

Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) no tratamento da dependência química: revisão sistemática da literatura

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for the treatment of substance related disorders: systematic review

Mailu Enokibara da Silva¹, Pedro Shiozawa¹, Felipe Fregni², Quirino Cordeiro³

Resumo

Objetivos: A patofisiologia da dependência química está relacionada a mudanças funcionais e estruturais no sistema nervoso do paciente. Assim, o presente trabalho realizará revisão sistemática da literatura, objetivando investigar os resultados de diferentes técnicas não-invasivas de estimulação cerebral, como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e a estimulação magnética transcraniana (EMT), no tratamento dos diversos tipos de dependência química. **Métodos:** Foi realizada revisão sistemática da literatura, utilizando-se os bancos de dados do Medline e Embase. Foram utilizados como termos de pesquisa: (1) "transcranial"; (2) "stimulation"; (3) "alcohol"; (4) "tobacco"; (5) "smoking"; (6) "nicotine"; (7) "cocaine"; (8) "marijuana"; (9) "substance related disorders"; (10) "craving". O período do estudo compreendeu da primeira data disponível até 16/06/2012. Os critérios de elegibilidade dos artigos foram os seguintes: artigos originais, estudos pré-clínicos, estudos de intervenção escritos em inglês, espanhol e português, que utilizaram técnicas não-invasivas de es-

timulação cerebral no tratamento da dependência química.

Resultado: Dos 122 artigos, 13 estudos foram selecionados para análise. Sete artigos investigaram tabagismo, três estudaram alcoolismo, dois avaliaram dependência à cocaína e um à maconha. Considerando as técnicas de intervenção, nove estudos avaliaram os efeitos da EMT e quatro estudaram os efeitos da ETCC. Os resultados, de modo geral, foram favoráveis, reduzindo fissura nos diferentes contextos estudados, demonstrando que a ETCC e a EMT são técnicas seguras no tratamento da dependência química. **Conclusão:** Os estudos têm mostrado resultados favoráveis do uso de ETCC e EMT no tratamento de dependência química, destacando seu potencial para o uso clínico.

Descritores: Transtornos relacionados ao uso de substâncias, Sistema nervoso central/efeitos de drogas, Comportamento aditivo, Estimulação magnética transcraniana, Terapia por estimulação elétrica

Abstract

Background: The issue of substance related disorders is a complex multifactorial matter related to functional and structural changes in nervous system. It is a major concern of public health and therapeutic strategies are limited. Non-invasive brain stimulation techniques, such as transcranial direct cranial stimulation (tDCS) and transcranial magnetic stimulation (TMS), might be helpful in the treatment of this disorder. Our aim was to address all available clinical studies on the topic. **Methods:** Systematic review on electronic database Medline and EMBASE with key search terms: (1) "transcranial"; (2) "stimulation"; (3) "alcohol"; (4) "tobacco"; (5) "smoking"; (6) "nicotine"; (7) "cocaine"; (8) "marijuana"; (9) "substance related disorders"; (10) "craving". Our eligibility criteria were original, clinical studies written in English, Spanish or Portuguese using NIBS. **Results:** Of 122 articles, 14 studies (n=302 patients) were finally selected for our review. Eight trials assessed tobacco related disorders, three alcohol, one studied cocaine-related disorders and one cannabis. Considering intervention

1. Médico psiquiatra assistente do Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental (CAISM) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo -)

2. Diretor do Laboratório de Neuromodulação do Hospital de Reabilitação Spaulding (Spaulding Rehabilitation Hospital) da Faculdade de Medicina da Universidade de Harvard

3. Diretor do Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental (CAISM) Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - Departamento de Psiquiatria e Psicologia Médica

Trabalho realizado: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental (CAISM)
Endereço para correspondência: Pedro Shiozawa. Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental (CAISM) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Rua Major Maragliano, 241 - Vila Mariana - 04017-030 - São Paulo - SP - Brasil. E-mail: pshiozawa@yahoo.com.br / telefone: 3466.2100

techniques, ten trials evaluated the effects of TMS and 04 studied the effects of tDCS. Outcomes assessed were mainly related to craving. **Discussion:** The reviewed studies are randomized clinical trials, mainly on tobacco users, a more prevalent disorder than cocaine, cannabis or alcohol. Overall results were favorable regarding all active groups mainly for craving reduction. TMS and tDCS are neuromodulation techniques more commonly studied given the incipiency of other therapeutical strategies. **Conclusion:** There were reported safety for every trial with minor collateral effects, highlighting the feasibility of these techniques.

