use Disorder" OR "Nicotine Use Disorders" OR "Tobacco Dependence" OR "Tobacco Dependences" OR "Nicotine Dependence") AND "Transcranial Magnetic Stimulation" OR "Transcranial Magnetic Stimulations" AND "treatment"</i>	22	34	16
<i>"Alcohol-Related Disorders" OR "Alcohol Related Disorders" OR "Alcohol-Related Disorder" AND "Transcranial Magnetic Stimulation" OR "Transcranial Magnetic Stimulations" AND "treatment"</i>	11	56	19
<i>"Gambling" OR "Gamblings" OR "Pathological Gamblings" OR "Pathological Gambling" AND "Transcranial Magnetic Stimulation" OR "Transcranial Magnetic Stimulations" AND "treatment"</i>	16	15	6
<i>"Binge-Eating Disorder" OR "Binge Eating Disorder" OR "Binge-Eating Disorders" OR "Binge-Eating Episodes" AND "Transcranial Magnetic Stimulation" OR "Transcranial Magnetic Stimulations" AND "treatment"</i>	15	10	2
<i>"Marijuana Abuse" OR "Cannabis Abuse" OR "Hashish Abuse" OR "Cannabis-Related Disorder" OR "Cannabis Dependence Marijuana Dependence AND "Transcranial Magnetic Stimulation" OR "Transcranial Magnetic Stimulations" AND "treatment"</i>	0	0	0
<i>"Heroin Dependence" OR "Heroin Addiction" OR "Heroin Abuse" AND "Transcranial Magnetic Stimulation" OR "Transcranial Magnetic Stimulations" AND "treatment"</i>	11	3	0
<i>"Morphine Dependence" "Morphine Addiction" OR "Morphine Abuse" AND "Heroin Dependence" OR "Heroin Addiction" OR "Heroin Abuse" AND "Transcranial Magnetic Stimulation" OR "Transcranial Magnetic Stimulations" AND "treatment"</i>	0	0	0

Na 1ª seleção realizada foram suprimidas as repetições, os estudos com publicação anterior a 2000, os irrelevantes ao tema, por falta de acesso e por idioma.

Os critérios de exclusão por tema foram: estudos com animais; estudos de Estimulação Magnética Transcraniana – EMT relacionados a outras patologias que não sejam transtornos compulsivos por substâncias psicoativas – SPAs, ou outros comportamentos compulsivos; estudos de EMT associados a Transtorno obsessivo compulsivo; estudos que não tratavam de EMT ou transtornos por SPAs; estudos de EMT para diagnóstico ou pulso pareado; estudos com EMT e compulsões que focavam a neurobiologia e a excitabilidade cortical; estudos relacionados a transtornos por SPAs e outros comportamentos compulsivos sem EMT.

Quadro 3 – Quantificação dos artigos encontrados nas bases de dados Pubmed Scopus e Web of Science, de acordo com os critérios de exclusão.

Total de artigos encontrados	Exclusões					Total de artigos incluídos
	Por repetição em diferentes bases	Anterior ao ano 2000	Por estar fora do tema	Por falta de acesso	Por Idioma	
459	190	5	164	2	2	96

Esta seleção foi feita inicialmente pelo título do documento e, quando necessário, pelo *abstract*. O total de 96 documentos foi então selecionado e os artigos foram organizados em: 41 ensaios clínicos com diferentes desenhos, 5 estudos de caso, 34 revisões, 9 comentários, 2 capítulos de livro e 5 estudos não encontrados nesta busca, apenas as suas citações.

A partir desta seleção, foi observado que faltavam alguns artigos citados em revisões de 2014 e 2015. Uma nova busca foi iniciada, usando os mesmos descritores no Google Acadêmico e em busca pelo nome do autor. Os artigos procurados foram encontrados, além de duas recentes revisões anunciadas por revistas divulgadas pelo Google Acadêmico/periódicos Capes.

Os documentos não disponíveis no Portal Capes, e de possível relevância, foram solicitados ao COMUT da biblioteca de Centro de Ciências Humanas da UFRJ. Dois estudos relevantes foram encontrados, porém um deles publicado em

Persa foi excluído. Dois estudos foram solicitados aos autores. Um deles, de Rosa (2014), foi respondido, mas não incluído por ser publicado apenas em *abstract* e apresentado em congresso. Não obtive resposta do segundo autor, Bechara (2015).

Uma 2ª seleção foi feita agrupando apenas os estudos publicados em artigos e que apresentaram resultados a partir da intervenção com EMTr nas compulsões por SPAs. Não havendo restrição para randomização, estudos de caso e ensaios não controlados. Um estudo publicado como cartas do editor foi incluído, por ser bastante citado em revisões anteriores (Politi e col., 2007). Um estudo publicado apenas como dissertação de mestrado foi incluído e se encontra disponível no Google Acadêmico (Ribeiro, 2012).

Quadro 4: 2ª seleção de documentos

Total de documentos após inclusão da busca Google Acadêmico	Itens excluídos						Total de Estudos com SPAs
	Revisões	Capítulo de livro	Citações	Comentários	Transtorno alimentar	Jogo patológico	
106	36	2	5	9	17	2	35

Dos 35 trabalhos que resultaram desta seleção, 28 são referentes às seguintes substâncias: tabaco (12); álcool (14), sendo três estudos de caso; heroína (1); e metanfetamina (1), todos lidos na íntegra e dispostos em quadros no Apêndice B. Os 7 restantes são estudos relacionados à cocaína inalada e fumada e foram os selecionados para análise nos temas nesta revisão. Os autores destes são: Joan Camprodon, Ernestina Politi, Chiara Rapinesi, Corinna Bolloni, Alberto Terraneo, Philip Ribeiro e Colleen Hanlon. Todos os estudos incluíram usuários que tinham diagnóstico de dependência de cocaína ou transtorno por uso de cocaína, usando entrevistas estruturadas de acordo com os critérios da DSM-IV e DSM-V.

A categorização por temas, realizada com os resultados dos estudos com EMTr em dependentes de cocaína, teve seu foco na mudança dos indicadores de fissura e consumo. Embora nem todos os estudos tenham considerado estes desfechos como primários, nesta revisão serão tratados como principais. O último tema agrupa os outros desfechos investigados pelos autores.

Os temas:

- i. Variação da área cortical da intervenção: pré-frontal dorso-lateral e medial
- ii. Definição do hemisfério – lado direito e lado esquerdo
- iii. Número de pulsos
- iv. Técnicas de aplicação da EMTr
- v. Efeitos adversos e segurança
- vi. Outros desfechos

A escolha dos temas foi motivada pela possibilidade de construir uma discussão de aspectos relevantes e comuns aos estudos da EMTr. Embora reduzida, na amostra de estudos da presente pesquisa foram encontradas variações relativas à área de estimulação, hemisfério estimulado, protocolos variados em número de pulsos, novas técnicas de aplicação, avaliação de efeitos adversos e achados complementares aos principais desfechos. Revisões anteriores, também encontradas nesta pesquisa, avaliaram alguns desses temas, contribuindo para o embasamento desta análise (Goelick e col. 2014; Lefaucheur e col., 2014; Alba-Ferrara e col., 2014).

De modo geral, a escolha da área estimulada é feita com o objetivo de modular determinada área, implicando em mudanças diretas nas funções locais e possíveis repercussões em áreas adjacentes e/ou distantes (Hanlon e col., 2015; Politi e col., 2008). Aplica-se o mesmo objetivo na escolha do hemisfério estimulado. Acerca deste tema, hipóteses são lançadas sobre respostas contralaterais aos diferentes estímulos – inibitórios ou excitatórios – quando estes são direcionados a um determinado hemisfério (Pascual-leone, 1999; Camprodon e col., 2007). A transmissão dos campos magnéticos EMTr é feita em pulsos (Goerlick e col., 2014; Machado e col., 2011; Hallett, 2000). O número de pulsos é um parâmetro que pode informar o quanto determinada área foi acionada. É um parâmetro que possibilita comparar diferentes protocolos que, embora implicados com a frequência e com a intensidade de transmissão, pode ser analisado separadamente. No tema Técnica de Aplicação da EMTr foi feita uma comparação das três técnicas apresentadas pelos estudos com dependentes de cocaína. Efeitos adversos e segurança são avaliações comuns nos estudos com EMTr; são informações que contribuem para aprovação de protocolos de tratamentos menos invasivos com maior segurança.

Este tema foi escolhido porque marca uma diferença na escolha dos critérios de inclusão nos estudos de 2016 em relação aos anteriores. Algumas informações sobre o efeito da EMTr em comorbidades à compulsão de cocaína são descritas no tema “outros desfechos”, assim como achados da atividade cortical associadas à EMTr nestes usuários.

Os parâmetros frequência e intensidade de estimulação são considerados os importantes na escolha de um protocolo de EMTr. Porém, nesta revisão, eles não serão tratados como temas centrais, sendo frequentemente citados junto com outras informações de parâmetros, no desenvolvimento dos temas. A variedade de técnicas de estimulação e os dados de frequência e intensidade trariam excessivas combinações que poderiam prejudicar a análise dos estudos.

Em relação ao parâmetro frequência, a comparação com as estimulações com a EMTr superficial e profunda poderia ser feita, mas não com a EMTr TBSc. A EMTr com bobina em 8 e H-1 trabalham com grupos de pulsos em *trains* em um determinado tempo. Durante uma sessão são produzidas sequências de *trains* que duram entre 2 a 10s com intervalo entre eles de 15s – 1 minuto, e sessões com duração de 13 a 20 minutos (Camprodon e col., 2007; Politi 2008 e col.; Ribeiro, 2012; Terraneo e col., 2016; Bolloni e col., 2016; Rapinesi col., 2016). Na técnica TBSc os pulsos obedecem a um protocolo 300 ou 600 pulsos contínuos em 20s ou 40s, respectivamente, e são emitidos em rajadas (*burst*) de alta frequência. Uma sessão pode durar cerca de quatro minutos (Huang e col., 2005; Hanlon e col., 2016).

Cabe ressaltar que, dos sete estudos que serão apresentados, seis usaram alta frequência na região pré-frontal dorso lateral, e um estudo usou o padrão inibitório TBSc a área pré-frontal medial (Hanlon e col., 2015). Entre os estudos que fizeram estimulação, as frequências variaram em 5Hz. Três estudos usaram 15Hz (Politi e col., 2008; Terraneo e col., 2016; Bolloni e col., 2016) e dois usaram 10Hz (Camprodon e col., 2007; Rapinesi e col., 2016). Um único estudo optou por usar a frequência de 5Hz (Ribeiro, 2012).

A comparação de resultado pelo parâmetro intensidade também é complexa quando se usa técnicas diferentes. Por exemplo, entre a EMTr bobina em 8 (focal) e H-1 (profunda). A frequência e intensidade são parâmetros balanceados quando se compõem um protocolo de EMTr. Frequências mais altas (15Hz ou 20 Hz) geralmente são associadas com intensidades mais baixas (100% ou 90% do LM),

enquanto frequências mais baixas (5Hz) à intensidade mais altas (110%LM e 120% LM). A intensidade tem uma relação direta com a profundidade e área cortical atingida (Zangen e col., 2005; Roth e col., 2002) e com ativação cortical (Nahas e col., 2001). A bobina em 8 atinge cerca de 2 cm de profundidade na área abaixo da área estimulada (Hallet, 2001; Machado e col., 2012) e a bobina H-1 ao menos de 3-4 cm (Zangen e col., 2005). Desta forma, pode-se usar menor intensidade na bobina H-1 do que na bobina em 8 com objetivos semelhantes, por exemplo, para encontrar o limiar motor (Zangen e col., 2005). As intensidades usadas nos protocolos dos estudos variaram de 90% a 120% do limiar motor.

O resumo das principais informações dos desenhos, procedimentos e resultados dos estudos estão dispostos no Quadro 5, a seguir.

Quadro 5 - Estudos com usuários de cocaína

Estudo	Desenho	N	Sessões	Parâmetros	Controle (C)	Desfecho primário	Desfecho secundário	Instrumentos
Camprodon 2007	Randomizado - crossover	6	1	20 trains 2000 pls EMTr 10Hz/90%LM 10s/1m int. CPFDL (D e E)	L D/E	Aproximação 0 na EVA de fissura	Aproximação de 0 na EVA de ansiedade, tristeza, alegria e desconforto	SCDI; análise de urina; EVA 15 pontos par a fissura, ansiedade, alegria , tristeza e desconforto
Politi 2008	Estudo aberto	36	10	20 trains 600pls EMTr 15Hz/100%LM 2s/30s int. CPFDL E	—	Aproximação 0 na EVA de fissura	—	SCID II, Gambilig task, WAIS-R, EVA 0 -3
Ribeiro 2012	ECRC duplo cego	25	20	25 trains 1250 pls EMTr 5Hz/120%LM 10s/20s int. CPFDL E (5cm)	EMTr placebo s/estímulo com o mesmo som da EMTr ativa	Avaliar mudanças no consumo através análise de urina	Redução dos escores de fissura na MCCS e nos testes neuropsicológicos	SCDI, hemograma completo EGG e RMI; ASI; BDI; HDRS, HARS, MCCS (EMT); análise urina; quest. de uso; testes WAISIII; Trilhas; SCWT; WSCT; IGT; RAVLT; FAS; TML
Halon 2015	ECC crossover cegamento simples	11	1 EMT/TBSc ativa e placebo	2 trains TBSc 1800pls total 3pls burst (50Hz) a 5Hz/100% LM, 15 pls /seg - 60s int. -CPFM E (FP 1 EEG)	EMTr placebo, 2 eletrodos no escalpo que passam corrente e bobina a 180°	Mudança na atividade cortical do CPF medial	Mudança auto-relato de fissura	DSM-IV; MINI; ASI; AUDIT; STAI; CCQ; BDI; fMRI; Fagerstrom Test ; análise de urina.

Quadro 5 Estudos com usuários de cocaína (continuação)

Estudo	Desenho	N	Sessões	Parâmetros	Controle (C)	Desfecho primário	Desfecho secundário	Instrumentos
Terraneo 2016	ECRC – em 2 estágios	16 EMT 16 C	8 Est. 1 até 29º. dia e 8 Est. <i>2 follow up</i>	40 trains 2400 pls EMTr 15Hz/100%LM 4,5s/15s int. CPFDL E (neuronavegação)	Farmacoterapia	Análise de urina negativa para cocaína	Aproximação de 0 na EVA de fissura; redução de pontos na sub- escala de depressão;	Análise de urina para cocaína, a THC, morfina, metadona, ATS, MTF, fenilciclidina. EVA 0-10 de fissura , questionário de EA, escala SCL-90 depressão.
Bolloni 2016	ECRC duplo cego	18 10 EMT 8 C	12	1000 pls H1-coil/EMTr 10Hz/100%LM CPF bilateral	Placebo H1-coil/ TMS	Análise do cabelo negativa para cocaína	–	DSM-V e Análise do cabelo para cocaína
Rapinesi 2016	Estudo aberto duplo cego	7	12	720pls 20 trains Ente H1- coil 15Hz/100% 2s/20s int. CPFDL (5,5cm) bilateral preferência E	–	Aproximação 0 na EVA de fissura	–	DSM-IV-TR, EVA de 0a 10

Quadro 5 Estudos com usuários de cocaína (continuação)

Estudo	Tratamento Associados	Condições de abstinência	Follow up	Efeitos Adversos	Abandono	Resultados
Camprdon 2007	–	pacientes internos, urina negativa antes do início do estudo	Após 4h efeito se extinguiu	Desconforto em ambos os lados Nenhum outro efeito adverso	0	Redução da fissura **, redução da ansiedade** e aumento da alegria* no lado direito e aumento da tristeza no LE*. Nenhum efeito na fissura no lado esquerdo, desconforto em ambos os lados***
Politi 2008	–	Completa desintoxicação antes do estudo	–	Ñ relatado	0	Significante redução da fissura a partir da 7ª sessão*** 4200 pulsos
Ribeiro 2012	Foi permitido o uso de Clonazepam até 4mg/dia	20 dias ou menos de abstinência e internação voluntária durante o período de EMTr	2 meses após o término da EMT meses com grupo terapêutico	Ñ relatado	–	Redução da intensidade de da fissura no gr. EMTr ativo*** Redução do consumo entre as semanas 5-7 no grupo ativo. Melhora nas Escalas HDM* e HAM** no grupo ativo; na Escala BIS não houve diferença; Escala ASI aumento da preocupação com álcool no grupo placebo; Testes neuropsicológicos não houve diferenças
Halon 2015	–	Condição de análise de urina negativa	–		–	Redução da fissura grupo ativo*** comparada a TBSc placebo. Aumento da atividade em regiões relacionadas ao centro executivo como preconizo direito e do giro angular, e maior redução da atividade na ínsula, giro temporal medial, tálamo e núcleo caudado em comparação c placebo.
Terraneo 2016	Dissolveram para evitar consumo de álcool em ambos os grupos	Não houve desintoxicação	Estágio 2 29º-63º.dia - 10 do gr. C recebem 8 sessões EMT	Pequeno desconforto em alguns pacientes nas primeiras sessões. Nenhum efeito adverso sério	3 no gr. C no estágio1; 10 C vão TMS;1 TMS no estágio 2; 1C fim 1º estágio, 2C mantêm tão. farm. estágio 2	Redução de fissura* e do consumo** no grupo EMT em relação ao grupo controle. Sem diferenças entre EMT e controle no estágio 2; Melhora depressão* nos 2 grupos, sem diferença entre os grupos. Melhora significativa da depressão* nos 2 grupos, não houve significativa diferença entre os grupos

Quadro5 – Estudos com usuários de cocaína (continuação)

Estudo	Tratamento Associados	Condições de abstinência	Follow up	Efeitos Adversos	Abandono	Resultados
Bolloni 2016	Ñ relatado	Não houve desintoxicação	Após TMS	1 participante grupo TMS relatou fraca cefaléia	4 excluídos pela quantidade de uso de cocaína 3 abandonos no gr.C e 1 no EMT antes da 12ª Sessão	Redução no consumo de cocaína após 3 meses* e após 6 meses** no grupo EMTr ativo e não na EMTr placebo não houve diferença entre os grupos.
Rapinesi 2016	Fármacos já usados antes do início do estudo (1mês) s/alterações	Não houve controle de consumo	4 semanas após o fim do tão.	Não houve efeitos adversos	Ñ relatado	Redução da fissura na 2a. semana***; 4a. semana *** e 8a. semanas **. Houve aumento da fissura entre 4a e 8a* semana.

Legenda

p≤0.05*; p≤0.01; p≤0.001*****

ASI – Addiction Severity Index; ATS – Anfetaminas; BDI – Beck depression inventory AUDIT – Alcohol Use Identification Test; C – Controle; COWA- CPFDL – Dorsolateral pré-frontal córtex; EA – efeito adverso; EAV – Escala Visual Analógica; ECC – Ensaio Clínico Controlado; ECRC – Ensaio Clínico Randomizado Controlado; EGG – Eletroencefalograma; EMT– Estimulação Magnética Transcraniana; EMTr – EMT repetitiva; EMTp – EMT profunda ;FAS – Fluência Fonêmica; FU – Follow-up.;gr. – Grupo; HDRS – Hamilton Depression Rating Scale; HARS – Hamilton Anxiety Ratings Scale; IGT – Iowa Gambling Task; LD – Lado direito; LE – Lado esquerdo; LCPF – Lateral pré-frontal córtex; m – Músculo; Mini – Mini International Neuropsychiatric Interview; MMSE – Mini Mental State Examination; MoCA – Montativo Cognitive Assessment; MCCS – Minnesota Cocaine Craving Scale CPFM – Medial pré-frontal córtex; MTF – Metanfetamina; COF – Órbita frontal córtex;RAVLT - Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal Rey; RMI – Ressonância Magnética; fMRI – Ressonância Magnética funcional; SCID – Strutural Clinical Interview; SCL-90-R – Sympton Check List -90-R; SDT – Standart Drug Treatment;STAI – State;SCWT – Stroop Color Word Test;TML – Teste de Memória Lógica; WAISIII – Teste de vocabulários WSCT – Wisconsin Sort Card Test

2.3. RESULTADOS

2.3.1 Estudos da EMTr no Uso Prejudicial de Cocaína: Temas Enfocados

A fissura (*craving*) por drogas é comumente entendida como um sentimento de necessidade urgente de consumir a substância e tem sido frequentemente implicada como fator gatilho para o consumo, principalmente nos casos do uso prejudicial. A redução dos escores de fissura e consumo foram desfechos comuns (primários ou secundários) em todos os estudos que avaliaram o tratamento com EMTr no transtorno por uso de cocaína (TUC). Os temas que serão apresentados a seguir se referem a esses principais resultados. Os demais desfechos investigados pelos autores serão comentados no tema **3.1.6**.

2.3.1.1 Variação da área cortical da intervenção: pré-frontal dorso-lateral e medial

As duas áreas corticais de escolha para estimulação nos estudos apresentados foram o córtex pré-frontal dorso lateral –CPFDL e o córtex pré-frontal medial – CPMF. Dos sete estudos com EMTr e dependentes de cocaína, cinco definem o CPFDL como área alvo (Camprodon e col., 2007; Politi e col., 2008; Ribeiro, 2012; Terraneo e col., Rapinesi e col., 2016). Bolloni e col. (2016), que usaram a bobina H-1, não especificaram a área pré-frontal no seu estudo, mas indicaram preferência no hemisfério esquerdo. Hanlon e col. (2015) escolheram o CPMF e fizeram inibição com pulsos contínuos de EMTr TBS. Todos os que avaliaram a redução da fissura e consumo encontram resultados positivos com a EMTr em ambas as áreas de aplicação.

Como falado anteriormente o uso prejudicial de cocaína afeta áreas neocorticais importantes de controle inibitório que são fundamentais na organização do indivíduo (Volkow e col., 2016; Bechara e col., 2005). Os estudos que escolheram estimular o CPFDL apoiam-se nas hipóteses de que mudanças na ativação da área estimulada provocam melhoras das funções locais de controle executivo, resultando no restabelecimento da capacidade de fazer escolhas racionais (Rapinesi e col., 2016; Ribeiro, 2012). Da mesma forma, acreditam que os efeitos transinápticos indiretos modulatórios reorganizam o sistema neurotransmissor na via mesolímbica cortical, refletindo em respostas de recompensa mais saudáveis (Camprodon e col., 2007; Politi e col., 2008; Bolloni e col., 2016; Terraneo e col., 2016).

Pesquisas com compulsões por outras SPAs também usaram esta áreas com objetivos e resultados semelhantes (Mishra col., 2010, 2015; Höppner col., 2011; Herremans e col., 2012, 2013, 2015, 2016; Rapinesi col., 2015; Girardi col., 2015, Del Felice col., 2016; Eichhammer col., 2003; Johann col., 2003; Amiaz col., 2009; Wing col., 2012; Li col., 2013, Sheffer, col., 2013; Dieler col., 2014; Dinur Klein, col., 2014 Prikl col., 2014; Prifl col., 2014; Trojak col., 2015).