Keywords: Substance-related disorders; Central nervous system/drug effects; Behavior, addictive; Transcranial magnetic stimulation; Electric stimulation therapy

Introdução

A dependência química consiste em um distúrbio complexo e multifatorial. Estima-se que nos EUA que cerca de 25% da população geral apresenta envolvimento com alguma forma de comportamento aditivo no decorrer da vida, levando a impactos socio-econômicos⁽¹⁾. As substâncias psicoativas convergem para um circuito de recompensa cerebral mediado pelo sistema mesocórtico límbico dopaminérgico e suas projeções⁽²⁾. A partir da área tegmentar ventral (ATV) emergem projeções para o nucleus accumbens (NAC) e para o córtex pré-frontal (CPF)⁽³⁾. Este circuito está relacionado com a sensação do prazer, de bem estar e da euforia^(4,5).

Os critérios diagnósticos para dependência de substâncias psicoativas pelo CID 10 são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1

Critério Diagnóstico para Dependência de substância

Tolerância
Síndrome de Abstinência
alívio ou evitação da abstinência pelo aumento do consumo
relevância do consumo
estreitamento ou empobrecimento do repertório
reinstalação da síndrome de abstinência

Craving ou fissura é um impulso incontrolável de consumir substâncias, e é muitas vezes acompanhada por ansiedade intensa, disforia, irritabilidade, nervosismo, comportamento impulsivo ou explosivo. Este sintoma geralmente é o responsável por levar o indivíduo a uma recaída e a perder o controle sobre o consumo destas substâncias⁽⁴⁾. Diferentes estudos tem apontado para bases neurobiológicas do *craving* como

artigos de neuroimagem recentes que evidenciam que o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) é um componente importante do substrato neural para o *craving* associados com várias substâncias psicoativas⁽⁶⁻⁹⁾ e que tanto o CPFDL direito⁽¹⁰⁾ quanto o esquerdo⁽¹¹⁾ estão envolvidos em sua neurobiologia.

Tendo em vista a complexidade neurobiológica da dependência química e os desafios clínicos na abordagem e tratamento, estratégias complementares tem sido gradativamente pesquisadas com o intuito de otimizar a resposta clínica dos pacientes, minimizando efeitos colaterais e aumentando a aderência ao manejo clínico. Neste cenário estratégias de neuromodulação como a ETCC e a EMT, tem sido alvo de diferentes estudos como o presente artigo irá revisar.

Método

A revisão sistemática foi realizada de acordo com os embasamentos do Cochrane Group, de acordo com as recomendações do PRISMA Statement⁽¹²⁾.

Revisão da Literatura

Foi realizada revisão sistemática da literatura, utilizando-se os bancos de dados do Medline e Embase. Foram utilizados como termos de pesquisa: (1) "transcranial"; (2) "stimulation"; (3) "alcohol"; (4) "tobacco"; (5) "smoking"; (6) "nicotine"; (7) "cocaine"; (8) "marijuana"; (9) "substance related disorders"; (10) "craving". A pesquisa foi realizado de acordo com esta combinação: [(1) AND (2)] AND [(3) OR (4) OR (5) OR (6) OR (7) OR (8) OR (9) OR (10)]. O período do estudo compreendeu da primeira data disponível até 16/06/2012.

Critérios de Elegibilidade

Os critérios de inclusão dos artigos foram os seguintes: artigos originais, estudos pré-clínicos, estudos de intervenção escritos em inglês, espanhol e português. Como critérios de exclusão, adotaram-se: artigos de revisão, relatos e séries de casos; cartas, editoriais e comentários; outras condições não dependência química e outras intervenções não terapêuticas.

Construto de Validade

A fim de se otimizar a análise dos dados, os artigos selecionados contemplaram os seguintes quesitos: estudo de dependência química; intervenções específicas (EMT e ETCC)

Extração de dados

Após a seleção dos artigos, procedeu-se com a

extração de dados de modo sistemático, atentando-se para: aspectos gerais (autor, ano, tipo de estudo), dados demográficos (sujeitos, sexo, idade média); dados técnicos (variações da técnica) e aspectos clínicos (diagnóstico, desfecho primário e vieses)

Resultados

Visão Geral

Com base na revisão de literatura, foram identificados um total de 122 artigos. Após análise com base nos critérios de elegibilidade, foram excluídos 13 artigos e, posteriormente, após análise do construto de validade, foram excluídos mais 96 artigos, restando um total de 13 artigos revisados (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2

Número de artigos nas fases de inclusão.

Fase da Pesquisa	Número de artigos finais
Revisão da Literatura	122
Crítérios de Elegibilidade	109
Construto de Validade	13

Os dados clínicos e operacionais relevantes dos artigos sobre ETCC e EMT encontram-se sintetizados nas Tabelas 4 e 5.

Cocaína

A hipótese de que a estimulação do CPFDL esquer-

Tabela 3

Características dos estudos excluídos

Motivo de exclusão	Número de artigos
Artigos de Revisão	3
Relatos de casos	3
Cartas	3
Intervenções diferentes	3
Outros Idiomas	4
Estudos pré-clínicos	1
Temas de outro interesse	92

da por EMTr modula o craving de cocaína foi avaliada em um estudo com 36 indivíduos que preenchiam os critérios do DSM-IV para dependência de cocaína. Estes pacientes foram submetidos a sessões diárias de EMTr, por um período de 10 dias, com alta frequência. Observou-se que o desejo de cocaína reduziram gradualmente durante as sessões de EMTr, com notável mudança na sétima sessão⁽¹³⁾.

Campodron et al, 2007⁽¹⁴⁾ realizaram um estudo que avaliou a eficácia de uma sessão de alta frequência de EMTr para reduzir o craving de cocaína em indivíduos dependentes desta substância. Seis pacientes foram submetidos a duas sessões de EMTr de alta frequência à esquerda ou à direita do CPFDL. Antes, imediatamente após a EMTr e após 4 horas da intervenção foi mensurado o craving utilizando uma escala visual analógica. Com uma sessão de EMTr sobre o CPFDL direito, ocorreu a redução temporária do craving por um período de até 4 horas.

Tabela 4

Características dos estudos ETCC

Autores	Visão Geral			Substância	Desfecho	ETCC - parâmetros					
	Sujeitos	Mulheres (%)	Idade Média ± dp			anodo	cátodo	Carga	Dias	Duração	Sham
Fregni et al, 2008 ⁽¹⁹⁾	24	45,8	24.8 ± 7.6	tabaco	redução do craving	(1) CPFDL esquerdo - F3 (2) CPFDL direito - F4	(1) CPFDL direito - F4 (2) CPFDL esquerdo - F3	2mA	1	20min	Aparelho desligado após 30 s
Boggio et al, 2009 ⁽²¹⁾	27	55,5	26.3 ± 8.4	tabaco	redução do craving	CPFDL esquerdo - F3	CPFDL direito - F4	2mA	5	20min	Aparelho desligado após 30 s
Boggio et al, 2010 ⁽²⁰⁾	25	56	22.8 ± 2.6	maconha	redução do craving com estimulação anódica à esquerda e catódica à direita	(1) CPFDL esquerdo - F3 (2) CPFDL direito - F4	(1) CPFDL direito - F4 (2) CPFDL esquerdo - F3	2mA	1	10min	Aparelho desligado após 30 s
Boggio et al, 2008 ⁽⁶⁾	13	15,38	41.3 ± 5.7	álcool	redução do craving	(1) CPFDL esquerdo - F3 (2) CPFDL direito - F4	(1) CPFDL direito - F4 (2) CPFDL esquerdo - F3	2mA	1	20min	Aparelho desligado após 30 s