As intervenções com EMTr realizadas no córtex medial pré-frontal – CPFM, também tiveram o objetivo de reduzir comportamento compulsivo. Hanlon e col. (2015) observaram redução de fissura em usuários de cocaína ao inibir o CPFM. No mesmo artigo os autores fizeram uma revisão dos principais estudos com uso compulsivo de substância até aquela data. Sugerindo dois tipos de estratégias para intervir com EMTr no uso compulsivo de substâncias. A primeira seria a estimulação do CPFDL com objetivo de potencializar o controle executivo e promover maior inibição dos impulsos. A segunda estratégia seria a inibição no CPFM que engloba estruturas como o córtex órbito-frontal com funções de tomada de decisão e atribuição de valores (Volkow, 2003).

Segundo Hanlon, estas estruturas são “entradas corticais do estriado ventral”, e que uma intervenção com EMTr nesta área provocaria uma resposta direta no estriado ventral. Desta forma, a inibição do CPFM inibiria também a hiperatividade dopaminérgica no estriado - observada durante a expectativa de uso da substância – melhorando as funções de recompensa e reduzindo a fissura (Volkow, 2003, Hanlon e col., 2015). O aumento do tempo de abstinência também foi observado em usuários de álcool com a inibição do pré-frontal córtex dorso medial (De Ridder e col., 2011). Redução de sintomas compulsivos foi observada também na ativação desta área com EMTr (Cecanti e col., 2016; Downar e col., 2012)

Alguns pesquisadores investigam a relação entre as duas áreas citadas (CPFDL e CPFM), dispondo-as em redes de conexões, de acordo com suas funções. O CPFDL, entre outras estruturas, representa a rede neural executiva (*executive network*) e o CPFM tem funções da rede de modo padrão (*default mode network*). Liston e colaboradores (2014) observaram que o EMTr de alta frequência no CPFDL esquerdo provocou redução na hiperconectividade, na área ventro-medial pré-frontal como em outras estruturas desta rede neural, em pessoas com depressão (Liston e col. 2014).

2.3.1.2 Definição do hemisfério: lado direito e lado esquerdo

A escolha do hemisfério estimulado é comumente relacionada às variações de atividade cortical encontradas em indivíduos com determinadas patologias. Por exemplo, presume-se que indivíduos com depressão unipolar apresentam o metabolismo cortical pré-frontal dorso lateral aumentado no lado direito e diminuído do lado esquerdo (Lefaucheur e col., 2014; Kennedy e col., 1997; Eschweiler e col., 2000), o que leva os pesquisadores a escolher estimular à esquerda e inibir à direita (Lefaucheur e col., 2014; Kennedy e col., 1997; Eschweiler e col., 2000). De acordo com as diretrizes baseadas em evidências, os estudos que usaram alta frequência no CPFDL esquerdo e em baixa frequência do lado direito foram recomendados com “A”, “efeito antidepressivo definido”, e “B”, “provável efeito antidepressivo” (Lefaucheur e col., 2014). A eficácia em ambos os protocolos é baseada em observações de alterações no metabolismo cortical.

Substâncias psicoativas provocam alteração na ativação cortical pré-frontal (Volkow e col., 2003; Fowler e Volkow, 2000; Dom e col., 2005; Volkow e Koob e McLellan, 2016). Depressores do sistema nervoso central como o álcool produzem redução da atividade cortical inicialmente, seguido de hiperatividade na abstinência. No caso dos estimulantes ocorre uma reação inversa. O aumento do fluxo sanguíneo cerebral e hiper-ativação cortical logo após o uso e hipoativação na abstinência (fim do efeito) da droga (Fowler e Volkow, 2000; Volkow e col., 2003). Ambos depressores e estimulantes apresentam hiperatividade do COF relacionada à fissura, diante de estímulos gatilhos relativos ao uso da droga (Dom e col., 2005; George e col., 2001; Fowler e Volkow, 2000).

As investigações em torno dos efeitos da EMTr no lado direito ou esquerdo se direcionam por vezes para as mudanças comportamentais, mecanismos de controle de impulso e de respostas emocionais relacionados com sistemas envolvidos no ciclo da dependência (Knoch e col., 2006; Pascual-Leone e col., 1996). Knoch e col. (2006) produziram interrupção transitória das funções nos córtices pré-frontais direito e esquerdo com EMTr de baixa frequência e avaliaram comportamento de risco em indivíduos saudáveis. Observaram que os sujeitos que tiveram o hemisfério direito inibido tinham maior propensão fazer escolhas menos conservadoras e mais arriscadas do que os que receberam a EMTr no lado esquerdo e do grupo com EMTr placebo. Por outro lado, resultados no humor apontaram para maior alegria no grupo que recebeu EMTr inibitória à direita. Os autores atribuíram aumento do

comportamento de risco (escolhas menos conservadoras) ao aumento da alegria (Knoch e col., 2006). Postulam que o CPFDL direito está engajado no processo de tomada de decisão possivelmente por sua estreita conexão com COF, e que este reage ao ser indiretamente acionado por impulsos aplicados no CPFDL direito. Não encontra correlação entre as escolhas de risco apresentadas e o “equilíbrio de recompensa”, atribuindo os resultados a maior “insensibilidade ao risco” do que aumento da “sensibilidade à recompensa” (Knoch e col., 2006). Concluindo que o CPFDL direito, e não o esquerdo, atua de forma importante na supressão de escolhas superficialmente sedutoras (Knoch e col., 2006).

Anteriormente ao estudo de Knoch e col. (2006), Pascual-Leone e colaboradores (1996) investigaram mudanças de humor em pacientes saudáveis após estimulação com EMTr no CPFDL de ambos os hemisférios. Aplicaram alta frequência (10Hz) no lado direito, esquerdo e medial usando como desfechos de comparação escalas de humor com as variáveis: cansaço; desconforto; ansiedade; alegria e tristeza. Os resultados apontaram para maior aumento da tristeza e redução da alegria no CPFDL esquerdo comparado às duas outras áreas de estimulação.

Os autores observaram também um aumento da alegria no lado direito comparado ao lado esquerdo e aumento da ansiedade no lado esquerdo comparado ao córtex medial (Pascual-Leone e col., 1996b). Dois pontos foram ressaltados como possíveis vieses no resultado do estudo. O fato da maioria dos pacientes sentir maior desconforto associado a relato de aflição na estimulação à esquerda, o que pode ter aumentado a tristeza nesta condição. Em segundo lugar, os efeitos encontrados após as sessões podem ter sido mascarados pelo pouco intervalo entre as sessões (30 minutos).

A resposta oposta contralateral na área homóloga da região estimulada é mencionada por alguns autores (George e col., 1999; Camprodon e col., 2007). George col. (1999) observaram que 20 minutos de EMTr alta frequência no CPFDL esquerdo reduziu a perfusão homologamente à direita, aumentou a perfusão relativa no córtex órbito frontal direito e esquerdo e no hipotálamo (George e col., 1999).

Foi possível observar também respostas em áreas distantes da região cortical de aplicação da EMTr, de acordo com a intensidade usada na estimulação. Nahas e col. (2001) usaram 1Hz em três intensidades diferentes (80%, 100% e 120% LM) e perceberam que a intensidade 120% produziu melhor ativação local e bilateral, sendo

o efeito bilateral melhor observado a 80%, mas sem alterações significativas nos lobos pré-frontais, que a 100% de forma assimétrica houve ativação contralateral e que todas as três intensidades mostraram ativação no lobo temporal (Nahas e col., 2001).

Essas variações também podem ser notadas quando se compara as frequências aplicadas. Speer e col. (2000), após aplicar em baixa frequência (1Hz) em pacientes com transtorno depressivo unipolar no CPFDL esquerdo, observaram redução no fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF) em algumas áreas do CPF direito, pré-frontal medial esquerdo, gânglio basal esquerdo e amígdala esquerda. Com os mesmos pacientes, em alta frequência (20Hz) e área de estimulação, constataram aumento do rCBF no córtex pré-frontal; na ínsula, gânglio basal e amígdala esquerdos; uncus, hipocampo, parahipocampo, tálamo e cerebelo bilateralmente. Nos resultados, em ambas as condições, houve melhora dos sintomas depressivos. Os autores chamam a atenção para um resultado não esperado. Os participantes que relataram melhora com a EMTr a 1Hz, quando trocaram para 20Hz, apresentaram piora nos sintomas, da mesma forma que os que melhoraram com alta frequência pioraram quando trocaram para baixa frequência, mostrando que as respostas podem estar associadas a características de ativação neuronais individuais (Speer e col., 2000).

As áreas pré-frontal dorso lateral (esquerda ou direita) são as mais estudadas com EMT em indivíduos com transtornos por SPAs (Camprodón e col., 2007; Politi 2008 e col. ; Ribeiro, 2012; Terraneo e col., 2016; Bolloni e col., 2016; Rapinesi col., 2016; Mishra col., 2010, 2015; Höppner col., 2011; Herremans col., 2012, 2013, 2015, 2016; Rapinesi col., 2015; Girardi col., 2015, Del Felice col., 2016; Eichhammer col., 2003; Johann col., 2003, Amiaz e col., 2009; Wing col., 2012, Li col., 2013, Sheffer, col., 2013 Dieler col., 2014; Dinur Klein, col., 2014 Prikyl col., 2014; Prifl col., 2014; Trojak col., 2015). Porém, até o momento, não há clareza se, nesta população, qual dos dois hemisférios apresenta maior ou menor ativação (Bolloni e col., 2016; Volkow e Koob, 2016). Mishra e col. (2010) não encontraram diferença nos escores de fissura por álcool ao estimular o CPFDL direito ou esquerdo, mas avaliaram possível benefício no sono de pacientes estimulados do lado esquerdo (Mishra e col., 2015).

Entre os estudos de EMTr que investigaram resultados em indivíduos com transtornos por uso abusivo de cocaína, a escolha do hemisfério estimulado não foi

homogênea, com uma variação considerável proporcional ao número de estudos. Dos sete estudos, três usaram o CPFDL esquerdo como área de estimulação (Politi 2008 e col.; Ribeiro, 2012; Terraneo e col., 2016); dois usaram bobina H-1 que abrange os dois hemisférios, com preferência à esquerda (Bolloni e col., 2016; Rapinesi col., 2016); um estimulou ambos os lados (Camprodon e col., 2007); um optou pelo córtex pré-frontal medial –CPFM esquerdo usando TBSc (Hanlon e col., 2015).

Camprodon e col. (2007) compararam efeitos com EMTr no CPFDL esquerdo e direito em indivíduos com TUC na forma fumada. Como desfecho principal avaliou mudanças nos escores de fissura em Escala Visual Analógica (EVA) aplicadas em três momentos antes e após cada sessão de estimulação e quatro horas após a estimulação. As sessões únicas crossover foram randomizadas na ordem de aplicação e realizadas com diferença de uma semana entre elas, com parâmetros 20 *trains* 10Hz/90%LM no CPFDL direito ou esquerdo. Resultados na redução dos escores de fissura foram observados com EMTr no lado direito e não no esquerdo, com efeitos notados por um período de quatro horas. Concluindo, os autores sugerem que, ao aplicar EMTr de alta frequência no CPFDL direito, ocorre melhora no controle sob as escolhas sedutoras, com conseqüente resultado na redução da fissura e que possivelmente este resultado é um reflexo de uma supressão da atividade neuronal contralateral (Camprodon e col., 2007). Esta hipótese pode estar vinculada à hiperatividade observada em estudos de neuroimagem com indivíduos com TUC na abstinência com o advento da fissura (Camprodon e col., 2007; Dom e col., 2005; Fowler e Volkow, 2000). Neste estudo todos os participantes estavam internados em recente desintoxicação (urina negativa para metabólitos de cocaína). Esta condição pode provocar o aumento da fissura e da atividade cortical (Camprodon e col., 2007; Dom e col., 2005; Fowler e Volkow, 2000; Volkow e col., 2003).

O primeiro estudo com EMTr, que usou o CPFDL esquerdo como área alvo para verificar mudanças na fissura em usuários com TUC, foi realizado em 2008 por Ernestina Politi e colaboradores. Com um desenho não controlado, 36 participantes receberam 10 sessões de EMTr de 20 *trains* na frequência de 15Hz/100% LM no CPFDL esquerdo. Considerando as propriedades modulatórias da EMTr, verificaram redução importante da fissura a partir da 7ª sessão, demonstrando que a EMTr no CPFDL esquerdo produz redução gradual da fissura por cocaína, por provável

interferência nos processos biológicos envolvidos na dependência (Politi e col., 2008).

Ribeiro (2012) também escolheu o CPFDL esquerdo como área de estimulação para seu estudo randomizado controlado com bobina EMTr placebo. Os dois grupos EMTr e controle receberam sessões com parâmetros de 5Hz/120%LM, com estimulação ativa ou placebo. Observou redução na intensidade da fissura no grupo EMTr ativa, comparado ao grupo controle placebo, após as sessões. O grupo estimulado ativamente também apresentou redução de metabólitos de cocaína (benzoilegonina) na urina entre a 5ª e 7ª semana do estudo, que voltou a aumentar na 8ª semana, indicando possível efeito transitório na redução do consumo. O autor postula que o resultado de redução de fissura é devido à liberação de DA em áreas subcorticais (estriado, núcleo caudado e globo pálido), além de modulação da atividade no COF e córtices orbito frontal e cingulado anterior esquerdo, provocadas pela ação da estimulação no CPFDL esquerdo (Ribeiro, 2012).

Terraneo e col. (2016) estimularam o CPFDL esquerdo, com parâmetros semelhantes aos de Politi. Fizeram um estudo piloto randomizado controlado com dois estágios experimentais. Neste estudo, o grupo controle usou tratamento padrão farmacológico (Pramipexole 0.35 mg, Bupropiona 150 mg, Oxazepam 15 mg, Triazolam 0.25 mg, Gammahydroxybutyrate 1.75 g.), enquanto o grupo estimulado foi submetido a 8 sessões de EMTr (15Hz/100% LM). Observaram diferenças na redução da fissura e consumo no grupo estimulado em comparação ao controle. No segundo estágio do estudo, repetiram o mesmo procedimento com o grupo controle sem a farmacologia padrão usada no 1º estágio (uma semana *washout*). Em ambos os grupos estimulados (estágio 1 e 2), encontraram redução da fissura e do consumo, confirmando a eficácia da estimulação em alta frequência no CPFDL esquerdo (Terraneo e col., 2016). Baseados em achados anteriores (Cho e Strafella, 2009 e Barr, 2011; Volkow e col., 2004; 2003), os autores acreditam a EMTr em alta frequência no CPFDL esquerdo melhora a função inibitória local, produzindo efeitos no controle da fissura e redução do consumo de cocaína (Terraneo e col., 2016). Rapinesi e Bolloni estimularam simultaneamente a área pré-frontal bilateral, com bobina H-1. Como anteriormente descrito, a bobina H-1 não tem característica focal da bobina em 8, e sua transmissão é mais abrangente, capaz de atingir ambos os hemisférios. No entanto, direciona maior potência de transmissão a uma determinada área de preferência (*hot spot*) (Zangen e col., 2005; Rapinesi e col.,

2016; Machado e col., 2011). Ambos os estudos relatam ser o lado esquerdo de preferência, mas consideram que os efeitos são resultado da ação bilateral (Bolloni e col., 2016; Rapinesi e col., 2016).

Corinna Bolloni e col. (2016) investigaram mudanças de consumo de cocaína em indivíduos com TUC ao aplicar EMTr H-1 a 10Hz a 100% do LM bilateral no CPF. Observaram redução de metabólitos de cocaína na amostra de cabelo do grupo estimulado com EMTr real e não no grupo EMTr placebo, quando estes foram avaliados isoladamente. Na comparação entre os grupos não encontraram diferença (Bolloni e col., 2016). De acordo com objetivos iniciais do estudo, os autores esperavam que o resultado na diferença entre os grupos embasasse a hipótese de modulação nas áreas corticais hipoativas nesta população, além da melhora na função dopaminérgica. Embora não tenham encontrado interação entre os grupos, acreditam que a estimulação simultânea bilateral na região pré-frontal pode produzir redução de consumo de cocaína por longo tempo. Ressaltam a vantagem da bobina H-1 impactar tanto as áreas pré-frontais como subcorticais e, baseado nos achados de Strafella e Cho de 2001, que a aplicação bilateral simultânea pode produzir maior incremento no sistema dopaminérgico (Bolloni e col.; 2016).

Rapinesi e col. (2016) realizaram estudo não controlado duplo cego aplicando 15Hz na intensidade e 100%LM com EMTr profunda H-1 no CPFDL bilateral simultaneamente, a fim de atingir as áreas pré-frontais mediais e laterais e o COF (Rapinesi e col., 2016). Os resultados de quatro semanas de estimulação apontaram para redução progressiva de fissura com grande efeito na 2ª semana e manutenção dos escores de EVA de fissura, por mais quatro semanas após o término das sessões. Os autores postulam que a EMTrp no DLPC implica na melhora da “força da conectividade” entre o hipocampo e o CPF, resultando em melhora dos sintomas em indivíduos com TUC. Além disso, lembram que a deficiência na atividade cortical principalmente do CPFDL, provocada pelo uso abusivo de substâncias, prejudica a função de controle sobre o estriado e que os efeitos da EMTrp podem repercutir no restabelecimento de funções em áreas mais profundas acessadas por vias provenientes do CPFDL (Rapinesi e col., 2016).

O último estudo a ser tratado neste tema é o de Hanlon e colaboradores de 2015. Os autores usaram a EMTr *Theta burst* contínua –TBSc em indivíduos com TUC para investigar a mudança do metabolismo cortical por sinais dos níveis de oxigênio sanguíneo dependente observados em imagens de ressonância magnética

funcional - fMRI /BOLD e a redução da fissura neste grupo. O estudo realizou de forma *crossover* com duas sessões TBSc - uma ativa e uma placebo – com dois *trains* por sessão. Em cada *train*, três pulsos *burst* (50Hz) de 5Hz/100% LM foram direcionados para o córtex pré-frontal medial – CPFM esquerdo de forma contínua.

Este estudo foi o único, dentro dos aqui apresentados, que optou por usar a forma inibitória como tratamento para o TUC. Seu trabalho presume investigar efeitos sobre os sintomas da dependência de SPAs, ao “atenuar” a atividade do CPFM e com isto também provocar um possível aumento na atividade do CPFDL nesta população (Hanlon e col., 2015).

A principal diferença nos resultados de fissura entre a TBSc ativa e placebo foi em relação ao aumento da fissura em três indivíduos após a TBSc placebo. Porém os autores ressaltam a necessidade de um maior número de sessões para uma observação mais fidedigna de efeito. Além disso, chamam a atenção ao número reduzido da amostra como limite do estudo (Hanlon e col., 2015).

2.3.1.3 Número de pulsos

A partir da necessidade de encontrar o limiar de excitabilidade motora, intensidade mínima que provoque um potencial evocado, estabeleceu-se quantidade, frequência e intensidade adequadas de pulsos para obter um efeito (Ziemann e col., 2008). A quantidade de pulsos é apenas um dos parâmetros de um protocolo de tratamento. Outros também relevantes como: frequência, intensidade e intervalo entre os *trains*, podem intervir no resultado de um tratamento. O número de pulsos, no entanto, talvez seja o único dentre os parâmetros que possa de ser comparável, quando incluímos três diferentes técnicas de aplicação da EMTr.

Aparentemente o número de pulsos está relacionado com o tempo de duração do efeito. Mas além dos parâmetros intensidade/frequência citados, outras medidas como intervalo entre os *trains*, quantidade de *trains* por sessão e posição da bobina, são considerados na composição do protocolo e podem interferir nos resultados (Lefaucheur e col., 2014). Alguns autores inclusive chamam a atenção para ocasiões em que resultados diferentes são encontrados na aplicação de protocolos semelhantes (Lefaucheur, e col., 2014; Ziemann e col., 2008; Speer e col., 2009; Pascual-Leone e col., 1996; Pascual-Leone e col., 2005). Em relação a isto salientam a necessidade de se considerar os aspectos individuais (Speer e col.,

2009; Lefaucheur, e col., 2014). No Quadro 6, estão listados os dados relativos aos pulsos de cada estudo.

Quadro 6 – Pulsos

	Camprodon	Politi	Ribeiro	Hanlon	Terraneo	Bolloni	Rapinesi
Sessão	2000 D e E	600	1250	3900	2400	1000	720
Total	2000 D e E (4000)	6000	25000	3900	39000 grupo EMTr fases 1 + 2 19500 grupo controle fase 2	12000	8640
Análises mais significativas	2000 D	4200	25000	3900	19500 fases1 e 2	12000	4320
Medição de Efeito	4 horas lado direito	Não relatado	Não relatado	Não relatado	Não relatado	6 meses	4 semanas
Desfecho	Fissura	Fissura	Fissura e Consumo	Fissura	Fissura e Consumo	Consumo	Fissura

Legenda: D – Direito; E – Esquerdo; EMTr – Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva

O primeiro estudo analisado observou dois desfechos: redução de fissura em três parâmetros da EVA Minnessota para fissura: Intensidade da fissura, frequência da fissura na última semana e duração da fissura na última semana; e, pela análise de urina, a redução do consumo de cocaína. A 1ª análise estatística foi realizada logo após o fim das vinte sessões com 25000 pulsos, que resultou na redução da intensidade da fissura ($p=0.000$) no grupo estimulado com EMTr real em relação à estimulação placebo. Nas outras condições da escala não foi observado diferenças (Ribeiro, 2012).

Análise de urina para verificação da redução de consumo foi realizada semanalmente. A comparação dos dados entre a linha de base e o fim do tratamento (25000 pulsos) não favoreceu o tratamento. Observou-se, contudo redução de consumo ($p<0.05$) entre a 5ª. e 7ª semana do estudo, ou seja, entre a 1ª e 3ª semana após o término das sessões de EMTr no *follow up*. O consumo voltou a aumentar na semana seguinte (Ribeiro, 2012).