Tabela 5

Características dos estudos EMT

Autores	Visão Geral		Substância	Desfecho	Posição	EMT - parâmetros		Sham
	Sujeitos	Idade: variação(DP)				Frequência (Hz)	Dias	
Eichhammer et al, 2003 ⁽²²⁾	14	23 - 55 (?)	tabaco	Redução do consumo de cigarros, sem ação sobre o craving	CPF DL esquerdo	20	4	bobina sham
Amiaz et al, 2009 ⁽²⁰⁾	48	20 - 70 (?)	tabaco	Redução do consumo de cigarros e do craving	CPF DL esquerdo	10	10	bobina sham
Höppner et al, 2011 ⁽²⁸⁾	19	grupo ativo: 43,1 (9.5) grupo sham: 48 (10.7)	tabaco	Sem efeitos significativos sobre consumo ou craving	CPF DL esquerdo	20	10	5 cm lateralmente a F3 e angulação de 45°
Rose et al, 2011 ⁽²³⁾	15	18 - 50 (9.56)	tabaco	Redução do craving com frequência excitatória	Giro frontal superior	1 ou 10	not described	sem
Wing et al, 2012 ⁽²⁶⁾	15	18 - 60 (?)	tabaco	Redução do craving	CPF DL bilateralmente	20	70	posicionamento não ativo
Mishra et al, 2010 ⁽⁷⁾	45	24 - 55 (8.93)	alcool	Redução do craving	CPF DL direito	10	10	bobina sham
Herremans et al, 2012 ⁽²⁷⁾	36	18 - 65 (9.96)	alcool	Sem efeitos significativos sobre consumo ou craving	CPF DL direito	20	1	posicionamento não ativo
Camprodon et al, 2007 ⁽¹⁴⁾	6	19 - 23	cocaina	Redução do craving com estimulação direita, mas não esquerda	CPF DL bilateralmente	10	1	sem
Politi et al, 2008 ⁽¹³⁾	36	ignorada	cocaina	Redução do craving	CPF DL esquerdo	15	10	não descrito

George et al, 1999⁽¹⁵⁾ demonstraram que a EMTr de alta frequência no CPF DL esquerdo com parâmetros semelhantes aos utilizados no estudo anterior reduzia atividade no CPF DL direito, medido por tomografia por emissão de positrons (PET). Dois estudos usando imagem de ressonância magnética funcional relacionaram a ativação do desejo com o CPF DL esquerdo^(16,17), enquanto um estudo usando PET mostrou aumento atividade em CPF DL direito⁽¹⁸⁾.

Tabaco

Fregni et al, 2008⁽¹⁹⁾ realizaram um estudo com 24 indivíduos tabagistas, randomizado, cross-over placebo-controlado, que receberam ETCC anódica no CPF DL esquerdo e direito, quando expostos a estímulos de *craving*, através da manipulação do cigarro e da exposição a um vídeo de fumar. Notou-se que a estimulação do CPF DL em uma sessão de ETCC, tanto à esquerda quanto à direita, reduziu significativamente o *craving* nos pacientes do grupo ativo em comparação

com o grupo placebo.

Outro estudo⁽²⁰⁾ com 48 participantes fumantes crônicos, foram submetidos a dez sessões diárias de EMTr e depois a uma fase de manutenção. Foi observado que dez sessões diárias de EMTr no CPF DL esquerdo reduziu o consumo de cigarros.

Em relação ao número de sessões utilizadas, Boggio et al, 2009⁽²¹⁾ observaram que a redução do craving para tabagistas estava diretamente relacionada com a quantidade de sessões de ETCC aplicada.

No entanto, há relatos de estudos seguindo como alvo para o *craving* o CPF DL esquerdo com resultados não significativos. Eichhammer et al, 2003⁽²²⁾ relataram redução do consumo de tabaco após uma única sessão EMTr de alta frequência no CPF DL esquerdo, em comparação com a estimulação sham, porém não houve alteração significativa quanto ao *craving* do tabaco.

Rose et al, 2011⁽²³⁾ observaram em seu estudo que a EMTr de baixa frequência sobre o giro do cíngulo anterior (GCA) atenua o *craving* induzido por pistas de

tabaco. A evidência preliminar indica que a EMTr de baixa frequência aplicada ao GCA pode alterar a avaliação de material emocional⁽²⁴⁾. Pesquisas anteriores já haviam sugerido que a estimulação de baixa frequência interfere com a condutividade neural, enquanto a estimulação de alta frequência aumenta a atividade⁽²⁵⁾.

Há apenas um estudo na literatura que estudou o tabagismo como comorbidade psiquiátrica para pacientes esquizofrênicos. Wing et al, 2012⁽²⁶⁾ analisaram 15 indivíduos esquizofrênicos e tabagistas, utilizando 20 sessões de EMT divididos em 4 semanas. Observou-se redução do *craving* para esta população.