Bolloni e colaboradores (2016) estudaram o efeito terapêutico do EMTr no córtex pré-frontal bilateral, com bobina H-1, na redução da ingestão de cocaína em uma amostra de pacientes com transtorno de uso de cocaína atual. Analisaram o desfecho pela redução de cocaína, benzoilecgonina e outros análogos deteriorados,

em amostra de cabelo dos participantes. O total de pulsos EMTr foi 12000. Em primeira análise não encontraram interação entre os grupos, portanto não houve diferença na redução de consumo ($p=0.84$), entre o grupo que recebeu EMTr real ou placebo. Na análise exploratória os resultados apontaram para uma redução do consumo ao longo do tempo no grupo EMTr ativa, nos dados avaliados após três e seis meses do término das estimulações, ($p<0.02$) e ($p<0.01$) respectivamente. Isoladamente foi possível observar diferença entre os grupos ao longo do tempo com redução apenas no grupo ativamente estimulado ($p=0.04$) em relação ao grupo placebo ($p=0.20$). A proporção de desistências durante o estudo (10% EMTr ativo e 37% placebo), foi um dado considerado relevante nos resultados. A maior aderência no grupo EMTr ativa foi interpretado pelos autores como efeito da EMTr na modulação dos circuitos relacionados motivação, cognição e complacência (Bolloni e col., 2016).

Politi e col.(2007) e Rapinesi e col.(2016) usaram número aproximado de pulsos por sessão, 600 e 720 respectivamente. Realizaram estudos com desenho semelhantes, abertos não controlados e avaliaram apenas a fissura como desfecho, usando iguais parâmetros de frequência e intensidade (15Hz/100%LM). No estudo de Politi durante as sessões de EMTr a fissura foi reduzindo gradualmente e o dado mais significativo ($p<0.004$) foi observado na 7ª sessão com 4200 pulsos. Dados sobre o término do efeito não constam na descrição do estudo (Politi e col., 2008).

O estudo de Rapinesi e col. (2016) foi mais longo e a redução da fissura foi observada após a 6ª sessão com 4320 pulsos ($p<0.001$), e após a 12ª.sessão com 8640 pulsos ($p<0.001$) com maior decréscimo em 8640 pulsos. Não houve diferença entre estes dois momentos de avaliação. O efeito em relação à linha de base se manteve no *follow up*, quatro semanas após o término das sessões ($p<0.003$). Porém houve aumento da fissura nas primeiras quatro semanas ($p<0.014$), após o término das sessões (Rapinesi e col., 2016).

Como já detalhado no tema lateralidade, Terraneo e col. em 2016 desenharam um estudo em dois estágios experimentais. O número total de pulsos aplicados grupo experimental foi de 39000. As análises estatísticas foram realizadas aos 19500 pulsos (8 sessões) no fim de cada fase. O grupo estimulado mostrou diferenças na redução fissura ($p=0.038$) e do consumo (Q-quadrado $p=0.004$ /logrank $p=0.0013$) em relação ao grupo controle que usou tratamento padrão com

farmacoterapia. Na 2ª fase, dez participantes do grupo controle trocaram para o tratamento de EMTr e fizeram o mesmo protocolo do grupo experimental da fase1.

Uma nova análise foi feita no fim da 2ª fase, e os autores compararam o resultado da dos dois grupos após 19500 pulsos. Em relação à fissura não houve diferença entre os grupos ($p>0.05$). Quanto ao desfecho redução de metabólitos de cocaína na urina, fizeram uma comparação das duas fases com o grupo controle. Na primeira fase treze participantes 61% consumiram cocaína usando medicamentos e esta proporção reduziu para 30% entre os dez que receberam a EMTr (Terraneo e col., 2016). Não houve análise do grupo experimental (EMTr da primeira fase) após a repetição do procedimento (39000 pulsos), como também nenhuma referência no estudo do tempo de efeito.

Camprodon e col. (2007) realizaram o primeiro estudo, publicado em 2007, com EMTr em sujeitos com desejo de interromper o uso de cocaína, sendo a via fumada preferencial dos participantes. Com desenho um randomizado controlado crossover teve como principal objetivo comparar os efeitos da EMTr do lado direito e esquerdo no CPFDL na redução da fissura. As intervenções de alta frequência no lado direito e esquerdo foram intercaladas por uma semana, ao menos, entre as sessões. Encontrou redução no “desejo de consumir cocaína” na estimulação à direita ($p=0.002$) e não à esquerda ($p=0.7368$). Na análise de tempo de efeito, quatro horas após EMTr, observaram diferença favorecendo um aumento da fissura ($p=0.020$), sem diferença com a linha de base ($p=0.463$). Com esse resultado os autores concluem que uma única sessão de EMTr (2000 pulsos) no CPFDL direito com parâmetros (10Hz/90%LM) produzem redução temporária (4h) na fissura por cocaína (Camprodon e col., 2007).

Hanlon e col. (2015) também realizaram apenas uma sessão usando EMTr *Theta burst* com pulsos contínuos TBSc. Direcionaram ao córtex pré-frontal medial CPFM esquerdo um total de 3900 pulsos divididos em 2 *trains* de 1800 pulsos. Em cada *train* foram aplicados 3 *burst* de 600 pulsos contínuos em 40 segundos. Como explicado anteriormente, a EMTr TBS condensa uma frequência de pulsos (*burst* de pulsos) em um único pulso e quando utilizada na forma contínua TBSc, é capaz de produzir efeitos inibitórios - depressão de longo tempo (LTD-like) (Huang e col., 2011; Chung e col., 2015; Hanlon e col.; 2015). Este estudo avaliou a mudança na fissura, mas principalmente quis observar a atividade cortical e confirmar a hipótese inibitória da TBSc além de investigar se a inibição local (CPFM) provocaria ativação

na área dorso lateral (Hanlon e col., 2015). Para verificar este efeito associou EMT a respostas hemodinâmicas BOLD (*Blood oxygen level dependent*) antes e após a TBSc (Hanlon e col., 2015).

Ao aferir a fissura, os autores usaram três tipos de comparação entre os dois grupos: redução da fissura, manutenção da fissura e aumento da fissura. No grupo TBSc real houve redução da fissura em seis indivíduos e em cinco os níveis anteriores de fissura se mantiveram, sem aumento da fissura neste grupo. No grupo TBSc placebo em seis indivíduos a fissura reduziu, dois não apresentaram mudança e em três a fissura aumentou. A diferença total entre os grupos apontou para maior redução entre o TBSc real ($p=0.0001$) do que no grupo placebo. Essa diferença corresponde ao aumento da fissura no grupo placebo, mas esta não aparece na “pontuação média” entre os grupos (Hanlon e col., 2015).

O número de pulsos variou entre os estudos, mas todos encontraram resultados favoráveis com efeitos de menor ou maior duração. Em relação à quantidade de pulsos e tempo de efeito, os resultados mostram que: 2000 pulsos no CPFDL direito produzem redução da fissura durante quatro horas (Camprodon e col., 2007), que 25000 pulsos na área homóloga esquerda reduzem a fissura sem considerar tempo de efeito (Ribeiro e col., 2012); que 19500 pulsos no CPFDL esquerdo, reduzem significativamente a fissura e o consumo de cocaína após as EMTr (Terraneo e col., 2016) e que se observa diminuição de fissura quando se atinge 4200 pulsos na mesma área (Politi e col., 2008). 4320 pulsos aplicados com bobina H-1 em ambos os hemisférios, com preferência à esquerda, reduzem a fissura, mas não diferem de 8640 pulsos (embora apresentem maior redução na linha do tempo), que os efeitos de 8640 sobre a fissura são mantidos por, pelo menos, um mês (Rapinesi e col., 2016); e com idêntica técnica e local de aplicação 12000 pulsos reduziram o consumo até seis meses após as sessões (Bolloni, e col., 2016). Todos os estudos acima citados usaram alta frequência. Um único estudo que usou 39000 pulsos na forma inibitória TBSc na área pré-frontal medial esquerda, observou diferença significativa na diminuição da fissura no grupo EMTr real pelo aumento da fissura no grupo controle placebo, mas não houve diferença significativa entre a “pontuação média” entre os grupos (Hanlon e col., 2015).

2.3.1.4 Técnicas de aplicação da EMTr

Como já descrito nos temas anteriores os estudos selecionados usaram três técnicas de aplicação, EMTr superficial com bobina em 8, EMTr profunda – EMTrp com bobina H-1 e EMTr TBSc com pulso contínuos com bobina em 8. Embora os desenhos tenham apresentado diferenças, os resultados entre os estudos foram semelhantes. Os dois estudos que usaram a bobina H-1 EMTrp, usaram o mesmo local de estimulação, número de trains por sessão e intensidade, com pouca diferença nos outros parâmetros. Ambos realizaram *follow up* com avaliação após um mês (Rapinesi e col., 2016); e três e seis meses (Bolloni e col., 2016), obtendo resultados positivos nos desfechos propostos.

A bobina em 8 foi usada na EMTr superficial focal nos quatro estudos restantes (Camprodon e col., 2007; Politi e col., 2008; Ribeiro, 2012; Terraneo e col., 2016). Comparado aos efeitos da bobina H-1 não se diferenciaram. É possível que a bobina H-1 por atingir áreas mais profundas produza efeitos mais prolongados. Rapinesi e col. (2015); Cecanti e col. (2015) e Girardi e col. (2015) também encontraram efeitos prolongados com EMTrp em estudos com usuários de álcool. Porém para que uma comparação de tempo de efeito entre a EMTr superficial e EMTr profunda seja efetiva, outros estudos com *follow up* semelhantes usando essas duas técnicas se fazem necessários.

Hanlon e colaboradores (2015) usaram EMTr/TBSc que produz um efeito inibitório. Os demais estudos usaram frequência excitatória. Além disso, a área de aplicação escolhida, também diferiu da aplicada com as outras técnicas (CPF DL). Por estas diferenças, somadas às particularidades da aplicação da TBSc contidas no tópico da descrição da técnica, não foi possível comparar a TBSc diretamente às outras formas de EMTr usadas neste grupo de estudos. No entanto, como mencionado no início deste tema, os resultados foram semelhantes às demais técnicas de aplicação.

2.3.1.5 Efeitos adversos e segurança

De maneira geral os procedimentos foram bem tolerados pelos pacientes. Os estudos observaram apenas efeitos adversos leves, como dor na área estimulada no início dos pulsos, desconforto nas primeiras sessões e cefaléia fraca. O efeito indesejado mais preocupante na aplicação da EMTr é a convulsão. Existe uma preocupação quanto a este efeito adverso na aplicação da EMTr em usuários de

cocaína (Terraneo e col., 2016; Rossi e col., 2008) e, possivelmente por questão de segurança, quatro estudos condicionaram o tratamento à desintoxicação total, alguns inclusive com os pacientes internados (Camprodon e col., 2007; Politi e col., 2008; Ribeiro, 2012; Hanlon e col., 2015).

Os três estudos mais recentes (Terraneo e col., 2016; Bolloni e col., 2016; Rapinesi e col., 2016) não relataram critério de inclusão de abstinência, no entanto não se diferenciaram dos demais estudos quanto aos efeitos adversos. Terraneo inclusive destaca, como um dos objetivos do estudo, avaliar a segurança da EMTr em usuários de cocaína.

Não obstante, medidas de segurança também foram tomadas pelos estudos que não fizeram desintoxicação. Terraneo usou Disulfiram – comumente usado para tratamento do alcoolismo – nos participantes do estudo. O álcool na abstinência, diferente da cocaína, provoca hiperatividade cortical após o término do efeito (Dom e col. 2005) e o uso concomitante à cocaína e associado à EMTr seria passível de riscos de convulsão. Bolloni limitou a quantidade de uso na sua pesquisa e excluiu quatro participantes do estudo pelo consumo demasiado de cocaína relatado na linha de base, por ser superior à quantidade aceita pelo estudo (Terraneo e col., 2016; Bolloni e col., 2016).

2.3.1.6 Outros desfechos

Alguns dos estudos apresentados realizaram outras avaliações concomitantes aos desfechos de fissura e consumo de cocaína. Hanlon e colaboradores demonstraram mudanças na atividade cortical através de observação sobre os sinais fMRI/BOLD de níveis corticais de oxigênio antes e após EMTr TBSc ativa e placebo. Os autores esperavam confirmar a hipótese de uma resposta de “conectividade anticorrelacionada” (Liston e col., 2014) entre o córtex pré-frontal medial e o CPFDL. Uma vez que fizeram inibição no CPFM desejavam provocar ativação no CPFDL.

Embora os resultados não tenham se apresentado de forma direta, observaram um aumento da atividade em regiões relacionadas ao centro executivo como precuneus direito e do giro angular, e maior redução da atividade na ínsula, giro temporal medial, tálamo e núcleo caudado em comparação com a condição placebo. Além de disso esperavam confirmar os efeitos inibitórios da TBSc de depressão de longo tempo (LTD-like), e encontraram redução da atividade evocada pela EMT tanto nas imediações da bobina, como em projeções nas regiões do

estriado ventral incluindo o núcleo accumbens ($p < 0,05$). De acordo com os autores estes efeitos foram confirmados pelo resultado de redução da fissura, já mencionado, pela inibição do CPFM na aplicação da TBSc ativa (Hanlon e col., 2015). Na observação isolada da TBSc placebo constataram diminuição na atividade do cíngulo, paracíngulo e giro frontal inferior ($p < 0,01$) (Halon e col., 2015).

Como desfechos secundários Camprodon e colaboradores investigaram mudanças de humor em EVA de tristeza, ansiedade, alegria e também em relação ao desconforto com EMTr em alta frequência no DLPCF bilateral, comparando os dois hemisférios. Observaram redução da ansiedade ($p=0.0034$) e aumento da alegria ($p=0.0139$) na estimulação à direita e aumento da tristeza ($p=0.0325$) à esquerda. Houve desconforto na estimulação em ambos os lados (Camprodon e col., 2007). Este estudo confirma resultados anteriores (Pascual-Leone e col., 1996).

Mudança na melhora da cognição foi um dos desfechos secundários investigado por Ribeiro, baseado em hipóteses sobre as disfunções cognitivas que podem ocorrer em indivíduos que fazem uso de cocaína de forma prejudicial. Aplicou uma série de testes específicos com objetivo de avaliar as funções da “memória, julgamento, capacidade de associar idéias, além de outras tantas”. Após EMTr com alta frequência (5Hz) no CPFDL esquerdo, o autor não observou diferença entre os grupos ativo e placebo (Ribeiro, 2012). Além desta ampla avaliação neuropsicológica, Ribeiro aplicou ainda escalas de depressão - *Hamilton Depression Rating Scale* – HDRS; ansiedade, *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS); impulsividade, *Barratt Impulsivity Scale* – BIS; e severidade de uso de substâncias, *Addiction Severity Index* – ASI. Encontrou diferença entre os grupos nas escalas de depressão ($p=0,019$) e ansiedade ($p=0.007$), apontando para melhora dos sintomas no grupo ativamente estimulado. Não houve diferença entre os grupos em relação à impulsividade. Resultados da escala ASI mostraram um aumento da preocupação com álcool no grupo EMTr placebo ($p=0,047$) (Ribeiro, 2012).

Terraneo e col. (2016) também avaliaram mudanças nos escores de depressão. Aplicaram a Sub-escala Lipman para depressão – SCL-90 antes e após EMTr e compararam com grupo de indivíduos que receberam tratamento farmacológico padrão. Os escores de depressão reduziram em ambos os grupos, mas sem diferença entre eles (Terraneo e col., 2016). Os autores incluíram avaliação de efeitos adversos do tratamento com EMTr na população alvo.

2.4. DISCUSSÃO

A principal motivação em fazer esta revisão foi encontrar novos dados sobre a estimulação magnética transcraniana de usuários de cocaína que se somassem aos dois estudos publicados em 2007 e 2008 (Camprodon e col., 2007; Politi e col., 2008), anteriormente analisados em nossa revisão publicada em 2015 (Apêndice A). Entre a revisão de 2015 e a presente pesquisa, outros dois estudos foram mencionados em revisões: Ribeiro e col., (2012) em Gorelik e col. (2014) e Hanlon e col. (2015) em Salling e Martinez (2016). Um comentário de Ferenczi & Deisseroth (2016) foi publicado sobre o estudo de Terraneo e col. (2016).

O que foi observado como marcante nos estudos de EMTr com dependentes de cocaína a partir de 2015, é que eles somam às pesquisas semelhantes anteriormente realizadas novos protocolos da EMTr até então não investigados no consumo compulsivo por cocaína, e pouco explorados nas outras compulsões. Por exemplo, a área pré-frontal medial – CPFM, encontrada na literatura desde 1996 em estudos que avaliaram mudanças de humor (Pascual-Leone e col., 1996), recentemente tem sido proposta como protocolo de tratamento para transtornos de consumo compulsivo. O primeiro estudo de caso, publicado por De Ridder e col. (2011) com usuário de álcool com a inibição no CPFM, especificamente na região dorsal, teve como resultado a redução de fissura. Este resultado, igualmente na forma inibitória de EMTr (TBSc), foi encontrado por Hanlon e col. (2015). Curiosamente alguns estudos mostraram resultados semelhantes de redução de sintomas compulsivos, quando ativaram a mesma área com EMTr em alta frequência (Downar e col., 2012; Cecanti e col., 2016), mostrando que tanto a inibição quanto a ativação do CPFM podem trazer benefícios para restabelecimentos de funções associadas no controle de impulso. Os mecanismos neuronais envolvidos, no entanto, não são completamente esclarecidos, necessitando estudos que complementem essas investigações.

A área CPFDL é a mais usada nos estudos de compulsão por SPAs, possivelmente porque já existem protocolos aprovados para outros transtornos psíquicos com EMTr (Lefaucheur e col., 2014). Nos estudos revisados neste trabalho, esta área foi alvo da maior parte dos autores, com resultados positivos nos respectivos desfechos (Camprodon e col., 2007; Politi col., 2008; Ribeiro, 2012; Terraneo e col., 2016; Bolloni e col., 2016; Rapinesi col., 2016). Destes, alguns aumentaram o campo de estimulação atingindo outras áreas pré-frontais (Bolloni e

col., 2016; Rapinesi col., 2016). A inibição desta área apresentou aumento da abstinência em estudo com tabagistas (Trojak e col. 2015). Em relação a este resultado, possíveis fatores podem estar condicionados ao hemisfério de aplicação.

Hanlon e col. (2015) têm como principal objetivo avaliar a relação entre estas duas importantes áreas, a de controle executivo (CPFDL) e a de tomada de decisão (CPFM), a partir da observação dos níveis de oxigênio dependente em fMRI. Esperavam confirmar a relação “anticorrelacionada”, proposta por Liston e col. (2014), observando ativação neuronal dorso lateral com inibição medial (Hanlon e col., 2015). Embora este efeito não tenha se mostrado de forma direta, seu estudo encontrou outras informações da ativação neuronal, como a diminuição local em áreas próximas à bobina e em projeções para o estriado ventral e aumento da atividade em regiões como no precuneus e giro angular. A possibilidade de modular áreas importantes de regulação do impulso relacionadas ao CPM e do sistema de recompensa (núcleo accumbens) leva os autores a colocar a inibição do CPM e a ativação do CPFDL como duas estratégias de tratamento para pessoas com transtornos compulsivos por substâncias com EMTr, no caso, com dependência de cocaína.

A opção de intervenção de acordo com a definição do hemisfério (lado direito ou esquerdo), teve uma apresentação introdutória trazendo cinco importantes autores em pesquisa da EMTr (Knoch e col., 2006; Pascual-Leone e col., 1996 George e col., 1999 Nahas e col., 2001 Speed e col., 2000). A idéia de reunir estes autores foi uma tentativa de entender algumas das hipóteses que eles lançam sobre a aplicação da EMTr em um dos hemisférios, e seus efeitos em área homóloga contralateral.

Algumas associações como comportamento de risco (Cruz, 2002) e mudanças de humor (Volkow, Koob e Mac Lellan 2016; Camprodon e col., 2007; Cruz, 1996) são relacionadas como consequentes ao uso prejudicial de SPAs. No que se refere às mudanças de humor, o aumento da alegria foi relatado na estimulação do CPFDL direito e aumento da tristeza na estimulação da mesma área à esquerda (Pascual-Leone e col., 1996). Estes resultados foram confirmados no estudo de Camprodon e col. (2007) que também observaram a redução da ansiedade e da fissura por cocaína quando compararam a EMTr nos dois hemisférios. Em outro estudo, a inibição do CPFDL direito (1Hz) também resultou em aumento da alegria e foi relacionada com o aumento do comportamento de risco

a partir de “escolhas menos conservadoras” (Knoch e col., 2006). Esses resultados parecem contraditórios quando se tem o olhar de efeitos opostos correlacionados, isto é, a ativação em um hemisfério provocaria inibição contralateral e vice-versa. A hipótese de resposta oposta contralateral aparece nos resultados de George e col. (1999) quando este grupo fez a estimulação do CPFDL esquerdo e observou redução da perfusão à direita. Nahas e col. (2001) também observaram efeito contralateral com frequência de 1Hz no CPFDL esquerdo na intensidade de 100%LM.

Protocolos recomendados para tratamentos de transtorno depressivo refratário foram os que usaram alta frequência no CPFDL esquerdo e baixa frequência na área homóloga contralateral (Lefaucheur e col., 2014). Os autores das diretrizes, no entanto, ressaltam que a dicotomia EMTr excitatória e inibitória deve ser relativizada porque, nesses resultados, alguns mecanismos do comportamento neurotransmissor subjacentes podem estar envolvidos. Eles sugerem que esta justificativa parece mais plausível do que “anticorrelação” aparente (Lefaucheur e col., 2014). Sobre este assunto, Speer e col. (2000) postulam que as respostas comportamentais, na inibição ou ativação de uma área, podem estar relacionadas a padrões individuais de atividade neuronal anteriores à aplicação da EMTr (Speer e col., 2000). Não obstante, resultados de redução da fissura e/ou consumo de cocaína foram observados nos estudos com estimulação no CPFDL EMTr à direita (Camprodon e col., 2007), à esquerda (Politi 2008 e col.; Ribeiro, 2012; Terraneo e col., 2016), bilateral (Bolloni e col., 2016; Rapinesi col., 2016) e com padrão inibitório TBSc na área CPFM com o foco da bobina para o pólo frontal esquerdo (Hanlon e col., 2015).

Os estudos de 2015 e 2016 também trouxeram para o grupo de estudos com cocaína e EMTr novas modalidades de aplicação. A estimulação com a bobina H-1, diferente da bobina focal com figura em 8, ocupa uma área maior na superfície do cérebro e atinge áreas mais profundas. Além dos dois estudos relativos à cocaína presentes nesta análise, seis estudos que estudaram compulsão por álcool usaram esta mesma técnica. Isto mostra o interesse crescente na investigação desta modalidade em estudos com SPAs. Alba-Ferrara e col. (2014) sugerem que esta modalidade é uma ferramenta importante nas investigações sobre o uso da EMTr em dependências de substâncias psicoativas pela forma não invasiva de atingir diretamente áreas relacionadas à tomada de decisão e atribuição de valores, como o

COF e cingulado anterior, além de outras áreas adjacentes ao CPFM, prejudicadas pelo o uso abusivo de SPAs (Volkow, Koob, Mc Lellan, 2016).

Outras técnicas de estimulação profunda são também eficazes, mas de caráter invasivo (cirúrgico), como a Estimulação Cerebral Profunda. Segundo Alba-Ferrara e col. (2014) este fato contribui para que a EMTr profunda com bobina H seja uma promessa para tratamento de dependentes por cocaína. Nesta revisão, o que se observou foi uma tendência dos estudos em investigar efeitos prolongados fazendo medições em *follow up* de um mês (Rapinesi e col., 2016) a seis meses (Bolloni e col., 2016) com resultados positivos na redução da fissura e consumo respectivamente. Também foi possível observar melhora nos sintomas compulsivos relacionados ao uso do álcool por seis meses (Rapinesi e col., 2015; Cecanti e col., 2015; Girardi e col., 2015).

A terceira técnica, EMTr *theta burst* - TBS inova primeiramente pela forma de padrão de inibição com EMTr. Diferente das outras técnicas, a relação ativação / inibição não é obtida pela aplicação em alta ou baixa frequência, mas pela intermitência ou continuidade dos pulsos aplicados. Outra diferença é o tempo da sessão, bastante curto em relação à EMTr superficial e profunda (Huang e col., 2011; Chung e col., 2015; Hanlon e col.; 2015). Nas diretrizes de 2014, uma discussão é colocada relativizando efeitos de depressão de longo tempo – LTD-Like com a modalidade contínua - TBSc e potencialização de longo tempo – LTP-Like com a modalidade intermitente - TBSi conferidos à EMTr TBS pelos investigadores da técnica (Lefaucheur e col., 2014; Huang e col., 2011; Chung e col., 2015; Hanlon e col.; 2015). A presente revisão não abrangeu este questionamento e se limitou a trazer os conceitos a partir do estudo de Hanlon e col. (2015), que compôs o grupo dos estudos analisados, e de outros autores referenciados por ele (Huang e col., 2011; Chung e col., 2015).

Pode-se atribuir à quantidade de pulsos efeitos transitórios ou temporários, sobretudo quando avaliações posteriores são mencionadas nos estudos. Nos estudos sobre tratamento das compulsões por SPAs com EMTr, medições em *follow up* foram encontradas principalmente nos estudos com a EMTrp. Os estudos de Rapinesi e col. (2016) e Bolloni e col. (2016) realizaram medições intermediárias produzindo mais informações sobre variações do efeito no tempo. Com 4.320 e 12.000 pulsos respectivamente, obtiveram prolongamento de efeito de um mês e seis meses. Por outro lado, o estudo de Camprodon e col. (2007) contribuiu com

dados sobre a transitoriedade de efeito com 2.000 pulsos, que foi observada após quatro horas. Já Politi e col. (2008) consideraram seus melhores resultados em relação à redução da fissura com 4.200 pulsos e, como avaliações posteriores não foram realizadas, acredita-se que nas sessões subsequentes os resultados foram mantidos. Ribeiro (2012), com 25.000 pulsos observou melhora em consumo em avaliação por duas semanas depois do término das aplicações e não relatou o tempo de manutenção do efeito na melhora da fissura. Já Terraneo e col. (2016), em estudo em duas fases comprovaram melhora de sintomas de fissura e consumo por cocaína com repetição de protocolo com 19.500 pulsos. Este estudo assim como o de Hanlon e col. (2015) (3.900 pulsos), não realizou *follow up*. No que se refere à relação entre o número de pulsos/tempo de efeito, os estudos que mais contribuíram foram os de Camprodon e col. (2007); Rapinesi e col. (2016) e Bolloni e col. (2016), por suas medições no tempo. O estudo de Terraneo e col., (2016), contribuiu com a repetição do protocolo com mesmo número de pulsos em grupos diferentes.

Como descrito no 5º tema deste trabalho, os efeitos adversos em todos os estudos foram leves,mas frequentes. Dentro desta seleção, um estudo se destaca por avaliar a segurança da EMTr nos usuários de cocaína, observando os efeitos da EMTr sem a condição de desintoxicação (Terraneo e col., 2016). Outros estudos do mesmo ano também optaram por não ter esta ressalva no critério de inclusão do estudo (Bolloni e col., 2016; Rapinesi e col., 2016), sem diferir dos efeitos adversos encontrados nos que mantiveram a abstinência dos participantes antes e durante as aplicações da EMTr (Camprodon e col.,2007; Politi2008 e col.; Ribeiro, 2012; Hanlon e col., 2015). Três possíveis fatores podem contribuir para os resultados de um estudo com indivíduos que fazem uso ativo de cocaína, quando não se tem a exigência da desintoxicação. Em primeiro lugar, na desintoxicação se faz necessária a medicalização para reduzir a fissura e a ansiedade, e isto pode ser um fator confundidor nos resultados. Em segundo, dependendo do tempo de desintoxicação, os pacientes em abstinência podem ter redução nos níveis de fissura e por isto os efeitos do tratamento da EMTr podem não ser tão evidentes. Por último, para um paciente que procura tratamento por compulsão por cocaína, a necessidade de ficar em abstinência antes da terapêutica pode ser um fator impeditivo de adesão ao tratamento. O Consenso de 2009 (Rossi e col., 2009) indica o uso cuidadoso da EMTr em indivíduos que façam consumo de substâncias que reduzam o limiar de convulsividade,mas não se refere a nenhum caso de efeito adverso grave no uso de

EMTr em usuários de cocaína. Uma vez que não existe na literatura outros estudos que investiguem esta relação - usuários de cocaína e segurança com EMTr - o estudo de Terraneo e col.(2016) traz uma importante contribuição para futuros estudos com esta população, e talvez esta abordagem seja um fator de facilitação para adesão de pacientes a este tratamento.

Desfechos complementares confirmam achados anteriores e lançam novas propostas acrescentando experiências ao conjunto de conhecimentos sobre esta técnica. As funções da memória, julgamento, capacidade de associar idéias, não sofreram mudanças com a EMTr em alta frequência no CPFDL nos usuários de cocaína (Ribeiro, 2012). No entanto, outras mudanças associadas à cognição, como a melhora da atenção sustentada e tempo de reação foram observadas em alcoolistas com EMTr de alta frequência na mesma área estimulada (Del Felice e col. 2016).

Sintomas depressivos são frequentemente associados a transtornos por dependência de substâncias (Terraneo e col., 2016), podendo ser primários (Rapinesi e col. 2013, 2014) ou secundários (Cruz, 1996) à compulsão. Observa-se que o uso compulsivo aumenta os sintomas depressivos, principalmente com o fim do efeito da substância, e que em fase tardia da abstinência são reduzidos (Cruz, 1996; Rapinesi e col., 2014). Em usuários de cocaína foi observada a redução dos sintomas depressivos e de ansiedade quando comparado com grupo placebo por duas semanas (Ribeiro, 2012), porém não se demonstrou haver uma correlação direta com a redução do consumo (Terraneo e col., 2016). No entanto, estudos específicos para o tratamento da depressão mostram resultados satisfatórios na melhora da depressão (Lefaucheur e o col., 2014). Rapinesi e col. (2013, 2014) observaram redução de sintomas depressivos e da ideação suicida, concomitante a melhora de consumo de álcool, com EMTrp. É possível que após a redução dos sintomas de fissura e do consumo compulsivo - com a continuidade do tratamento com EMTr - usuários de cocaína também se beneficiem com a melhora dos sintomas depressivos. Estudos de longo prazo são necessários para que essas respostas sejam mais contundentes nesta população.

Embora todos os estudos analisados tenham encontrado resultados positivos nos desfechos de redução da fissura e do consumo de cocaína, ao classificá-los por sua consistência em termos de randomização; grupo controle; cegamento; tamanho da amostra, em apenas três (43%) cumprem-se os critérios necessários para

inclusão em metanálises (Jansen e col., 2013). Dois estudos (35%) não foram controlados. Estes estudos (Politi e col., 2008; Rapinesi e col., 2016) repetiram os mesmos parâmetros de estimulação, que é um fator também importante e desejado nos estudos EMTr, chegando a resultados semelhantes com número aproximado de sessões (7 e 6) respectivamente. Como contribuição, o estudo de Rapinesi e col. realizou *follow up* de 1 mês, observando a redução dos níveis de fissura até 4 semanas após o término das sessões.

Os estudos de Camprodon (2007) e de Hanlon (2015), embora controlados, não realizaram um protocolo de tratamento determinando número de sessões. São experimentos iniciais - com apenas uma sessão em cada situação – introduzindo a técnica de EMTr superficial no tratamento da dependência de cocaína por Camprodon e col. (2007) e a EMTr TBS por Hanlon e col. (2015). No primeiro deles os autores observaram redução da fissura após EMTr no lado direito. Ao medir níveis de fissura 4 horas após o término, constataram que estes voltaram aos níveis da linha de base, demonstrando a transitoriedade do efeito da EMTr em uma única sessão de 2.000 pulsos, no hemisfério direito. No segundo estudo os usuários não estavam buscando tratamento para interromper o uso e a redução dos níveis de fissura foi considerada um desfecho secundário. A observação da mudança da atividade cortical foi o principal objetivo do estudo. Hanlon e col. (2015) constataram que a inibição da atividade na área pré-frontal dorso medial reduziu a ativação em áreas próximas como o núcleo accumbens, principal estrutura de recompensa e que se apresenta hiperativado nos dependentes de cocaína (Hanlon e col., 2015). Como descrito anteriormente a hiperativação do núcleo accumbens, de estruturas próximas e vias relacionadas às respostas de recompensa, são um dos principais desequilíbrios desencadeadores do processo da dependência (Volkow; Koob; McLellan, 2016). Estudos que avaliam a ativação cortical associados à EMTr, contribuem com informações importantes para avaliar o potencial neuromodulador desta ferramenta, e sua interferência nos processos biológicos envolvidos na dependência

Os três estudos restantes foram ensaios clínicos randomizados controlados, sendo dois deles com grupo controle, EMTr placebo e duplo cegamento (Ribeiro, 2012; Bolloni e col., 2016) e um com tratamento padrão de farmacoterapia sem cegamento para ambos os grupos (Terraneo e col., 2016). Ribeiro realizou um estudo bastante criterioso em relação aos instrumentos aplicados, cegamento e

seleção da amostra. O autor conclui que a EMTr ajuda na redução da fissura de consumo de cocaína. Considera um limite do estudo o uso da frequência de 5Hz comparando a estudos anteriores que aplicaram 10Hz e 15Hz Camprodon e col. (2007) e Politi e col. (2008) respectivamente. Em relação a isto, alguns estudiosos da EMTr consideram frequência alta a partir de 10Hz. Como dito anteriormente este estudo não foi publicado na forma de artigo, o que limita o acesso dos pesquisadores aos seus resultados.

Bolloni e col.(2016) observaram redução do consumo pela análise de metabólitos de cocaína no cabelo. A não diferenciação entre os grupos EMTr profunda ativa e placebo foi relacionada ao tamanho reduzido da amostra. A análise exploratória, demonstrou diferença entre os grupos considerando a medição ao longo do tempo (3 meses e 6 meses) com redução do consumo de cocaína no grupo EMTr ativo e não no grupo placebo. Este fato levou os autores postularem que uma amostra mais robusta produziria diferenças significativas entre os grupos, favorecendo os resultados no grupo EMTrp ativa. Os dados de abandono menor no grupo EMTr ativa do que no grupo placebo, foram indicativos de maior aderência ao tratamento no grupo experimental e relacionados ao fortalecimento de estruturas ligadas à “motivação, cognição e adesão” após a EMTr.

O estudo de Terraneo e col. (2016) apresenta uma amostra equilibrada, 16 no grupo experimental e 16 no grupo controle, com poucas desistências durante e após o primeiro estágio. Houve adesão da maioria do grupo controle (10 de 13 que completaram o 1º. estágio) ao protocolo da EMTr em segundo estágio. Os resultados favoráveis de redução de fissura e consumo de cocaína com o tratamento por EMTr comparados ao tratamento medicamentoso aumentam as perspectivas de enfrentamento deste desafiante problema, uma vez que a EMTr não produz os efeitos indesejáveis da farmacoterapia direcionada para esta população. A repetição do protocolo, em dois estágios, possibilita assegurar que os parâmetros de EMTr são adequados para esta finalidade.

Os estudos realizados até 2012, não foram incorporados à metanálise de Jansen e col. de (2013) pelo critério de controle placebo (Camprodon e col., 2007) e provavelmente porque o estudo de Ribeiro (2012) era desconhecido dos autores, uma vez que não foi publicado como artigo. Em 2014, nas diretrizes de Lefaucheur e col., o estudo de Camprodon e col. (2014) é citado com classe III, que inclui todos os estudos controlados, mas não foi considerado por ser o único estudo controlado

publicado, não preenchendo a exigência de pelo menos 2 estudos com “resultados clínicos semelhantes com o mesmo método de estimulação” (Lefaucheur e col., 2014). Com os novos estudos publicados a partir de 2015, o grupo de publicações sobre o uso de EMTr para dependentes de cocaína se tornou mais qualificado para fazer parte de revisões como estas acima descritas.

Em relação ao tamanho reduzido das amostras nos estudos de EMTr com dependentes de cocaína, algumas hipóteses podem ser lançadas. Por exemplo, o acesso e recrutamento desta população é bem mais complexo do que com usuários de outras substâncias lícitas ou socialmente aceitas, pelo próprio perfil do usuário de cocaína e/ou crack e local de maior concentração dos mesmos (Pomara e col. 2012; Cruz e col., 2013). Particularmente em nossa experiência com este tipo de estudo, encontramos dificuldade inicial de captar pacientes pela inviabilidade de se fazer uma divulgação ampla, devido ao limite da capacidade do programa em absorver uma grande quantidade de usuários.

Além disso, embora não seja considerado um procedimento invasivo, a EMTr pode provocar alguns efeitos indesejáveis inicialmente, e este fato contribuir para o abandono do estudo. Dentro dos efeitos indesejáveis se inclui a convulsão. Como citado anteriormente, até 2016 os estudos com dependentes de cocaína tinham a desintoxicação prévia à aplicação da EMTr nos seus critérios de inclusão. A desintoxicação tinha o objetivo de evitar episódio convulsivos, exigindo a abstinência de pelo menos quatro dias. Para alguns usuários manter este tempo de abstinência pode ser bastante difícil e até um impedimento de chegar ao tratamento.

As amostras reduzidas dos estudos é um dos fatores que contribuem para pouca consistência de alguns dos resultados. Outros critérios, anteriormente citados, como controle placebo, randomização e cegamento igualmente importantes, também necessitam ser observados. À medida que as investigações sobre tratamentos com EMTr avançam, os cientistas tendem a aprimorar seus métodos fazendo *follow ups* e repetindo protocolos. Acredito que alguns desses novos estudos inclusos nesta revisão, possam ser futuramente inseridos em metanálises e revisões sistemáticas, como os estudos com dependência por tabaco, álcool e comida (Jansen e col., 2013; Lefaucheur e col., 2014; Maiti e col., 2016). Isto permitirá uma avaliação mais confiável dos resultados da EMTr na dependência por cocaína e futura recomendação de seu uso terapêutico na clínica. É importante considerar a

necessidade da repetição de protocolos por diferentes grupos de pesquisa para que os resultados promissores sejam confirmados.

3 CONCLUSÃO

Este trabalho de revisão integrativa do conjunto de estudos que investigaram a redução da fissura e do consumo de cocaína/crack através da técnica de Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva – EMTr vem se somar a outras revisões de autores que se interessam por essa visão de tratamento para usuários de cocaína.

É crescente o número de estudos que usam desfechos de neuroimagens e neurofeedback, a fim de poder observar cada vez mais as mudanças neuronais que ocorrem a partir dos estímulos da EMTr, com a finalidade de investigar a relação entre as mudanças comportamentais e as mudanças neurobiológicas decorrentes.

A EMTr é uma intervenção que pode contribuir no processo da abstinência, por meio do restabelecimento de funções importantes do centro executivo e do controle do impulso. Essas áreas são bastante afetadas nos dependentes de substâncias psicoativas e este fator está relacionado ao impedimento da interrupção do consumo, mesmo quando desejado. Sua aplicação, na fase aguda do tratamento pode ajudar na melhoria dessas funções produzindo menor dependência e mais autonomia sobre as escolhas saudáveis e tomadas de decisão.

Existem muitos fatores envolvidos no restabelecimento de uma compulsão. A sua causa, deve ser um fator primordial a ser levado em conta. O trabalho de investigação do sujeito na sua compulsão, no processo de entender o porquê dessa relação, é o que pode restabelecer efetivamente sua condição de estabilidade e controle sobre suas reações, emoções.

Paralelamente ao tratamento das sessões de EMTr, é necessário que os usuários busquem as causas de sua compulsão, entendam as situações que se configuraram em suas vidas e que os levaram a um nível de consumo compulsivo e de dependência de substâncias psicoativas nocivas aos organismos. A EMTr portanto, pode ser um tratamento coadjuvante somado as outras terapêuticas, por exemplo, a psicoterapia e a meditação, entre outros tratamentos.

Há de se levar em consideração também os importantes fatores externos da estrutura social, do contexto, incluindo as políticas públicas existentes nas áreas da saúde, da educação, da assistência social, do nível de pobreza da população, falta de oportunidades, que acabam por levar as pessoas a uma situação de instabilidade psíquico-emocional, de impotência e de dependência.

Esses sete estudos acrescentam a outras pesquisas com EMTr, possibilidades de seu uso na dependência de cocaína. Todos os estudos aqui revisados tiveram resultados positivos. Com isto entendemos que a intervenção com EMTr demonstrou algum grau de eficácia na redução da fissura e/ou consumo da cocaína nas modalidades superficial, profunda e TBS contínua; que as áreas pré-frontais dorso lateral ou medial podem ser indicadas para este fim; que apesar de algumas semelhanças seus resultados apresentaram diferentes possibilidades quanto à escolha de seus protocolos no que se refere à estimulação ou inibição, hemisfério de aplicação e ao número de pulsos aplicados. Dentro desses estudos o uso seguro da EMTr com dependentes de cocaína, também pôde ser demonstrado.

Com os resultados acima acreditamos estar trazendo contribuições para futuras pesquisas sobre esta técnica de tratamento. Esperamos com isto incentivar novas investigações aprofundadas, monitoradas e avaliadas com seus resultados sistematizados, contribuindo para o acúmulo de conhecimento na área e no combate ao consumo desenfreado prejudicial dessas substâncias, como cocaína/crack.

Esta revisão procura fazer parte deste universo de estudos, trazendo uma compilação de trabalhos existentes significativos sobre o tema, que podem incentivar novas pesquisas com o uso da EMTr, rumo ao alcance de uma melhoria da qualidade de vida dos indivíduos e suas coletividades.

REFERÊNCIAS

ABDALLA, R.R. et al. Prevalence of cocaine use in Brazil: data from the II Brazilian National Alcohol and Drugs Survey (BNADS). **Addictive Behaviors**, v. 39, n. 1, p. 297-301, 2014.

ALBA-FERRARA L.M; FERNANDEZ F; DE ERAUSQUIN, G.A.The use of neuromodulation in the treatment of cocaine dependence. **Addict Disord their Treat.** 13(1):1–7, 2014

ANDRADA, N.C.; Abuso e dependência: crack. **Rev. Assoc.**

AMIAZ, R.; LEVY, D.; VAINIGER, D.; GRUNHAUS, L.; ZANGEN, A. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. **Addiction**, v.104, p. 653-60, 2009.

BAHLS, F.C.; BAHLS, S. Cocaína: origens, passado e presente. **Interação em Psicologia**, v. 6, n. 2, 2002.

BALDWIN, P.R.; ALANIS, R.; SALAS, R.The role of the habenula in nicotine addiction. **Journal of addiction research & therapy**, n. 2, 2011.

BARR, M. S., FARZAN F, WING V.C., et. al Repetitive transcranial magnetic stimulation and drug addiction. **Int Rev Psychiatry**.;23(5):454–466,2011.

BARKER, A.T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. **The Lancet**, v. 325, n. 8437, p. 1106-1107, 1985.

BATISTA, E.K. et al.A randomized placebo-controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with bilateral tDCS in patients with crack-cocaine dependence. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 12, p. pyv066, 2015.

BECHARA, A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. **Nature neuroscience**, v. 8, n. 11, p. 1458-1463, 2005.

BELLAMOLI, E.; MANGANOTTI, P.; SCHWARTZ, R.P; et. al. rTMS in the Treatment of Drug Addiction: An Update about Human Studies. **Behav Neurol.**, 2014.

BOGGIO, P.S. et al. Estimulação magnética transcraniana na neuropsicologia: novos horizontes em pesquisa sobre o cérebro Transcranial magnetic stimulation in neuropsychology: new horizons for brain research. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 28, n. 1, p. 44-9, 2006.

BOGGIO, P.S. et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. **Drug and alcohol dependence**, v. 92, n. 1, p. 55-60, 2008.

BOLLONI, C. et al. Bilateral transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex reduces cocaine intake: a pilot study. **Frontiers in Psychiatry**, v. 7, 2016.

BOTELHO, L.L. R.; DE ALMEIDA CUNHA, C.C.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.

BUBLITZ, Set al. Estresse em enfermagem: uma revisão integrativa. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 2, n. 3, p. 530-538, 2012.

CAMPRODON, J.A. et al. One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 86, n. 1, p. 91-94, 2007.

CASTALDELLI-MAIA, J. M. et al. The role of drug use sequencing pattern in further problematic use of alcohol, tobacco, cannabis, and other drugs. **Journal of Mental Health**, v. 24, n. 1, p. 9-14, 2015.

CECCANTI, M. et al. Deep TMS on alcoholics: effects on cortisolemia and dopamine pathway modulation. A pilot study. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 93, n. 4, p. 283-290, 2015.

CHO, S.S; STRAFELLA, A.P. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. **PloS one**, v. 4, n. 8, p. e6725, 2009.

CHUNG, S.W.; HOY, K.E.; FITZGERALD, P.B. Theta-burst stimulation: a new form of tms treatment for depression?. **Depression and anxiety**, v. 32, n. 3, p. 182-192, 2015.

CRUZ, M.S. Abstinência de cocaína: Um estudo de características psicopatológicas em dependentes que procuram tratamento. Dissertação de Mestrado. **Universidade Federal do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, 1996.

CRUZ, M. S.; VARGENS, R. W.; DE LEÃO RAMÔA, M. Crack. Uma abordagem multidisciplinar. **Prevenção ao Uso indevido de drogas**, p. 8, 2010.

DEL FELICE, A. et al. Neurophysiological, psychological and behavioural correlates of rTMS treatment in alcohol dependence. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 158, p. 147–153, 2016.

DE RIDDER, D. et al. Transient alcohol craving suppression by rTMS of dorsal anterior cingulate: an fMRI and LORETA EEG study. **Neuroscience Letters**, v. 496, n. 1, p. 5-10, 2011.

DI LAZZARO, V. et al. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. **The Journal of Physiology**, v. 586, n. 16, p. 3871-3879, 2008.