Álcool

Para investigar o efeito de uma sessão de EMTr em alta frequência foi realizado um estudo prospectivo, duplo-cego, placebo-controlado envolvendo 36 pacientes internados com síndrome de dependência do álcool. Uma sessão de estimulação HF-EMTr aplicada ao CPFDL direito não teve efeitos significativos sobre o desejo de álcool em comparação com o grupo placebo⁽²⁷⁾.

Outro estudo de desenho semelhante com 45 pacientes dependentes de álcool, utilizou 10 sessões de EMTr de alta frequência no CPFDL direito tendo como desfecho o *craving* pela substância. Houve redução do *craving* para o grupo ativo⁽⁷⁾.

No entanto, em outro estudo realizado com 19 pacientes dependentes de álcool, que foram submetidos a dez sessões de EMT em alta frequência em CPFDL esquerdo, não houve diferença na redução do *craving*⁽²⁸⁾.

Em relação ao ETCC, um ensaio clínico recente, randomizado, placebo controlado, realizado com 13 indivíduos etilistas abstinente por um período mínimo de 10 dias, utilizou protocolo de ETCC com estimulação anódica tanto em CPFDL direito quanto em CPFDL esquerdo, com duração de 20 min por intervenção. Ocorreu diminuição do *craving* em comparação ao placebo em ambas situações⁽⁶⁾.

Maconha

Um estudo foi realizado com a realização de uma sessão de ETCC em CPFDL para avaliar o *craving* em usuários crônicos de maconha. Os autores observaram diminuição no *craving*, quando o anodo estava posicionado em CPFDL direito, mas não em CPFDL esquerdo⁽²⁹⁾.

Discussão

EMT

Trata-se de uma técnica não-invasiva, na qual pulsos elétricos são gerados através de um campo magnético, de modo a modular a excitabilidade cortical, com um potencial tratamento para uma variedade

de doenças neuropsiquiátricas^(25,30,31). Dependente da frequência dos campos magnéticos pulsados, a EMTr pode ser utilizada para estimular (alta frequência; aproximadamente 10 Hz), ou inibir (de baixa frequência; cerca de 1 Hz) a atividade neural em uma determinada região cortical^(32,33). O aumento da atividade do CPFDL por estimulação cerebral não-invasiva, tem demonstrado ser eficaz na redução de sintomas de *craving*.

Existem hipóteses de que a EMTr ocasiona aumento na disponibilidade de dopamina no estriado^(34,35), o que reduz o desejo e por conseguinte, o consumo da substância aditiva^(22,36-40). Este efeito pode perdurar clinicamente tendo em vista mecanismos de neuroplasticidade e neuroadaptação subjacentes^(41,42).

Em 2012 o Conselho Federal de Medicina (Resolução 1986/2012) regulamentou o uso da EMT para depressão uni e bipolar, alucinação auditiva e neuro-navegação. Os estudos têm demonstrando ser uma técnica segura, com poucos efeitos colaterais e com resultados positivos para o tratamento da dependência química⁽³⁾.

ETCC

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica nova com número ainda reduzido de estudos no tratamento da dependência química. Consiste na aplicação de corrente elétrica fraca e contínua sobre o cortex por meio de eletrodos alocados sobre o couro cabeludo do paciente. Os efeitos da ETCC dependem da direção da corrente elétrica: estimulação anódica aumenta a atividade cerebral e excitabilidade e estimulação catódica reduz a excitabilidade cortical, de modo a modular os disparos neuronais⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Existem algumas hipóteses de que a ETCC através do aumento espontâneo de disparos neuronais em uma grande área cortical induz um efeito de desfocagem, aumentando a atividade em redes alternativas e consequentemente ocasiona redução da resposta da rede específica, relacionada ao *craving*. Assim como, de que os efeitos cumulativos de várias sessões de ETCC induz a neuroplasticidade, aumentando a resposta a diminuição do *craving*⁽²¹⁾.

Considerações finais

Ambas as técnicas analisadas são incipientes para o manejo da dependência química. No entanto, observamos que para a EMT, quanto maior o número de sessões, melhor o desfecho clínico sobre o *craving*. Já para a ETCC, os resultados favoráveis foram evidenciados já com uma única sessão. No entanto, a extrapolação dos dados, carece de maior robustez estatística tendo

em vista a heterogeneidade dos protocolos adotados, o pequeno número de estudos e sujeitos analisados.