DIELER, A. C. et al. Can intermittent theta burst stimulation as add-on to psychotherapy improve nicotine abstinence? Results from a pilot study. **European Addiction Research**, v. 20, n. 5, p. 248–253, 2014.

DING, X.; LEE, S.W. Cocaine addiction related reproducible brain regions of abnormal default-mode network functional connectivity: a group ICA study with different model orders. **Neuroscience letters**, v. 548, p. 110-114, 2013.

DINUR-KLEIN, L. et al. Smoking Cessation Induced by Deep Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Prefrontal and Insular Cortices: A Prospective, Randomized Controlled Trial. **Biological Psychiatry**, v. 76, n. 9, p. 742–749, 2014.

DOM, G. et al. Substance use disorders and the orbitofrontal cortex. **The British Journal of Psychiatry**, v. 187, n. 3, p. 209-220, 2005.

DOWNAR, J. et al. Unanticipated rapid remission of refractory bulimia nervosa, during high-dose repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsomedial prefrontal cortex: a case report. **Frontiers in Psychiatry**, v. 3, p. 30, 2012.

EICHHAMMER, P.; JOHANN, M.; KHARRAZ, A. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 64(8), p. 951-3, 2003.

ESCHWEILER, G.W. et al. Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 99, n. 3, p. 161-172, 2000.

FELLI, M. et al. Disappearance of cocaine from human hair after abstinence. **Forensic Science International**, v. 154, n. 2, p. 96-98, 2005.

FERENCZI, E.; DEISSEROTH, K. Illuminating next-generation brain therapies. **Nature neuroscience**, v. 19, n. 3, p. 414–416, 2016.

FERREIRA, P. E.; MARTINI, R. K. Cocaína: lendas, história e abuso. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, n. 2, p. 96-9 2001.

FÍSICA PURA, YouTube, Indução Eletromagnética: Lei de Faraday, 20 de jul. 2012. Disponível em <<https://www.youtube.com/watch?v=yuRWx62DV54>>. Acesso em 06 de jan. 2017.

GEORGE, M.S. et al. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) changes relative perfusion locally and remotely. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 14, n. 3, p. 161-170, 1999.

GEORGE, M. S. et al. Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. **Archives of General Psychiatry**, v.58, n.4, p.345-352, 2001.

GEORGE, M. S. et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. **Neuroreport**, v. 6, n. 14, p. 1853-1856, 1995.

GIRARDI, P. et al. Add-on deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) in patients with dysthymic disorder comorbid with alcohol use disorder: A comparison with standard treatment. **World J Biol Psychiatry**, n. July 2013, p. 1–8, 2014.

GRALL-BRONNEC, M.; SAUVAGET, A. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation for modulating craving and addictive behaviours: a critical literature review of efficacy, technical and methodological considerations. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 47, p. 592-613, 2014.

GORELICK, A.; ZANGEN, A; GEORGE, M. S. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of substance addiction. **Anais da New York Academy of Sciences**, v. 1327, n. 1, p. 79-93, 2014.

GU, H. et al. Mesocorticolimbic circuits are impaired in chronic cocaine users as demonstrated by resting-state functional connectivity. **Neuroimage**, v. 53, n. 2, p. 593-601, 2010.

HALLETT, M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. **Nature**, v. 406, n. 6792, p. 147-150, 2000.

HALLETT, M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. **Neuron**, v. 55, n. 2, p. 187-199, 2007.

HANLON, C. A. et al. What goes up, can come down: novel brain stimulation paradigms may attenuate craving and craving-related neural circuitry in substance dependent individuals. **Brain Research**, v. 1628, p. 199-209, 2015.

HERREMANS, S.C.; BAEKEN, C.; VANDERBRUGGEN, N, et al. No influence of one right-sided prefrontal HF- rTMS session on alcohol craving in recently detoxified alcohol-dependent patients: results of a naturalistic study. **Drug Alcohol Depend**, v. 120, n.1, p. 209-13, 2012.

HOLLANDER, E. et al. Cross-cutting issues and future directions for the OCD spectrum. **Psychiatry Research**, v. 170, n. 1, p. 3–6, 2009.

HERREMANS, S. C.; BAEKEN, C. The Current Perspective Of Neuromodulation Techniques In The Treatment Of Alcohol Addiction: A Systematic Review. **Psychiatria Danubina**, v. 24, p. S14–S20, 2012.

HERREMANS, S.C. et al. Accelerated HF- rTMS Protocol has a Rate-Dependent Effect on dACC Activation in Alcohol-Dependent Patients: An Open-Label Feasibility Study. **Alcoholism-Clinical and Experimental Research**, v. 40, n. 1, p. 196–205, 2016.

HERREMANS, S.C. et al. The Impact of Accelerated Right Prefrontal High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Cue-Reactivity: An fMRI Study on Craving in Recently Detoxified Alcohol-Dependent Patients. **PLoS One**, v. 10, n. 8, p. e0136182, 2015.

HERREMANS, S.C. et al. Reduced intra-individual reaction time variability during a go-no go task in detoxified alcohol-dependent patients after one right-sided dorsolateral prefrontal HF- rTMS session. **Alcohol and Alcoholism**, v. 48, n. 5, p. 552–557, 2013.

HÖLSCHER, C.; ANWYL, R.; ROWAN, M. J. Stimulation on the positive phase of hippocampal theta rhythm induces long-term potentiation that can be depotentiated by stimulation on the negative phase in area CA1 in vivo. **The Journal of Neuroscience**, v. 17, n. 16, p. 6470-6477, 1997.

HONE-BLANCHET, A. et al. Noninvasive brain stimulation to suppress craving in substance use disorders: Review of human evidence and methodological considerations for future work. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 59, p. 184–200, 2015.

HÖPPNER, J.; BROESE, T.; WENDLER, L.; BERGER, C.; THOME J. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of alcohol dependence. **World Journal Biological Psychiatry**, v. 12, Suplem 1, p. 57-62, 2011.

HUANG, Y. et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. **Neuron**, v. 45, n. 2, p. 201-206, 2005.

HURTADO-GUMUCIO, J. Coca leaf chewing as therapy for cocaine maintenance. **Annales de Medecine Interne**, v.151, Suppl B, p. 44-8, 2000.

JANSEN, J.M. et al. Effects of non-invasive neurostimulation on craving: A meta-analysis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 37, n. 10, p. 2472–2480, 2013.

JOHANN, M.; WIEGAND, R.; KHARRAZ, A. et al. Transkranielle magnetstimulation bei nikotinabhängigkeit. **Sychiatr Praxis**, v. 30, S2, p.129-31, 2003.

KARCH, S.B. Cocaine: history, use, abuse. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 92, n. 8, p. 393, 1999.

KANDEL, Eric R. **Em busca da memória: o nascimento de uma nova ciência da mente**. Companhia das Letras, 2009.

KENNEDY, S.H.; JAVANMARD, M.; VACCARINO, F.J. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 42, n. 5, p. 467-475, 1997.

KIRMIZI-ALSAN, E. et al. Comparative analysis of event-related potentials during Go/NoGo and CPT: decomposition of electrophysiological markers of response inhibition and sustained attention. **Brain research**, v. 1104, n. 1, p. 114-128, 2006.

KOOB, V.; LE MOAL, M. Addiction and the brain antireward system. **Annu Rev Psychol**, v. 59, p. 29-53, 2008.

LARANJEIRA, R. et al. II LENAD—Levantamento Nacional de Álcool e Drogas. São Paulo: **Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas Públicas do Álcool e Outras Drogas**. Universidade Federal de São Paulo, 2012.

LEFAUCHEUR, J. et al. Evidence - based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clinical Neurophysiology**, v. 125, n. 11, p. 2150-2206, 2014.

LI, X.; HARTWELL, K.J.; OWENS, M.; et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex reduces nicotine cue craving. **Biological Psychiatry**, v. 73, n.8, p. 714-20, 2013.

LI, X. et al. 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**, v. 133, n. 2, p. 641–646, 2013.

LISTON, C. et al. Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. **Biological Psychiatry**, v. 76, n. 7, p. 517-526, 2014.

LOHESWARAN, G. et al. Brain Stimulation in Alcohol Use Disorders: Investigational and Therapeutic Tools. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 1, n. 1, p. 5-13, 2016.

LUIGJES, J. et al. [Neuromodulation as an intervention for addiction: overview and future prospects]. **Tijdschrift voor psychiatrie**, v. 55, n. 11, p. 841–852, 2013.

LUIGJES, J. et al. Deep brain stimulation in addiction: a review of potential brain targets. **Molecular psychiatry**, v. 17, n. 6, p. 572-583, 2012.

MACHADO, S. et al. Transcranial magnetic stimulation: applications for stroke rehabilitation. **Revista Neuroci**, v. 19, n. 2, p. 339-48, 2011.

MACHADO, S. et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Clinical Application in Neurological and Psychiatric Disorders: An Overview/Nörolojik ve Psikiyatrik Bozukluklarda Klinik Uygulamalar için Transkraniyal Manyetik Uyarım: Genel Bir Bakış. **Eurasian Journal of Medicine**, v. 45, n. 3, p. 191, 2013.

MAITI, R.; MISHRA, B.R.; HOTA, D. Effect of High-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation on Craving in Substance Use Disorder: A Meta-Analysis. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, p. appi.neuropsych. 16040065, 2016.

MARTINS, M.N. Princípios físicos da estimulação magnética transcraniana. **Arch. clin. psychiatry (São Paulo, Impr.)**, v. 31, n. 5, p. 213-215, 2004.

MATSUMOTO, M.; HIKOSAKA, O. Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. **Nature**, v. 447, n. 7148, p. 1111-1115, 2007.

MCLAUGHLIN, G.T. Cocaine: The history and regulation of a dangerous drug. **Cornell L. Rev.**, v. 58, p. 537, 1972.

MISHRA, B.R.; NIZAMIE, S.H.; DAS, B.; PRAHARAJ, S.K. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham controlled study. **Addiction**, V. 105, n.1, p. 49-55, 2010

MISHRA, B.R. et al. Comparison of Anticraving Efficacy of Right and Left Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Alcohol Dependence: A Randomized Double-Blind Study. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 27, n. 1, p. e54–e59, 2015.

NAHAS, Z. et al. Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI. **Biological psychiatry**, v. 50, n. 9, p. 712-720, 2001.

NESTLER, E.J. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 2, n. 2, p. 119-128, 2001.

NICASTRI, S. et al. Anormalidades de fluxo sanguíneo cerebral em indivíduos dependentes de cocaína. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 2, p. 42-50, 2000.

PASCUAL-LEONE, A. et al. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. **The Lancet**, v. 348, n. 9022, p. 233-237, 1996.

PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation: studying the brain--behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, 354, n.1387, p.1229-1238, 1999.

PASCUAL-LEONE, A.; CATALA, M.D. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. **Neurology**, v. 46, n. 2, p. 499-502, 1996.

PASCUAL-LEONE, A.; TARAZONA, F.; KEENAN, J.; TORMOS, J.M.; HAMILTON, R.; CATALA, M.D. Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. **Neuropsychologia**, 37(2), 207-217, 1998.

POLITI, E. et al. Daily sessions of transcranial magnetic stimulation to the left prefrontal cortex gradually reduce cocaine craving. **American Journal on Addictions**, v. 17, n. 4, p. 345-346, 2008.

POST, A.; KECK, M.E. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms?. **Journal of Psychiatric Research**, n. 35(4), 193-215, 2001.

PRIKRYI R.; USTOHAL, L.; KUCEROVA, H.P. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cigarette consumption in schizophrenia patients. **Brain Stimulation**.49:30-35., 2014.

PRIPFL J, Tomova L, Rienkany I, Lamm C. Transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex decreases cue-induced nicotine craving and EEG delta power. **Brain Stimulation**., 7(2): 226-233, 2014.

PROTASIO, M. I. B. et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Treat Substance Use Disorders and Compulsive Behavior. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets**, v. 14, n. 3, p. 331–340, 2015.

RACHID, F. Neurostimulation techniques in the treatment of nicotine dependence: A review. **Am J Addict**, v. 25, n. 6, p. 436–451, 2016.

RAPINESI, C. et al. Add-on high frequency deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) to bilateral prefrontal cortex reduces cocaine craving in patients with cocaine use disorder. **Neuroscience Letters**, v. 629, p. 43-47, 2016.

RAPINESI, C. et al. Alcohol and suicidality: could deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) be a possible treatment? **Psychiatr Danub**, v. 26, n. 3, p. 281–284, 2014.

RAPINESI, C. et al. Efficacy of add-on deep transcranial magnetic stimulation in comorbid alcohol dependence and dysthymic disorder: Three case reports. **Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry**, v. 15, n. 1, 2013.

PSIQUIATRIA, P. DE. Philip Leite Ribeiro “Estudo do efeito da estimulação magnética de repetição sobre o tratamento da dependência ao uso de cocaína”. p.130, 2012.

ROSA, M.O.; ABDO, G.L.; ROSA, M.A. Transcranial Magnetic Stimulation for Depression Associated with Cocaine Addiction A Case Series. **Journal of Ect.**, Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2014. p. 256-256.

ROSENBERG, O.; KLEIN, L.D.; DANNON P.N.; Deep transcranial magnetic stimulation for the treatment of pathological gambling. **Psychiatry Res**, v. 206, p. 111-3, 2015.

ROSTAMI, R. et al. The efficacy of repeated transcranial magnetic stimulation of the brain on the rate of material craving in addicts to methamphetamine. **Journal of Mazandaran University of Medical Sciences**, v. 22, n. SUPPL. 1, p. 163–173, 2013.

SeABD/UFS, Revisão Integrativa. Disponível em <http://www.seabd.bco.ufscar.br/referencia/pesquisa-bibliografica-1/o-que-e-revisao-integrativa>. Acesso em set. 2016.

SHEFFER, C.E.; MENNEMEIER, M.; LANDES, R.D.; et al. Neuromodulation of delay discounting, the reflection effect, and cigarette consumption. **The Journal of Substance Abuse Treatment**, v.45 (2): p. 206-14, 2013.

SIMON, D.P.; KREEK, M.J. Cocaine: Usage, Misuse, and Addiction Processes. An Overview. 2016.

SHEN, Y. et al. 10-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Reduces Heroin Cue Craving in Long-Term Addicts. **Biological Psychiatry**, v. 80, n. 3, p. E13–E14, 2016.

SOLOMON, R.L.; CORBIT, J.D. An opponent-process theory of motivation: I. Temporal dynamics of affect. **Psychological review**, v. 81, n. 2, p. 119, 1974.

SPEER, A.M. et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. **Biological Psychiatry**, v. 48, n. 12, p. 1133-1141, 2000.

STRAFELLA, A.P. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. **The Journal of Neuroscience Nursing**, v. 21, n. 15, p. 1-4, 2001.

TERRANEO, Alberto et al. Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: a pilot study. **European Neuropsychopharmacology**, v. 26, n. 1, p. 37-44, 2016.

TROJAK, B. et al. Transcranial Magnetic Stimulation Combined With Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial. **Brain Stimulation**, v. 8, n. 6, p. 1168–1174, 2015.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). Global Study on Homicide: Trends, Context, Data. Vienna: UNODC, 2011.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). World Drug Report 2015, Vienna, UNODC.

VAN DEN EYNDE, F.; GUILLAUME, S. Neuromodulation Techniques and Eating Disorders. **International Journal of Eating Disorders**, v. 46, n. 5, p. 447-450, 2013.

VOLKOW, N. D.; FOWLER, J. S.; WANG, G.J. The addicted human brain: insights from imaging studies. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 111, n. 10, p. 1444-1451, 2003.

VOLKOW, N.D. et al. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. **Molecular Psychiatry**, v. 9, n. 6, p. 557-569, 2004.

VOLKOW, N.D.; KOOB, G.F.; MCLELLAN, A.T. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 4, p. 363-371, 2016.

WAGNER, F.A.; ANTHONY, J.C. Into the world of illegal drug use: exposure opportunity and other mechanisms linking the use of alcohol, tobacco, marijuana, and cocaine. **American Journal of Epidemiology**, v. 155, n. 10, p. 918-925, 2002.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K.A. Revisal integrative: methodologies actualized. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

WING, V.C.; BACHER, I.; WU, B.S.; DASKALAKIS, Z.J.; GEORGE, T.P. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia. **Schizophrenic Res**, v. 139, n.1, p. 264-6, 2012.

WING, V.C.; BARR, M.S.; WASS, C.E.; et al. Brain stimulation methods to treat tobacco addiction. **Brain Stimuli**, v. 6, n.3, p. 221-30. 2013.

ZACK, M. et al. Effects of High Frequency Repeated Transcranial Magnetic Stimulation and Continuous Theta Burst Stimulation on Gambling Reinforcement, Delay Discounting, and Strop Interference in Men with Pathological Gambling. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 6, p. 867-875, 2016.

ZANGEN, A. et al. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. **Clinical neurophysiology**, v. 116, n. 4, p. 775-779, 2005.

APÊNDICE A

Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae

CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, 2015, 14, 000-000

1

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Treat Substance Use Disorders and Compulsive Behavior

Maria Isabel Brazil Protasio^{*1}, João Paulo Lyra da Silva², Oscar Arias-Carrión³,
Antonio Egidio Nardi⁴, Sergio Machado^{4,5} and Marcelo Santos Cruz¹

¹Program of Alcohol and Drugs, Institute of Psychiatry of Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

²Institute Philippe Pinel, Rio de Janeiro, Brazil

³Unidad de Trastornos del Movimiento y Sueño (TMS), Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud, México D.F., México

⁴Panic and Respiration Lab, Institute of Psychiatry of Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; National Institute of Translational Medicine (INCT-TM), Rio de Janeiro, Brazil

⁵Physical Activity Neuroscience Laboratory, Physical Activity Sciences Postgraduate Program of Salgado de Oliveira University, Niterói, Brazil

Abstract: Compulsions, like pathological gambling, binge-eating disorder, alcohol, tobacco or cocaine abuse and compulsive shopping have similar neurophysiological processing. This study aimed to examine the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in improving patient control over compulsive behavior. The rTMS modulatory role in cortical mesolimbic pathways possibly implies improvement of the inhibitory control system and compulsive consumption drive. Thus, craving reduction would be a component for control achievement. Within this context, 17 studies were found. Most studies applied rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex. Craving reduction was observed in 10 studies and was associated with improved control of compulsion in two of them. In one study reduction in consumption was found without reduction in craving. In addition, improvement in decision making was found in one study.

Please provide
corresponding author(s)
photograph
size should be 4" x 4" inches

Keywords: Alcohol, binge eating, cocaine, compulsion, gambling, repetitive transcranial magnetic stimulation, tobacco.

INTRODUCTION

The compulsive use of illicit drugs has similarities in its neurophysiological mechanisms to alcohol or tobacco abuse, eating disorders, compulsive shopping and pathological gambling [1-3]. Compulsive behaviors related to alcohol, tobacco and illegal drug abuse, pathological gambling, eating disorders and shopping involve directly or indirectly a large part of the population producing health, social, family and economic harm. The World Health Organization (WHO) estimates 2 billion as the number of people who use alcohol, 1.3 billion who use tobacco and 185 million who use illegal drugs. According to the WHO, 12.4% of all deaths worldwide are attributed to alcohol, tobacco and illegal drug use and 8.9% of the global burden of disease measured in disability adjusted life years lost in 2000 [4].

Alcohol abuse is related not only to addiction and to comorbidity with other mental disorders, but also to hypertension, heart disease, neurologic disorders like seizures, malnutrition, cancer, infectious diseases like

tuberculosis, HIV/AIDS and other sexually-transmitted diseases. Evidence of harm produced by compulsive substance use shows that 2.5 million people die per year because of alcohol use, with the 15 - 29 year old group being the most affected (320,000 deaths per year) [4]. Alcohol-associated liver cirrhosis killed 493,000 people in 2010 while liver cancer killed more than 80,000 [5]. Besides those diseases, alcohol abuse is linked to violence, accidents and work absenteeism [4].

Tobacco-related mortality for the year 2011 is estimated by the WHO in 6 million people including 600,000 non-smokers, with economic losses of some 500 billion dollars in 2010 [6]. The association of tobacco-related increased rates of heart and pulmonary diseases and multiple types of cancer is well known [7, 8].

Illegal drug use accounts for the loss of 20 million disability-adjusted life years according to the WHO [9]. Among illegal drugs, cocaine addiction is considered the second major cause of harmful consequences to human health, well-being and social performance [10]. Global estimates of cocaine users in the age range of 15-64 years old vary from 14 to 20 million people, or 0.3% - 0.5% of the world population [10]. Cocaine use is associated with severe health problems including cardiovascular diseases, addiction, other mental disorders and violence [11]. Information about

*Address correspondence to this author at the Program of Alcohol and Drugs, Institute of Psychiatry of Federal University of Rio de Janeiro, Rua do Oriente, 314/ap 401 CEP 20240-130, Rio de Janeiro, RJ, Brazil; Tel: ?????????????????????; Fax: ?????????????????????; E-mail: isabelbrazil@gmail.com

pathological gambling burden is less abundant, but is estimated to reach 0.2 to 5.3 % of adults in the world [12].

Binge eating disorder (BED) is associated with obesity and severe obesity [13, 14]. One-half of obese adults are also included in the criteria for BED [15]. Obesity is classified as a global epidemic, with high risk of psychiatric and clinical morbidity and mortality [13, 14]. More than half of the adult population is overweight or in the obese range and approximately 1 to 5% of the general population has BED [15, 16]. The increased use of public health services attributed to BED has resulted in its inclusion in preventative treatment programs [14]. Among the diseases associated with obesity are hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, heart disease, gallbladder disease and musculoskeletal disorders [14, 16]. Depression, poor life quality and low self-esteem are also associated with BED [14].

Non-adherence is one of the continued problems faced by public health programs aimed at treating addicts. Relapse tends to be mainly due to difficulties in impulse control, including attempts to avoid depressive symptoms or the presence of triggering stimuli [17-21].

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been approved by the Food and Drug Administration for treatment of drug-resistant unipolar depressive disorder, and there are many arguments for its therapeutic use [22-32]. Besides the speed of response, it does not have the adverse effects caused by pharmacological combinations such as weight gain and sexual dysfunction, or the reduction of cognitive functions caused by regular use of electroconvulsive therapy [33, 34].

This review aims to provide information on current research and main findings related to brain circuitries involved in illicit drugs, alcohol or tobacco abuse, eating disorders, compulsive shopping and pathological gambling, rTMS protocols and the rationale used for treatment.

With this in mind, we developed a strategy for search studies in the main data bases. The computer-supported search used the following databases: *Scielo, Pubmed/Medline, ISI Web of Knowledge, PsycInfo, Cochrane Library*. The search terms addiction, alcohol, binge eating, cocaine, craving, tobacco and gambling, were used in combination with transcranial magnetic stimulation, TMS, repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS, neuroimaging. Discussion has been focused mainly on systematic reviews, and controlled randomized clinical trials published in English, Italian, French, Spanish and Portuguese (all reported since 2000 until 2013), open-label trials and book chapters considered relevant to the neurobiology and possible rationales for rTMS application in chemical dependence.

Seventeen studies were identified. The study designs were randomized controlled trials, crossover studies, open clinical trials and pilot studies. Descriptions of clinical cases were not included. No studies using TMS in compulsive shopping were found.

BASIC PRINCIPLES OF rTMS

TMS has several relevant principles that must be highlighted in order to provide a better understanding about

its modes of action. In this section, we will present the main terminology of TMS that has so far been studied.

TMS is a non-invasive technique able to modulate human cortical excitability not only at the site of stimulation, but also at remote areas. TMS consists of essentially two pieces of hardware, the main unit – a capacitive high voltage, high current discharge system – and a stimulating coil [35]. TMS relies on Faraday's principle of electromagnetic induction. During stimulation the main unit discharges a strong, brief current through the stimulation coil. This in turn induces a relatively brief (~100µs), focal and rapidly changing magnetic field, perpendicular to the plane of the coil. When the coil is held against the scalp, the magnetic field passes unimpeded through the scalp and skull [36]. The time-varying magnetic field induces a weak and short-lived current, flowing in loops parallel to the orientation of the coil, at the site of stimulation that results in neuronal cell depolarisation or spiking. The induced current is dependent on rate of change of the current discharged through the coil [35].

In addition to being able to apply a single pulse of TMS, pulses can be applied in pairs or in trains, respectively referred to as *paired-pulse* and *repetitive TMS (rTMS)* [36, 37]. The protocol (i.e. the pattern and frequency of the pulse trains) of rTMS can be classified as being *conventional* or *patterned*. Conventional rTMS can be further subdivided into low frequency (<1Hz) and high frequency rates (>1Hz) of stimulation, and also whether it is applied during or immediately after a subject performs a task (referred to as *online TMS*) or whether the stimulation and task are separated in time (*offline TMS*) [38]. The success of online TMS relies on the pulse train altering neural activity during processing, while the success of offline TMS relies on the stimulation effects outlasting the stimulation period. Patterned TMS refers to protocols where short trains of pulses are separated by periods of no stimulation, and is only employed in an offline approach. The behavioral impact of TMS depends on the stimulation parameters used, though the neurophysiology of these differences remains unclear [36]. Despite the fact that the effects of conventional TMS in primary motor cortex can be measured objectively by recording motor evoked potentials, the effect of TMS on the majority of brain areas has no visible outcome and thus must be indexed by either changes in accuracy or response times (or both) in an appropriate task. If the stimulated area is causally involved during the processing of a task, and the TMS is administered at an appropriate time then TMS temporarily affects task performance (e.g. decreases in accuracy or increases in reaction time) [24, 35, 39, 40]. Consequently, online TMS is sometimes referred to as using TMS in 'virtual lesion' mode [24, 41]. Under certain circumstances TMS can improve task performance. For example if the target area is not required for the task or the TMS pulse is administered at an inappropriate time, then the TMS either has no effect or can facilitate task performance; the latter effect is consistent with intersensory facilitation [42]. Unlike offline rTMS (conventional or patterned), the effects of online rTMS appear to be short-lived. This allows the investigation of when an area is causally involved in a cognitive function and is often referred to as using TMS in neurochronometric mode [41].

Given the fact that TMS induces a current in the brain, one might reasonably ask *where* is this current induced, i.e. where is the locus of excitation? Considering that magnetic field strength decreases rapidly with distance, it seems reasonable to expect that elements in the cortical mantle are preferentially affected, with minimal impact on sub-adjacent white matter. Indeed, this was supported by evidence from simulations of the effects of TMS on increasingly realistic whole heads and somewhat less realistic phantom heads (containers filled with physiological saline solution) [43-45]. Within the gray matter, mathematical modeling and empirical evidence suggest that excitation is most likely to occur at axonal bends, terminals and hillocks (where the cell body joins the axon), that is, locations where the spatial derivative of the induced voltage exceeds a particular negative value [46]. Neurons with lower thresholds activate first and can propagate the excitation along axons and therefore to connected regions [47].

As magnetic field intensity decays rapidly with distance, successful stimulation of a target tissue depends on choosing appropriate stimulation intensity [48-51]. However, at present there is no consensus on the optimum way to do this. Some investigators use a set intensity for all subjects in a study [e.g. 52]. However, given that there are likely to be intersubject differences in factors such as target depth and the target area's local connectivity, the minimum stimulation threshold is likely to vary across individuals [53]. Thus, the choice of an arbitrary fixed stimulation intensity may lead to subjects being under or over-stimulated. If the targeted area is under-stimulated, the probability that the TMS-induced current will affect processing is reduced. Over-stimulation increases the area of cortex being stimulated and increases transynaptic current spread, potentially confounding interpretation of results. Furthermore, overstimulation increases the likelihood of adverse reactions to TMS, such as peripheral nerve stimulation and, importantly, increasing the possibility of seizures [35, 54].

The alternative is to attempt to adjust the stimulation intensity for each participant in an experiment, most commonly by calibrating the stimulation intensity to a percentage of each participant's motor threshold (MT) [35, 55]. When TMS is applied over primary motor cortex (M1), the induced currents depolarize neurons in the corticospinal tract. If the intensity of stimulation is high enough, this results in a motor-evoked potential or a visible twitch in the muscle corresponding to the stimulated cortical area [36, 37]. The MT is often defined as the minimum TMS intensity that elicits a response (either motor-evoked potential or twitch) in the contralateral thumb (abductor pollicis brevis) or index finger (first dorsal interosseous muscle) in at least 50% of the trials. MT is lowered by voluntarily contracting the muscle (active MT) relative to the resting MT [56]. Initial studies found no relationship between a subject's MT and their phosphene threshold (the minimum intensity required to elicit phosphenes on 50% of trials of visual cortex stimulation), calling into the question the suitability of using MT as a means of calibrating intensity for areas outside M1 [35]. However, more recent work has shown that thresholds for motor and visual cortices are correlated when the thresholding procedure is the same across sites, providing a validation of the use of MT-calibrated stimulation intensities in non-motor areas. An alternative approach, where the MT

is scaled according to the difference in depth between M1 and the cortical site of interest, is also promising, although requires empirical testing [49, 57].

The focality of the induced current is affected by the shape of the stimulating coil. While a circular coil generates the strongest magnetic field, the most commonly used coil is the figure-of-8 design [36, 58]. In the latter, the induced electric field under the intersection of the 8, sometimes referred to as the 'hot spot', is double the magnitude of that induced at the wings. For certain target sites and coil orientations, the wings may be sufficiently distant from the scalp that the magnetic field produced by them may be discounted. However, this may not always be the case, and the field produced by the wings may be sufficient to induce unwanted current in peripheral muscles, nerves or possibly neural tissue [4]. Approximations of the actual extent of induced neural current can be obtained from mathematical three-dimensional head models and phantom head simulations. However, these estimates do not provide information regarding the physiologically effective spatial resolution, i.e. the distance between two points where stimulation produces different responses. For example, though the area that experiences at least 90% of the maximum induced current is thought to be greater than 1cm², using single pulse TMS it is possible to resolve sites less than 1cm apart in motor and premotor cortex [43, 59]. It is likely that effective spatial resolution will be affected by the stimulation intensity and protocol, with higher intensities and increasing number of pulses decreasing resolving power. Nonetheless, sites as close as 2cm have been effectively resolved using short pulses of high frequency rTMS [52]. The effective spatial resolution is also affected by properties of the stimulated tissue, including orientation of neurons, areas of local and distant connectivity, as well as the pre-existing activation state of the network, although to what extent is unknown.

It is important to distinguish the time difference between persistence of the neural effects and the behavioral effects. As discussed above, invasive animal studies suggest that changes in neural activity induced by single, paired or repetitive TMS may persist for greater than 500 ms; however, the effect on behavior in humans is considerably shorter than this. For example, by using single and paired-pulse TMS it is possible to show disruption in a task (for example, increased reaction times) during a particular time window much smaller than half a second. A single pulse TMS significantly impairs semantic processing when delivered at 250 ms post-stimulus onset, but not ≤ 200 ms before or ≥ 300 ms afterwards [60]. Paired-pulse TMS to the frontal eye fields impairs stimulus discriminability when the pair of pulses occurs at 40 and 80 ms, but not at 0 and 40 or 80 and 120 ms onwards [61]. These studies suggest that the effective temporal resolution of TMS is approximately 40-50 ms, although this is likely to be dependent on stimulation parameters and properties of the stimulated tissue.

BRAIN CIRCUITRY OF ADDICTION: PREFRONTAL CORTEX AS A KEY AREA

Compulsive consumption disorders are commonly associated with imbalance in the inhibitory system in the corticomesolimbic pathway that involves structures such as

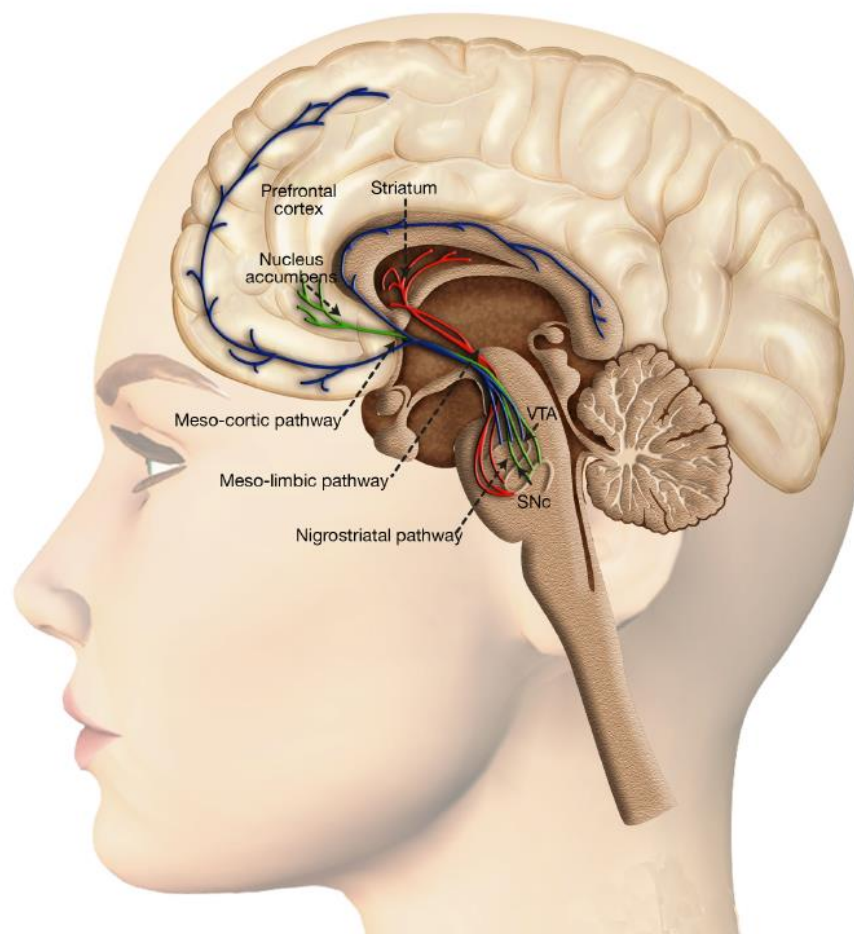


Fig. (1). Reward system and brain structures involved. In the human brain, dopaminergic neurons located in substantia nigra (SNc) and in ventral tegmental area (VTA) have axons that project to the striatum and to the dorsal and ventral prefrontal cortex (dPFC and vPFC). Some other brain structures, such as supplementary motor area (SMA), rhinal cortex, pallidum and subthalamic nucleus are also influenced by reward [69].

the tegumentary ventral area, nucleus accumbens (NA) (reward area), the prefrontal cortex in the orbitofrontal region (decision-making region), and the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (executive control) (Fig. 1). This pathway has dopamine (DA) as its main neurotransmitter and responds to reward stimuli with release of DA [62, 63]. Substances such as cocaine, for example, block recapture of dopamine in the NA and of glutamate in the prefrontal cortex (PFC), keeping a large quantity of these neurotransmitters circulating [62-66]. This event harms the local inhibitory system and causes depletion of DA D2 receptors and glutamatergic receptors [62, 66, 67]. Consequently, the production of these substances especially in the NA becomes compromised, as does the very reward mechanism [66, 68, 69].

The PFC has a regulatory function and modulates neurotransmitter release, mainly by the action of γ -aminobut-

yrilic acid, the main inhibitory neurotransmitter that acts on DA, as well as on glutamate and circulating noradrenaline [65, 70-73]. Neuroimaging studies with cocaine, tobacco and methamphetamine addicts showed periods of orbitofrontal cortical hyperactivation during a phase of consumption and hypoactivation in an abstinent phase; these related to a decreased metabolism and reduction in DA D2 receptors in the nucleus accumbens [65, 74]. This imbalance in the centers of execution, planning and decision-making, due to a lost capacity to modulate connections in this pathway could be related to difficulty in maintaining abstinence in individuals wishing to interrupt the use of drugs, since reduction in D2 receptors in the nucleus accumbens could reflect the maintenance of addiction [66, 74, 75]. Other neurotransmitters such as serotonin, opioid peptides, endocannabinoids, acetylcholine, dynorphin and noradrenaline are also involved in the acute phases of ingestion, as with the side effects of withdrawal in different compulsive

consumption disorders [66, 76]. Release of glucocorticoid stress hormone is also a factor in causing dopaminergic modulation in the ventral striatum and in the shell of the nucleus accumbens facilitating addictive behavior [66].

PREFRONTAL CORTEX, MEMORY AND ADDICTION

Other important structures are in the corticomesolimbic pathway such as hippocampus (related to memory conversion) and amygdala (emotional control) [66]. The amygdala is activated by emotional stimuli, such as reward, and is regulated by the decision-making center in the prefrontal/orbitofrontal cortex [65, 66]. Release of DA is associated to the warning system for important motivational stimuli and also facilitates long-lasting neuroplastic changes [77]. Afferent glutamatergic connections of the amygdala directed at the PFC are responsible for learnt emotional events and for behavior associated to environmental stimuli, such as fear and anxiety, common to abstinence of psychoactive substances [78].

One of the manifestations of the physiology of addiction is tolerance that will generate a necessity for more potent stimuli. Initially it occurs due to an increase in reward threshold, aiming at a feeling of reward (pleasant sensation) and later because of the depletion of neurotransmitters for reduction of the symptoms of abstinence (sensation of discomfort) [66, 79]. Authors postulate that this change in molecular modulation interferes in the responses to natural reinforcements, such as hunger, thirst and sex [65, 66]. They attribute the compulsive consumption to a negligence of natural reinforcements due to the competition of exogenous stimuli that would generate a sort of motivational change [65, 80]. The body would activate the adaptive mechanism. The neuroplastic capacity of neurons associated to emotional learning and conversion of long-term memories in these areas are factors that lead authors to relate drug compulsion to procedural memory, resulting in an unconscious and/or automatic behavior of consumption and, possibly, to the acquisition of a distorted way of perceiving vital elements and situations [65, 66, 72, 81].

EFFECTS OF rTMS ON SUBSTANCE USE DISORDERS AND COMPULSIVE BEHAVIOR: ALCOHOL, COCAINE, TOBACCO, BINGE EATING AND PATHOLOGICAL GAMBLING

Long-lasting influences on the brain depend on changes in synaptic strength, such as alterations in dendritic spines. Such anatomical changes may result secondarily in extended changes in synaptic strength which, in effect, is the function of rTMS. This effect has been seen in psychiatric disorders and associated with assessable behavioral changes [36, 37, 82]. This finding raises the possibility of therapeutic applications of rTMS in order to alter or modulate function of the brain's neural circuitry that is believed to be disorganized in certain disorders. rTMS is considered a brain system-based neuromodulatory treatment due to its focus on directly targeting the neural circuitry of these disorders, shifting the perspective of treatment from changing the neurochemistry within the synapse [32, 36]. Therefore, in this section, we will present the main findings related to the

potential therapeutic effects of rTMS in chemical dependence (Table 1).

The PFC is the location preferentially stimulated in studies of rTMS in psychiatric disorders and addictions [25, 31]. Since it is an area responsible for controlling choices of risk and decision-making, and is reciprocally connected to the limbic and meso-striatic areas, the modulatory effects of rTMS in the PFC possibly reflect changes in decision-making and emotional behavior, aside from the reduction in craving and the impulse of compulsive behavior [31, 65, 83-87]. The release of neurotransmitters and changes in neuronal cell excitability observed in the application of rTMS in the PFC are hypotheses underlying generation of these results [29, 88-90].

rTMS and Tobacco

Some studies have verified satisfactory efficiency in the reduction of craving or consumption of tobacco. Among these, the drawings, the stimulated area and protocols of stimulation varied. Johann *et al.* and Li *et al.* chose randomized studies in crossover double-blind design in single sessions, while Eichhammer *et al.* developed a randomized study in a crossover double-blind design with two sessions of rTMS [27, 91, 92]. The last authors used 20 trains of 50 pulses at 20Hz for 90% MT with 42.2s inter-trains and observed a significant reduction in tobacco consumption, although the levels of craving showed no significant reduction. In contrast, Johann *et al.* and Li *et al.* reported significant reductions in craving. The parameters used in Johann *et al.* study were not disclosed; those used in Li *et al.* study were: 10 Hz for 100%MT, 5s, 10s inter-trains for 15m; 3000 pulses followed by stimuli to induce smoking [91, 92]. In the latter study, the authors placed the coil 6 cm instead of 5 cm before the resting motor threshold, in the DLPFC [92].

Other studies used a double-blind, randomized design with two groups: active stimulation and placebo stimulation (control). Amiaz *et al.* subdivided the groups to create four groups, such that in both the active and placebo stimulation groups each subgroup received neutral incentive stimulation or an induction to smoke. As a result, after 10 sessions of rTMS with 20 trains for each session at 10Hz for 100% MT with 22.26s inter-trains, the actively stimulated group showed a significant reduction in cigarettes smoked and in self-reported craving; reduced levels of cotinine in the urine were also noted [87]. Wing-applied rTMS was used in patients that were schizophrenic smokers for 4 weeks with 20Hz/90% MT in daily sessions (20 sessions) and 25 trains of 30 pulses for 30s inter-trains. Despite the abstinence time, the levels of craving did not increase in the first week of stimulation and throughout the 2-4 weeks that followed. Nevertheless, an increase in craving in the control group was noticed after the placebo rTMS session [93]. Scheffer *et al.* did not find a reduction in tobacco consumption after rTMS, although the results pointed to a reduction in impulsive choices and increase in projections for future gain. In this study, the participants were not motivated to interrupt the use of tobacco, which led the authors to postulate that motivation and intention interact along with the rTMS [94].

Table 1. Summary of open and controlled studies rTMS in substance use disorders and compulsive behavior.

Study	Design	N	rTMS Protocol	Efficacy	Safety
TOBACCO					
Eichhammer <i>et al.</i> 2003 [27]	Crossover 2 sessions	14	20 Hz-rTMS to L-DLPFC 90%MT	**Significant reduction in consumption was observed, however with no reduction in craving.	Mild headache in two case after active rTMS
Johann <i>et al.</i> 2003 [91]	Crossover 1 session	11	-	*Significant reduction in craving.	No adverse effects
Amiaz <i>et al.</i> 2009 [87]	RCT 10 daily sessions	48	10Hz-rTMS to L-DLPFC 100%MT	Significant reduction in craving***, consumption* and urine cotidina levels*.	One of subject sham rTMS group dropout the study due adverse effects non specified
Rose <i>et al.</i> 2011 [96]	Crossover 3 sessions in different days	15	10Hz or 1Hz to SFG 1Hz to MOC control	Increase in craving in favor of 10Hz after smoking cues and reduction in craving after neutral presentations.	No adverse effects
Wing <i>et al.</i> 2012 [93]	RCT 20 sessions	6 rTMS 9 sham-rTMS	20Hz-rTMS to bilateral DLPFC 90%MT	In abstinence time craving haven't increase in active-rTMS group until the fourth week. Significant reduction in *desire to smoke and ***intention to smoke. Craving increase in sham group.	No adverse effects
Li <i>et al.</i> 2013 [92]	Crossover 1 session	16	3000 pulses to L-DLPFC 10Hz 100%MT	*Significant reduction in craving.	mild discomfort at the start of stimulation
Scheffler <i>et al.</i> 2013 [94]	Crossover 3 sessions separated by at least 48h	32	20Hz-rTMS to L-DLPFC 10Hz-rTMS to L-DLPFC 100%MT Sham-rTMS	*Decrease in delay discounting in favor of 20Hz when compared with 10Hz and sham. No reduction in smoking.	No adverse effects
ALCOHOL					
Herremans <i>et al.</i> 2009 [97]	Crossover 1 session	31	20Hz-rTMS to R-DLPFC 110%MT	No significant changes in craving	No adverse effects
Mishra <i>et al.</i> 2009 [98]	RCT 10 daily sessions	30 rTMS 15 sham-rTMS	10Hz-rTMS to R-DLPFC 110%MT	**Significant reduction in craving in favor of 10-rTMS group compared to sham-rTMS.	One patient developed a seizure after the third sham rTMS session. One of the subject of active rTMS group develop scalp pain and withdrew of the study and five reported transient headache.
Höppner <i>et al.</i> 2011 [99]	RCT 10 daily sessions	10 rTMS 9 sham-rTMS	20Hz-rTMS to L-DLPFC 90%MT	No changes in craving and mood, changes in attention blink.	No adverse effects
COCAINE					
Campredon <i>et al.</i> 2007 [29]	Crossover 1 session	6	10Hz-rTMS to L/R-DLPFC 90%MT	**Significant reduction in craving in right DLPFC for 4h, no differences in craving in left DLPFC.	No adverse effects
Politi <i>et al.</i> 2008 [31]	Open study 10 daily sessions	36	15Hz-rTMS to L-DLPFC 100%MT	***Significant reduction in craving at 7 sessions of 4,200 pulses.	No adverse effects
BINGE EATING					
Uhrer <i>et al.</i> 2005 [100]	RCT 1 session	13 rTMS 15 sham-rTMS	10Hz-rTMS to L-DLPFC 110% MT	*Craving maintained in TMS group and increase in sham group.	No adverse effects
Walpoth <i>et al.</i> 2008 [103]	RCT 15 sessions	7 rTMS 7 sham-rTMS	20Hz-rTMS to L-DLPFC 120% MT Sham-rTMS	*Significant decline in binges per day, however no difference between groups.	Five of subjects reported transient headache after rTMS
Van den Eyden <i>et al.</i> 2010 [102]	RCT 1 session	17 rTMS 20 sham-rTMS	10Hz-rTMS to L-DLPFC 110% MT	*Decrease in urge to eat in 10Hz-rTMS group and *fewer binge-eating episodes.	Five of subjects reported transient headache from each group. One was dropped the study
Barth <i>et al.</i> 2012 [101]	Crossover 2 sessions (1 active, 1 sham)	10	10Hz-rTMS to L-DLPFC 100% MT Sham-rTMS	**Significant difference in craving after 10Hz-rTMS, however no difference between active and sham rTMS.	Mild pain are reported in both situations rTMS and control groups
PATHOLOGICAL GAMBLING					
Rosenberg <i>et al.</i> 2013 [104]	Pilot study 15 sessions	5	H-coil TMS on both sides with preference on L-DLPFC 1Hz 110%MT	No evidence of improvement on addiction reduction	No adverse effects

Abbreviations: N= number of subjects; rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation; DLPFC = dorso lateral prefrontal cortex; MT = motor threshold; ITI = inter-trials interval; RCT = randomized controlled trial. RCT = randomized controlled trial; SFG = superior frontal gyrus; MOC = motor cortex; TMS = transcranial magnetic stimulation; L = left; R= right.

Significant level at $\leq 0.05^*$, at $\leq 0.01^{**}$, at $\leq 0.001^{***}$

In the majority of studies the left DLPFC was the stimulated area [27, 91-94]. The superior frontal gyrus (SFG) as key location for the modulation of craving was evidenced in a study that used high-frequency stimulation (10Hz) and low-frequency stimulation (1Hz) as trial interventions and stimulation of the motor area as control. The authors observed an increase in craving with high-frequency stimulation of the SFG and a reduction in craving with low-frequency stimulation of the SFG in response to trigger and neutral stimuli, respectively. The parameters used were 1Hz or 10Hz/ 90% of the LM (define when first used and add to abbreviations list) in 3 periods lasting 2.30 minutes each [95, 96].

rTMS and Alcohol

Craving levels were evaluated in three studies that applied rTMS to chronic alcohol dependants. Two of them chose the right DLPFC as stimulation area. Herremans *et al.* strove to measure craving in natural environments during weekends in a crossover study. Measurements were made right after the rTMS on Saturday and upon returning to the clinic on Monday; these did not reveal a reduction in craving. The results were similar in the group that received active rTMS and in the control group (placebo stimulation). During the sessions, 14 trains lasting 1.9s with 12s inter-trains were applied, with a frequency of 20Hz and an intensity of 110% MT [97]. Mishra *et al.* found a significant reduction in craving by actively stimulating chronic alcohol users. In the single-blind study, 30 individuals received active stimulation and 15 individuals (control group) received placebo stimulation. Stimulation parameters were: 10 sessions of rTMS of 10Hz at 110% MT, with 20 trains of 4.9s with 30s inter-trains. The study assessed levels of craving at three times: before, right after the rTMS sessions and one month after the last session. The authors realized that the reduced levels of craving were consistent in the last assessment [98].

Höppner *et al.* assessed the levels of craving and moods through surveys and the *attentional blink* with projections of pictures related to alcohol. In their randomized study with 19 women, 10 being actively stimulated and 9 in the control group, the left DLPFC was stimulated at 20Hz. In relation to craving and mood, the results were not significant, although an increase in the *attentional blink* effect was observed after rTMS [99].

rTMS and Cocaine

Up until now, there have been only two reports on the effects of rTMS to reduce craving for cocaine-subjects. Camprodon and collaborators in a crossover study analyzed a single rTMS session in the left and right dorsolateral prefrontal cortices. They observed not only a significant, yet transitory, reduction in craving, but also a reduction of anxiety and increase in happiness immediately after the rTMS session in the right hemisphere. This effect lasted up to four hours and was not observed after the session in the left hemisphere. During both sessions the participants received 20 trains lasting 10s with a 1m inter-train, in the frequency of 10Hz at 90% MT. The authors suggest that application of high frequency rTMS to the right DLPFC

suppresses neuronal cell activity in the contralateral region, this being associated to the reduction in craving for cocaine [29]. The results of gradual reduction in cocaine craving in this study with open design were obtained by applying high frequency rTMS with the following parameters: 15Hz at 100% MT in the left DLPFC in daily sessions of 20 trains of 2s for 30s inter-trains during 10 days. These authors found that, from the seventh session on (4,200 pulses), there was a significant reduction in craving [31].

rTMS and Binge Eating

The studies that investigated the rTMS reduction of compulsion for food were unanimous in their choice of the left DLPFC as stimulated area. Uher's group presented results in a single session of rTMS using 20 trains of 5s with 55s inter-trains in the frequency of 10Hz at 110% LM for 20 minutes. In this double-blind study, 13 women received active rTMS and 15 received placebo rTMS. The authors observed that the craving reported before and after treatment by participants that received active rTMS was constant, while those that received placebo stimulation reported an increase in craving for eating [100]. Barth *et al.* carried out a crossover study with 10 patients, where each received two active rTMS sessions and two placebo rTMS sessions applied randomly. In place of the placebo rTMS painful stimulation of the active rTMS was applied. Due to the fact that in both situations there was a significant difference between the moments of pre and post-stimulation without observed differences between active rTMS and placebo rTMS, the authors considered that the slightly painful stimulation could lead to a reduction in craving. The parameters used for all sessions were 10Hz at 100% LM, for 15 minutes with 10s trains for 20s inter-trains adding up to 3000 pulses [101].

Eating disorders such as bulimia nervosa have been investigated by groups studying the effects of rTMS in compulsive eating and in the purgative stage. Van den Eyden *et al.*, expanding on the study of Uher *et al.* using identical stimulation parameters, 24 hours after a single session of rTMS observed in women with bulimia a reduction in the episodes of compulsive eating in those stimulated with active rTMS but not in the control group (placebo rTMS). In their double-blind study, Walpoth *et al.* observed, after 15 rTMS sessions of 20Hz at 120%LM, 10s/60s inter-train, with a total of 2000 pulses per session, a tangible improvement in the symptoms but without a significant difference between the active and placebo rTMS groups. The authors attributed this result to the possible placebo effect, such as frequent visits to the psychiatrist [100, 101, 103].

rTMS and Pathological Gambling

Rosenberg *et al.* used rTMS with "H" coil to stimulate compulsive gamblers, the objective being to reduce pathological gambling [104]. The rTMS with H coil is a stimulation in which its magnetic field propagates deeper in comparison to the coil with figure-of-8 design - in effect producing a more focal field - as mentioned earlier [51]. This study chose application on the left DLPFC, but considered that due to the use of the H1 coil, stimulation occurred in both hemispheres but favouring the left side. The

10-minute sessions were performed daily for 15 days at a frequency of 1Hz for 110%LM. Assessment was performed by different scales that showed that before beginning treatment and 24 hours after the last session the scores pointed toward improvement, as well as the patients' report. As this report was contradictory to the families' report (collateral anamnesis), the authors considered the occurrence of manipulation in the participants' answers. One individual interrupted the use of "slot machines" but continued using "scratch cards". After 3 months he experienced a relapse and, although submitting himself to another series of 15 sessions, relapsed again. Summarizing their group results, the authors concluded that rTMS with H coil is not efficient to reduce pathological gambling. Rosenberg *et al.* conclude their paper by discussing hypotheses such as the use of an inhibitory frequency (1Hz) instead of an excitatory one, which could interfere in the results. In addition, although the study favoured stimulating the left DLPFC, the fact that the H coil stimulates both the left and right DLPFC simultaneously led authors to consider reduction of the inhibitory control (stimulation of the right) and increase in the decisions of risk [104].

CONCLUSION

Reduction of craving is one of the possible strategies to control compulsion behaviours. Indeed, two studies have demonstrated a reduction in consumption with the use of rTMS in tobacco smoking-related compulsion. The craving reduction found in other four reports was not related to a reduced consumption. The findings by Scheffer *et al.* support other findings describing a favorable use of rTMS in disorders associated with compulsive habits, such as a reduction of impulsivity and improvement in decision-making abilities, when the alternative choices are perceived clearly [94]. One study [102] among the four related to the use of rTMS in binge-eating disorder and indicated a reduction in episodes of urgency and eating. Mishra *et al.*, investigating the use rTMS in compulsion related to alcoholism observed a reduction in craving [98]. However, two other studies do not [97, 99]. Reduction in craving with the use of rTMS in compulsion related to cocaine use was observed in both studies that questioned it [29, 31]. However, different stimulation protocols, one in the right hemisphere the other on the left, were used. Sixteen of the seventeen studies dealing with rTMS use in compulsions stimulation targeted the left DLPFC.

Taken on their whole these results, being few and sparse, do not allow us to say with certainty how much reduction of craving, when reached, implies control of compulsion. It is worth pointing out, however, that a reduction in impulsive choice was found as a beneficial outcome achieved by rTMS when applied to the prefrontal cortex to alleviate compulsions.

LIST OF ABBREVIATIONS

BED	= Binge Eating Disorder
DA	= Dopamine
DLPFC	= Dorsolateral Prefrontal Cortex
LDFPC	= Left Dorsolateral Prefrontal Cortex

M1	= Primary Motor Cortex
MT	= Motor Threshold
NA	= Nucleus Accumbens
PFC	= Prefrontal Cortex
rMT	= Resting Motor Threshold
rTMS	= Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
SFG	= Superior Frontal Gyrus
TMS	= Transcranial Magnetic Stimulation
WHO	= World Health Organization

CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

Declared none.

REFERENCES

- Nestler EJ, Malenka RC. The addicted brain. *Sci Am* 2004; 290(3): 78-85.
- Potenza MN. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings. *Phil Trans R Soc B Biol Sci* 2008; 363(1507): 3181-3189.
- Wang GJ, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS. Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. *J Addict Dis* 2004; 23(3): 39-53.
- WHO. The world health report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Accessed on: March 12th, 2014 [Available from: <http://www.who.int/whr/2002/en/>].
- Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 2013; 59(1):160-8.
- Öberg M, Woodward A, Jaakkola MS, Peruga A, Prüss-Ustün A. Global estimate of the burden of disease from second-hand smoke. Global estimate of the burden of disease from second-hand smoke, 2010.
- Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2012; 379(9823): 1341-51.
- Frieden TR, Bloomberg MR. How to prevent 100 million deaths from tobacco. *Lancet* 2007; 369(9574): 1758-61.
- Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, *et al.* Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013; 382(9904): 1564-74.
- UNODC. Assesed in http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2011/World_Drug_Report_2011_ebook.pdf on September 22, 2013.
- Pomara C, Cassano T, D'Errico S, *et al.* Data available on the extent of cocaine use and dependence: biochemistry, pharmacologic effects and global burden of disease of cocaine abusers. *Curr Med Chem* 2012; 19(33): 5647-57.
- Hodgins DC, Stea JN, Grant JE. Gambling disorders. *Lancet* 2011; 378(9806): 1874-84.
- Hudson JI, Hiripi E, Pope Jr HG, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2007; 61(3): 348-358.
- Hrabosky JI. Body image and binge-eating disorder in body image a handbook of science, practice, and prevention. Guilford Press 2011; 34: 296-304.
- Davis C. Compulsive overeating as an addictive behavior: overlap between food addiction and binge eating disorder. *Curr Obes Rep* 2013; 2: 171-8.
- NEDA feeding hope. Assesed in <http://www.nationaleatingdisorders.org/> on October 20th, 2013.

- [17] Reis AD, Laranjeira R. Tratamento farmacológico do uso da cocaína. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Unidade de Pesquisa em Alcool e Drogas (UNPAD); 2006.
- [18] Cruz MS, Vargens RW, de Leão Ramôa M. Crack. Uma abordagem multidisciplinar. Prevenção ao uso indevido de drogas, 2010; 8.
- [19] Andrada NC. Abuso e Dependência: Crack. Projeto Diretrizes, 2011.
- [20] Wang GJ, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS. Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. *J Addict Dis* 2004; 23(3): 39-53.
- [21] Johnson BA, Ait-Daoud N. Neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Psychopharmacology* 2000; 149: 327-44.
- [22] Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol* 2008; 75(1): 34-56.
- [23] George M, Wassermann EM, Kimbrell TA, et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154(12): 1752-6.
- [24] Pascual-Leone A, Bartsch-Faz D, Keenan JP. Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behavior relationship by induction of 'virtual lesions'. *Phil Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci* 1999; 354(1387): 1229-38.
- [25] Fregni F, Pascual-Leone A. Estimulação magnética transcraniana: uma nova ferramenta para o tratamento da depressão? *Rev Psiquiatr Clin* 2001; 28(5): 253-65.
- [26] Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 49-56.
- [27] Eichhammer P, Johann M, Kharraz A, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(8): 951-3.
- [28] Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 162-6.
- [29] Camprodon JA, Martínez-Raga J, Alonso-Alonso M, Shih MC, Leon AP. One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug Alcohol Depend* 2007; 86(1): 91-94.
- [30] Cantello R, Rossi S, Varrasi C, et al. Slow Repetitive TMS for Drug resistant Epilepsy: Clinical and EEG Findings of a Placebo controlled Trial. *Epilepsia* 2007; 48(2): 366-74.
- [31] Politi E, Fauci E, Santoro A, Smeraldi E. Daily sessions of transcranial magnetic stimulation to the left prefrontal cortex gradually reduce cocaine craving. *Am J Addict* 2008; 17(4): 345-6.
- [32] Machado S, Velasques B, Paes F, et al. Transcranial magnetic stimulation: applications for stroke rehabilitation. *Rev Neuroci* 2011; 19(2): 339-48.
- [33] Rosa MA, Odebrecht M, Rigonatti SP, Marcolin MA. Eletroconvulsoterapia e estimulação magnética transcraniana: semelhanças e diferenças. *Rev Psiquiatr Clin* 2004; 31(5): 243-50.
- [34] Dell'Osso B, Altamura AC, Allen A, Hollander E. Brain stimulation techniques in the treatment of obsessive-compulsive disorder: current and future directions. *CNS Spectr* 2005; 10(12): 1966.
- [35] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 2007; 55: 187-99.
- [36] Machado S, Paes F, Velasques B, et al. Is rTMS an effective therapeutic strategy that can be used to treat anxiety disorders? *Neuropharmacology* 2012; 62(1): 125-34.
- [37] Paes F, Machado S, Arias-Carrión O, et al. The value of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of anxiety disorders: an integrative review. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2011; 10(5): 610-20.
- [38] Machado S, Bittencourt J, Minc D, et al. Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation in clinical neurorehabilitation. *Funct Neurol* 2008; 23(3): 113-22.
- [39] Barker AT, Jalilous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-7.
- [40] Walsh V, Rushworth M. A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology. *Neuropsychologia* 1999; 37(2): 125-35.
- [41] Pascual-Leone A, Walsh V, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience-virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10(2): 232-7.
- [42] Terao Y, Ugawa Y, Suzuki M, et al. Shortening of simple reaction time by peripheral electrical and submotor-threshold magnetic cortical stimulation. *Exp Brain Res* 1997; 115(3): 541-5.
- [43] Wagner T, Gangitano M, Romero R, et al. Intracranial measurement of current densities induced by transcranial magnetic stimulation in the human brain. *Neurosci Lett* 2004; 354(2): 91-4.
- [44] Salinas FS, Lancaster JL, Fox PT. 3D modeling of the total electric field induced by transcranial magnetic stimulation using the boundary element method. *Phys Med Biol* 2009; 54(12): 3631-47.
- [45] Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol* 2007; 24(1): 31-8.
- [46] Nagarajan SS, Durand DM. A generalized cable equation for magnetic stimulation of axons. *Biomed Eng* 1996; 43(3): 304-12.
- [47] Rotem A, Moses E. Magnetic stimulation of one-dimensional neuronal cultures. *Biophys J* 2008; 94(12): 5065-78.
- [48] Bohning DE, Pecheny AP, Epstein CM, et al. Mapping transcranial magnetic stimulation (TMS) fields *in vivo* with MRI. *Neuroreport* 1997; 8(11): 2535-8.
- [49] Stokes MG, Chambers CD, Gould IC, et al. Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(7): 1617-25.
- [50] Cukic M, Kalauzi A, Ilic T, Miskovic M, Ljubisavljevic M. The influence of coil-skull distance on transcranial magnetic stimulation motor-evoked responses. *Exp Brain Res* 2009; 192(1): 53-60.
- [51] Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(4): 775-9.
- [52] Pitcher D, Walsh V, Yovel G, Duchaine B. TMS evidence for the involvement of the right occipital face area in early face processing. *Curr Biol* 2007; 17(18): 1568-73.
- [53] McConnell KA, Nahas Z, Shastri A, et al. The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: a replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex. *Biol Psychiatry* 2001; 49(5): 454-9.
- [54] Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 1997; 17(9): 3178-84.
- [55] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120(12): 2008-39.
- [56] Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 1997; 114(2): 329-38.
- [57] Deblieck C, Thompson B, Iacoboni M, Wu AD. Correlation between motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation study. *Human Brain Mapping* 2008; 29(6): 662-70.
- [58] Arias-Carrión O, Machado S, Paes F, et al. Is rTMS an effective therapeutic strategy that can be used to treat Parkinson's disease? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2011; 10(6): 693-702.
- [59] Schluter ND, Rushworth MF, Mills KR, Passingham RE. Signal-, set-, and movement-related activity in the human premotor cortex. *Neuropsychologia* 1999; 37(2): 233-43.
- [60] Devlin JT, Matthews PM, Rushworth MF. Semantic processing in the left inferior prefrontal cortex: a combined functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation study. *J Cogn Neurosci* 2003; 15(1): 71-84.
- [61] O'Shea J, Muggleton NG, Cowey A, Walsh V. Timing of target discrimination in human frontal eye fields. *J Cogn Neurosci* 2004; 16(6): 1060-7.
- [62] Feltenstein MW, See RE. The neurocircuitry of addiction: an overview. *Br J Pharmacol* 2008; 154(2): 261-74.
- [63] Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, et al. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology* 2004; 47: 227-41.

APÊNDICE B

Quadro 7 – Estudos EMTr e Álcool

Estudo	Desenho	N	Sessões	Parâmetros	Controle (C)	Desfecho primário	Desfecho secundário	Instrumentos
Mishra 2010	ECRC Unicego	30 EMTr 15 C	10	20trainsEMTr 10Hz/110%LM CPFDL D	Bobina EMTr placebo	Redução dos escores de fissura		ICD-10;HPS; CIWA-Ar; SADQ ACQ-NOW e GCI
Höppner 2011	ECRC	10 EMTr 9 C	10	20trainsEMTr 10Hz/90%LM CPFDL E (F3)	Mudança no ângulo da bobina; e Na Attention BLink controle com mulheres saudáveis	Redução dos escores de fissura	Redução dos escores de depressão; Influencia da EMT na AB sob estímulos	MMSE;SCID I;TMT A;TMT B (Ib) HDRS ;BDI; OCDS; AB para estímulos neutros,emocionais e álcool
Herremans 2012	Crossover Unicego	33	1 ativo 1 placebo	40trainsEMTr 20Hz/110%LM CPFDL D	Bobina em ângulo de 90graus	Redução dos escores de fissura	–	MMSE; OCDS itens 1,2,4,5 e 13 <i>Test Moment</i> (domiciliar)
Herremans 2013	Crossover Unicego	29	1 ativo 1 placebo	40trainsEMTr 20Hz/110%LM CPFDL D	Bobina em ângulo de 90graus	Melhora na resposta inibitória e estabilidade da performace cognitiva	Redução dos escores de fissura	MINI; MMSE; Go-NoGo task (comissão de erros TR, IIRTV); GO-NoGo; OCDS
Mishra 2015	ECRC Duplo cego	20	10	20trainsEMTr 10Hz/110%LM CPFDL D ou E	LD/LE	Redução dos escores de fissura		CIWA-Ar; SADQ (A,B,C escores) ACQ-NOW; GCI
Rapinesi 2015	ECC	12 TDM 11 TDM+TUA	20	55 trains EMTp18Hz 120%LM (2s/ 20s int.) no CPFDL bilateral pref E	TDM	Redução dos escores de depressão	Redução escores OCDS Mudança escores de GLIs e GAF	SCID I; SCID II; GAF;HDRS; GLIs; OCDS no grupo com TDM e TUA

Quadro 7 – Estudos EMTr e Álcool (continuação)

Estudo	Desenho	N	Sessões	Parâmetros	Controle (C)	Desfecho primário	Desfecho secundário	Instrumentos
Cecanti 2015	ECRC Duplo cego	18	10 (5 por semana)	30 <i>trains</i> EMTrp 20Hz/120%LM no CPFM	H1-coil placebo	Redução dos níveis de cortisol e prolactina	Redução dos escores da EVA de fissura e consumo de álcool	DSM-IV axis I e II; SCID II;DMAI;DAC; EAV ; coleta de sangue p/ cortisol e prolactina
Girardi 2015	ECC	10 EMTp+SDT 10 SDT	20	55 <i>trains</i> EMTp H1 20Hz/120%LM CPFDL preferência LE	farmacoterapia padrão -SDT	Redução dos escores de fissura OCDS	Melhora dos escores de humor (distímia)	DSM-IV SCID I e II; DSMV; HDRS; OCDS; CGIs; GAF.
Herremans 2015	1ª Fase Crossover	26	1 EMTr real/placebo	40 <i>trains</i> EMTr15Hz/110%LM CPFDL D ativo/placebo	EMTr placebo	Antes da EMTr aumento e redução da fissura relacionados á estímulos indutores	Alteração na ativação cortical nos circuitos de fissura antes e depois EMTr.	Mini; ASI; MoCA; AUQ; OCDS; fRMI; TLS 0-10–verbal, bloco de eventos de álcool e neutros
	2ª Fase Estudo aberto	23	14 sessões EMTr em 3dias	Mesmo protocolo EMTr ativo	Mudança do ângulo da bobina para 90o.			
Herremans 2016	1ª Fase Crossover sessão	19	1 EMTr real/ placebo	40 <i>trains</i> EMTr15Hz/110%LM CPFDL D ativo/ placebo	EMTr placebo	Diferença de ativação no circuito neuronal ligado à recaída antes de depois da EMTr ; áreas CPFVM e CCA durante imagens de álcool.	Relato de recaída após 4 semanas	Mini; ASI; MoCA ; fRMI;
	2ª fase Estudo aberto	19	14 EMTr real em 3 dias	Mesmo protocolo EMTr ativo	Mudança do ângulo da bobina para 90o			
Del Felice 2016	ECRC Unicego	20 10 ativo e 10 placebo	4	20 <i>trains</i> EMTr 10Hz/110%LM CPFDL E	Bobina placebo	Redução de ondas rápidas das bandas beta/gamma ,ou aumento das lentas theta/apha no EEG	Mudança no consumo de álcool; Redução dos escores de fissura Mudanças psicológica e comportamentais.	SCID; EEG 10–20; auto relato de consumo e EAV fissura (0-10); SCL-90-R;Numeric Stroop task e Go/no- go task

Quadro 7 – Estudos EMTr e Álcool (continuação)

Estudo	Tratamento Associados	Abstinência	Folow up	Efeitos Adversos	Abandono	Resultados
Mishra 2009	Zolpiden+VitB; Farm.anti-fissura após o última sessão 23EMT e 11C	EMT 3 dias após detox total (7-10 dias)	1 mês após o término	1 convulsão no grupo controle ;no grupo EMTr: dor no escalpo , cefaleia por 1-4 h 3 usaram paracetamol; ansiedade em na 1a.sessão	1 EMT não fez Folow up ;1 EMT saiu pela dor; 8 terminaram antes por problemas técnicos da EMT; 4 gr ativo e 5 gr.pbl recaíram	No gr EMT redução nos escores ACQ**; exceto na intensão de usar álcool ; diferença no escores GCI **comparado ao gr controle
Höppner 2011	Ñ relatado	Detox 14 dias antes do início do estudo	–	Nenhum efeito adverso	–	Ambos os grupos melhoram os escores de OCDS,HDRS,BDI Não houve diferença entre os grupos. Houve mudança na AB no gr. EMT para figuras relacionadas com álcool
Herremans 2012	Ñ relatado	Substitui álcool/benzo até detox total média 12.03 dias	–	Nenhum efeito adverso observado	3 antes da EMT; 2 depois da EMT; 6 recusaram a continuação da intern. 4 entre sessões (2EMT,2C)	Não houve diferença significativa nos scores de fissura entre os grupos EMT e controle
Herremans 2013	–	Subst benzo retirando em media 14 dias antes EMT	–	Um paciente que teve leve cefaleia melhoracom paracetamol	Contabilizados antes da definição da amostra	Não houve diferença entre os grupos na comissão de erros e tempo de reação; diferença na escala IITRTV no gr. ETM* comparado com grupo placebo
Mishra 2015	Zolpiden+VitB No caso de insônia	Início do tto. 3 dias após detox total(10 dias)	–	1 paciente teve pesadelo e insônia após a 8a.sessão - EMTr lado direito		50% LD e 40% LE tiveram redução nos escores de AQC. Não houve diferença significante entre os grupos; 2 no grupo LE tiveram melhora no sono entre a 5ª.e 6a. Sessão

p<-0.05; p<-0.01**; p<-0.001****

Quadro 7 – Estudos EMTr e Álcool (continuação)

Estudo	Tratamento Associados	Abstinência	Folow up	Efeitos Adversos	Abandono	Resultados
Rapinesi 2015	Todos os pacientes estáveis com medicação 1 mês ou mais	gr.TDM+TUA fizeram detox de álcool 1 mês antes de EMTP	6 meses após o fim da EMTP	1 paciente do gr. TDM relatou cefaleia na 2ª sem. mas não atribuiu ao tratamento		Houve melhora nos escores da HDRS em ambos os grupos; diferença grupo TDM+TUA sobre o TDM na 2ª**3ª* sem. e 6 meses*** No TDM+TUA. Redução da fissura que se manteve no follow up.
Cecanti 2015	—	10 dias ou mais de abstinência de álcool	Mensalmente até 6 meses após EMTP	Poucos e leves	Entre o 1-6 meses	Redução nos níveis de cortisol* no EMTrp ativo de 26%; redução dos níveis de prolactina após EMTrp ativo* e aumento após EMTrp placebo. Não houve red. sig no Folow Up em ambos; redução da fissura no grupo EMTr* que se manteve até 6º.mes, sem diferença entre os grupos no Folow Up; redução de consumo no gr. ativo 1º.m** e 3º.m* e gr. placebo 1º. mês*. Pacientes que completaram Folow Up ficaram abstêmios.
Girardi 2015	Ambos os grupos usaram SDT: Diazepan, Trazodone ou ambos		1 mês de abstinência ou mais	6 meses	Ñ relatado	Melhoranos sintomas depressivos sem diferença entre os grupos. Os escores de fissura gr. EMTr reduziram durante o tratamento** e no folow up**; redução nos escores CGIs sem diferença entre grupos; aumento no escore GAF no grupo EMTrp,
Herremans 2015	Pacs podiam escolher associar terapia ocupacional. Psicoterapia foi disponível após fim da EMT.	Detox de álcool com diazepam. Detox de benzo 7 dias ou mais antes do início.		1 paciente relatou muita dor e saiu	2 após 1ª fase 1 após 2ª fase antes da última fMRI	Redução escores TLS* entre 1º. e último scan, sem diferença nas outras comparações; No OCDS e AUQ redução no gr. EMTr*

p<-0.05; p<-0.01**; p<-0.001****

Quadro 7 – Estudos EMTr e Álcool (continuação)

Estudo	Tratamento Associados	Abstinência	Folow up	Efeitos Adversos	Abandono	Resultados
Herremans 2016	—	Detox de álcool com diazepam. Detox de benzo 1 sem. ou mais antes do início. Após o tto. Todos os pac receberam tto usual antifissura ou cont. hospit.	4 semanas após final do tratamento.	Nenhum efeito grave adverso	Após o início do estudo 2	68% recaíram após 4 semana de EMTr; a ativação neuronal aumentou nos pacientes que recaíram.
Del Felice 2016	Psicosocial e fármaco ; na 1ª semana todos 1 usaram dissulfiram e 1 associou Acamprosate	Todos abs + 6 dias antes EMTr detox com benzo+tiamina folcacid	1 mês após a última sessão		3 antes das sessões 20 completaram EMTr, 17 EGG pos tto.	EEG .no grupo EMTr e redução de frequências rápidas*; no gr. placebo ondas lentas mudaram para ritmos rápidos; no gr. EMTr mostrou redução global das frq. gamma* não houve diferença na fissura nem nos número de drinks; diferença no GO/no-go ; redução de escores de depressão SCL-90-R;. *. Redução da hostilidade*** somatização* no gr. EMTr* no grupo placebo redução da sensibilidade interpessoal* e depressão*

p<-0.05; p<-0.01**; p<-0.001****

Quadro 8 – EMTr e Álcool -Estudos de Caso

Estudo	Desenho	N	Sessões	Parâmetros	Desfecho primário	Desfecho secundário	Instrumentos
De Ridder 2010	Estudo de caso	1 mulher	15	600pls EMTr 1Hz/50%LM MFC	Mudanças na ativação BOLD na fMRI e nas ondas gamma e beta do EGG em repouso	Redução dos escores de fissura próximo a 0, e volume de álcool no sangue	fMRI com imagens de álcool e neutras; EGG EAV fissura(1-10); bafômetro
Rapinesi 2013	Série de casos	3	20	55trains EMTrp 20Hz/120% CPF	Redução dos escores de fissura	Redução dos escores da depressão	SCID I II;HDRS;OCDS
Rapinesi 2014	Estudo de caso	1 homem	20	55trains EMTrp 18Hz/120% CPF	Redução da ideação suicida e da fissura	Redução dos escores de sintomas depressivos	CGIs;HDRS(21);e OCDS

Estudo	Tratamento Associado	Abstinência	Folow up	Efeitos adversos	Recaída	Resultados
De Ridder 2010	—	Meses antes da EMT pac. fez programa de abs , mas estava em so ativa no inicio tto.	3 meses	Não relatado	2 meses após fim do tratamento	O escore de fissura baixou de 9- 1 Ficou sem sintomas de fissura por 3 meses, podendo ir na loja sem comprar álcool.
Rapinesi 2013	Fármacos	1 mês antes EMT	6 meses	—	—	6meses após, pacientes em sintomas depressivos e mínima fissura
Rapinesi 2014	Antidepressivo	Não relatado	12 meses	Não relatado	—	Pac. sem desespero, ansiedade, pânico na 7ª. sessão - sem fissura; após 11ª. sem ideação suicida; melhora na postura; dor e déficit motor; impotência e libido e redução de sintomas depressivos e anedonia. No Folow up abstinência e sem fissura e com humor normal.

$p<-0.05^*$; $p<-0.01^{**}$; $p<-0.001^{***}$

Quadro 9 – Estudos EMTr e Tabaco

Estudo	Desenho	N	Sessões	Parâmetros	Controle (C)	Desfecho primário	Desfecho secundário	Instrumentos
Eichhammer 2003	Crossover duplo cego	14	4 2 ativo/ 2placebo	1000 pls 20 trains EMTr 20Hz/90%LM 2s /42,5s int. CPFDL E (5cm)	Bobina placebo sistema magstin	Redução dos escores de fissura EAV	Redução de cigarros fumados após EMT	SCID; mFTND; análise de urina SPAs; EAV de fissura; diário de consumo.
Johann 2003	Crossover duplo cego	11	2 1 ativo/ 1 placebo	1000 pls 20trs EMTr 20Hz/90%LM 2s est. CPFDL E	Bobina colocada de 45° a 90°	Redução do escore de fissura EAV	—	ICD 10; mFTND; EAV de fissura
Amiaz 2009	ECRC	48	10	20trainsEMTr 10Hz/100%LM CPFDL	bobina placebo grupo figuras fumar SS e neutros SN	Redução dos níveis de cotinina na urina	Redução dos escores de dependência e fissura	DSM-V; mFTND; sTCQ; EAV fissura; figuras como estímulos neutros e de fumar; amostras de urina
Rose 2011	Crossover	15	3	3trains EMTr 2,30min. 10Hz e 1Hz/90%LM no SFG	1Hz EMT no MOC	Redução dos escores de fissura SJ	Mudança na intensidade de sensações e hedonismo pelo cigarro	ECG; análise sérica e de urina; FTND;); figuras com estímulos gatilhos e neutros ;questionário oral Shiffman-Jarvik de fissura, humor, excitabilidade,fome; questionário cigarros: satisfação, recompensa e prazer ; questionário de efeitos adversos
Wing 2012	ECRC	15 6 R, 9placebo	20 EMT + 6 semanas de tto. padrão	750plsEMTr 20Hz/90%LM CPFDL(F5/6) Bilateral	Bobina placebo (somente uma das asas da bobina)	Mudança nos escores de fissura no gr. EMT	Redução do num de cigarros fumados e tempo de abstinência	SCID; FTND; auto relato de fumar e níveis de CO2, PANSS; questionário de efeitos adversos;TQSU; MNWS ; Reposição de nicotina

Quadro 9 – Estudos EMTr e Tabaco (continuação)

Estudo	Desenho	N	Sessões	Parâmetros	Controle (C)	Desfecho primário	Desfecho secundário	Instrumentos
Li 2013	Crossover	16	1 EMTr ativo/ 1 placebo	3000 pulsos EMTr 10Hz/100%LM CPFDL E	Bobina placebo corrente elétrica	Redução dos escores de fissura subjetiva	Redução do consumo de cigarros	MINI;FTND;QSU-B; MNWS;TUH; níveis de CO MicroSomokelyzer; figuras gatilhos de neutras
Sheffer 2013	ECC	47 F 19 não F	3 (1 em cada condição)	900 pulsos EMTr ativa ou placebo 20Hz e 10Hz/110%LM CPFDL E (6cm)	Bobina placebo e grupo de não fumantes	Redução de “delay discounting” e escolhas impulsivas em tarefas	Redução de consumo de cigarros	Escala de claustrofobia; análise de urina para drogas; escala motivacional; MRI; FTND; DDT; RCGT
Dieler 2014	Estudo Piloto RC unicego	38 ativo 36 placebo	4	600 pulsos TBSi 50Hz/80%LM CPFDL D (F4)	Intensidade. 60%LM e bobina inclinação 45°	Aumento do tempo de abstinência após TBSi, 3, 6,12 meses	Redução do escores de fissura	SCID-I;FTND;QSU;SER
Dinur Klein 2014	ECRC Duplo cego 6 grupos	115	13(10 diárias + 3)	990 pulsos H-coil 10Hz/ 120%LM CPFDL (6cm) e 600 pulsos H-coil contínuos a 1Hz	H-coil apenas sensação e ruído	Redução de cigarros fumados relatados e Redução dos níveis de cotinina na urina	Redução dos escores de fissura e da dependência	ITT;Auto relato num de cigarros e análise de urina,cotinina e creatinina); FTND e sTCQ; figuras gatilhos de fumar e neutras.

Quadro 9 – Estudos EMTr e Tabaco (continuação)

Estudo	Desenho	N	Sessões	Parâmetros	Controle (C)	Desfecho primário	Desfecho secundário	Instrumentos
Prikl 2014	ECRC Duplo ceg	35	20	2000pls EMTr 10Hz/110%LM (5cm) CPFDL E	Bobina imitando som sem estímulo	Redução de cigarros fumados	Mudança de sintomas negativos ou depressão.	MINI; análise de urina; PANSS, MADRS e CDSS; formulário de consumo.
Prifl 2014	Crossover	11	1 EMTr Ativo 1 placebo	1200plsEMTr 10Hz/90%LM CPFDL E (neuronavegação)	Estimulação no Vertex que não afeta área PF nem subcorticais	Redução nos pontos escala de fissura por CIC; Mudança na banda delta no EEG	–	FTND; EHI; CIC; EEG; escala de fissura 5 ptos; coleta de urina.
Trojak 2015	ECRC	37	10	360pls EMTr 1Hz/120%LM CPFDL D (A.Brodman entre 9-46)	Bobina placebo. similar com escudo, leve sensação no escalpo	Proporção de abstinências entre grupo EMTr real e placebo	Redução dos escores de fissura EAV	FTND; auto relato de abstinência e CO; EAV (0-10), FTCQ (fator 1-4) e QSU; perguntas sobre Efeitos Adversos.

Quadro 9 – Estudos EMTr e Tabaco(continuação)

Estudo	Tratamentos Associados	Abstinência	Folow up	Efeitos adversos	Abandono	Resultados
Eichhammer 2003	–	12 horas antes do início do estudo	–	2 pac relataram cefaléia após EMT	Ñ relatado	Diferença de cigarros fumados após EMT ativo**, sem diferença nos escores de fissura.
Johann 2003	–	–	–	–	–	Redução da fissura em EMTr ativa*
Amiaz 2009	No Folow up 4 associaram outros tratamentos não especificados	Não relatado	6 meses 6 pac param fumar; 4 associaram outro tratamento	1 paciente (EMT placebo), não especificado	3 durante as sessões EMTr. 22 na manutenção 10 <i>folow up</i>	Redução sig do EMT ativo* , sem diferença entre RN/RS; redução no numero de cigarros no EMT RN/RS*; redução no mFTND* EAV fissura redução em RS*; redução de sTCQ no RS*** No Folow up 6 pararam de fumar; 4 associaram a outro tratamento.
Rose 2011	–	–	–	–	2 1 EMTr ativo , 1 placebo	Em 10Hz aumento da fissura com estímulos gatilhos e redução da fissura após estímulos neutros
Wing 2012	Terapia de grupo e adesivo de nicotina semana 3-9	Abstinência a partir da semana 3 Abstinência a partir da semana 3	–	Não relatado	3 gr. EMT ativo e 2 EMT placebo.	Sem diferença na fissura na EMTr real e aumento da fissura no grupo placebo no desejo de fumar* e intenção de fumar***
Li 2013	Não relatado	Não relatado	–	Desconforto no início da sessão	2	Diferença nos escore de fissura EMTr real* e placebo com figuras gatilhos; nas figuras neutras diferença no EMTr real*.
Sheffer 2013	Não relatado	Não relatado	–	Não relatado	Não relatado	Fumantes tiveram maior desconto nas perdas e ganhos monetários em 20Hz** do que 10Hz* e placebo, não houve redução do consumo de tabaco.

$p<-0.05^*$; $p<-0.01^{**}$; $p<-0.001^{***}$

Quadro 9 – Estudos EMTr e Tabaco(continuação)

Estudo	Tratamentos Associados	Abstinência	Folow up	Efeitos Adversos	Abandono	Resultados
Dieler 2014	6 Sessões de TCC	-	3, 6 e 12 meses	Não houve efeitos adversos	3º.mês , 9 EMTr real e 12 EMTr placebo; 6º.mês 12 EMTr real e 16placebo; 12º.mês 19 EMTr real e 25 placebo	Houve redução da fissura e aumento da confiança em estar abstinente em ambos os grupos***; no 3º mês diferença na abstinência no gr TBSi ativo* comparado com placebo; recaída no 12º.mês em ambos os grupos
Dinur Klein 2014	Não relatado	Participantes ficaram 1 hora sem fumar pré tto.	6 meses por tel. Resul. Red. de cig. Sig > nos grs 10Hz(+/-) (33%/23%)	Não relatado	38 durante o tto, (36% 10HF, 42% 1Hz, 24% placebo), 9 no <i>Folow up</i> (9% 10Hz, 14% 1Hz,13% placebo)	Redução de consumo no relato e níveis de cotinina na urina em 10Hz *** 1Hz não houve diferença; TSQ sem diferença nos escores de fissura;
Prikyl 2014	Pacientes com esquizofrenia estabilizados com fármacos.	-	14ª sem e 21ª. Sem após o tto.	Apenas um caso de cefaleia, sem outros EA	2 (1 ativo 1 placebo)	Houve red sig. No número de cig. No gr. EMTr na 2ª sem **; não houve diferença nos sintomas negativos ou depressão
Pripfl 2014	—	6 horas antes da EMT	—	Não relatado	Não relatado	Redução da fissura no grupo ETMr ativo*
TrojaK 2015	NRT e 2-mg goma de nicotina	Interromperam o uso na noite anterior da EMT	10 sem. após EMT+NRT 12ª. Sem.	Não houve relato de efeitos adversos	7 na 4ª.semana e 2 na 6ª.sem; 4 perderam a data	Diferença na abstinência, entre EMTr ativo* (88.8%) e placebo (50%) sem diferença entre os grupos; diferença auto relato de abstinência em favor do no gr. EMTr ativo*.

$p<-0.05^*$; $p<-0.01^{**}$; $p<-0.001^{***}$

Quadro 10 – Estudo EMTr e Metanfetamina

Estudo	Desenho	N	Sessões	Parâmetros	Controle (C)	Desfecho primário	Desfecho secundário	Instrumentos
Li 2013	Crossover unicoego randomizado	18 (10 grupo MDMA, 8 saudáveis)	1 EMT real e 1 EMT placebo	900 pls EMTr 1Hz/100%LM CPFDL E	Sujeitos saudáveis, a 45° bobina fora da cabeça com uma asa, associada a gerador elétrico 9V.	Mudança nos escores de fissura gr, EMT R e placebo		MINI; EAV Hemograma; análise de urina para MDMA, e outras drogas; figuras gatilho (MDMA) intercaladas com figuras neutras.

Estudo	Tratamento Associado	Abstinência	Folow up	Efeitos adversos	Abandono	Resultado
Li 2013	—	—	—	Fraco desconforto no início EMTr e placebo		Os escores de fissura a EAV foram sign. maiores na EMTr** associados a gatilhos de MA; não houve diferença entre os estímulos MA e neutros no gr controle.

p<-0.05; p<-0.01**; p<-0.001****

Quadro 11 – Estudo EMTr e Heroína

Estudo	Desenho	N	Sessões	Parâmetros	Controle (C)	Desfecho primário	Desfecho secundário	Instrumentos
Shen 2016	Crossover	20 10 EMT R 10 EMT placebo	1 EMT real e 1 EMT placebo + 4	2000pls EMTr 10Hz/100%LM CPFDL E	Bobina colocada fora do crânio a 90°. Com um instrumento EMT CCY-I	Redução nos escores de fissura grupo, EMT real e placebo	–	Escala visual analógica de 0-100 figuras de gatilhos de heroína

Estudo	Tratamento Associado	Abstinência	Folow up	Efeitos Adversos	Abandono	Resultado
Shen 2016	–	–	4 dias após	–	Não relatado	Houve redução significativa na sessão EMT R*. Efeito continuou até o 5º. Dia**

p<-0.05; p<-0.01**; p<-0.001****

Legendas

ECC- Ensaio Clínico Controlado; ECRC- Ensaio Clínico Randomizado Controlado; CPFDL – córtex pré-frontal dorsolateral; CPFM- córtex pré-frontal medial; CPFVM– Córtex pré-frontal ventro-medial; CCA – Córtex cingulado anterior; LCPF-Lateral pré-frontal córtex; COF-orbita frontal córtex; LD-lado direito; LE-lado esquerdo; lb - linha de base; EAV- Escala Visual Analógica, EMT- Estimulação Magnética Transcraniana; EMTr- EMT repetitiva; EMT R - EMT ativo; EMT pleb. – EMT placebo; EMTp - EMT profunda; TUC- Transtorno por Uso de Cocaína; C- controle; lat.-. lateral; m- músculo; gr.- grupo; tto.- tratamento; pac.- paciente; detox- desintoxicação; EA- efeito adverso; MDMA- metanfetamina; ATS- anfetaminas; OCDS- Obsessiva compulsiva ranking escale; BDI- Beck deprecio inventor; HDRS- Hamilton deprecio rating scale; AB- Attentional Blink; TMT- Trail making test; CIWA-A- Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale; SADQ- Severity of Alcohol Dependence Questionnaire; GAF- Global Assessment of Functioning.; TDM- Transtorno Depressivo Maior; TUA-Transtorno por Uso de Alcool; CGIs – Clinical Global Impression severity; GAF-Global Assessment of Functioning Scale ;DMAI Drinks per days of maximum alcohol intake; DAC-Daily alcohol; consumption; SDT-Standard Drug Treatment; Mini-Mini International Neuropsychiatric Interview; ASI-Addiction Severity Index; MoCA - Montatavo Congnitive Assessment; MMSE- Mini Mental State Examination; FU-follow-up. SCID- Strutural Clinical Interview; SCL-90-R- Sympton Check List -90-R; IIRTV- intra-individual reaction time variability; RT- reation time; dACC- dorso anterior cingular cortex; mFTND – Fagerström Test for Nicotine Dependence; sTCQ – Tobacco Craving Questionary; SS- sham smoking; SN – sham neutral; RN – ativo neutral; RS – ativo smoking; PANSS Positive and Negative Syndrome Scale; CO – monóxido de carbono; TQSU-Tiffany Questionnaire for Smoking Urges; MNWS-Minnesota Nicotine Withdrawal Scale; TUH – Tobacco Use Historry; QSU-B - Questionnaire of Smoking Urges-Brief; RCGT - Risky choices gambling task; DDT – Delay discounting task; SER – Self Efficacy in Smokers; ITT – Intention to treat; Cot/Cre – cotinina/creatinina; EHI – Edinburg Handedness Inventory; CIC – Cue Induced craving; FTCQ – Form of the Tobacco Craving Questionary; NRT – Nicotine replacement therapy; SCI – Structured Clinical Interview;