Conclusão

Os estudos têm mostrado resultados favoráveis do uso de ETCC e EMT no manejo do *craving*, destacando seu potencial para o uso clínico. Maiores estudos necessários para a avaliação da eficácia destas técnicas como ferramentas clínicas no tratamento da dependência química.

Referências bibliográficas

1. Kessler RC, Avenevoli S, McLaughlin KA, Green JG, Lakoma MD, Petukhova M, et al. Lifetime comorbidity of DSM-IV disorders in the US National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement (NCSA). *Psychol Med*. 2012; 42:1997-2010.
2. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *europsychopharmacology*. 2010; 35:217-38.
3. Fregni F, Boggio PS, Brunoni AR. Neuromodulação terapêutica. São Paulo: Sarvier; 2012.
4. Diehl A, Cordeiro DC, Laranjeira R (orgs). Dependência química: prevenção, tratamento e políticas públicas. Porto Alegre: Artmed; 2011.
5. Watanabe M, Hikosaka K, Sakagami M, Shirakawa S. Coding and monitoring of motivational context in the primate prefrontal cortex. *J Neurosci*. 2002; 22: 2391-400.
6. Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: A double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend*. 2008; 92: 55-60.
7. Mishra BR, Nizamie SH, Das B, Prahara SK, Mishra. *Addiction*. 2010; 105:49-55.
8. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2002; 159:1642-52.
9. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol Psychiatry*. 2004; 9:557-69.
10. Olbrich HM, Valerius G, Paris C, Hagenbuch F, Ebert D, Juegling FD. Brain activation during craving for alcohol measured by positron emission tomography. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006; 40: 171-8.
11. George MS, Anton RF, Bloomer C, Teneback C, Drobos DJ, Lorberbaum JP, et al. Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:345-52.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010; 8:336-41.
13. 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;17:345-6.
14. Camprodon JA, Martinez-Raga J, Alonso-Alonso M, Shih MC, Pascual-Leone A. One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 86:91-4.
15. George MS, Stallings LE, Speer AM, Nahas Z, Spicer KM, Vincent DJ, et al. 1999. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) changes relative perfusion locally and remotely. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 1999; 14:161-70.
16. Maas LC, Lukas SE, Kaufman MJ, Weiss RD, Daniels SL, Rogers VW, et al. Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry*. 1998; 155:124-6.
17. Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho JK, Sperry L, Ross TJ, et al. 2000: Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry*. 2000; 157:1789-98.
18. Bonson KR, Grant SJ, Contoreggi CS, Links JM, Metcalfe J, Weyl HL, et al. Neural systems and cue-induced cocaine craving. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 26: 376-86.
19. Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. *J. Clin. Psychiatry*. 2008; 69:32-40.
20. Amiaz R, Levy D, Vainiger D, Grunhaus L, Zangen A. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral pre-frontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction*. 2009; 104:653-60.
21. Boggio PS, Liguori P, Sultani N, Rezende L, Fecteau S, Fregni F. Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving. *Neurosci Lett*. 2009; 463:82-6.
22. Eichhammer P, Johann J, Kharraz AH, Kharraz A, Binder H, Pittrow D, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64:951-3.
23. Rose JE, McClernon FJ, Froeliger B, Behm FM, Preud'homme X, Krystal AD. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the superior frontal gyrus modulates craving for cigarettes. *Biol Psychiatry*. 2011; 70:794-9.
24. Harmer CJ, Thilo KV, Rothwell JC, Goodwin GM. Transcranial magnetic stimulation of medial-frontal cortex impairs the processing of angry facial expressions. *Nat Neurosci*. 2001; 4:17-8.
25. Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007; 19:179-86.
26. Wing VC, Bacher I, Wu BS, Daskalakis ZJ, George TP. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012; 139:264-6.
27. Herremans SC, Baeken C, Vanderbruggen N, Vanderhasselt MA, Zeeuws D, Santermans L, 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*. 2012;120:209-13.
28. Höppner J, Broese T, Wendler L, Berger C, Thome J. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of alcohol dependence. *World J Biol Psychiatry*. 2011; 12 (Suppl 1):57-62.
29. Boggio PS, Zaghi S, Villani AB, Fecteau S, Pascual-Leone A, Fregni F. Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug Alcohol Depend*. 2010; 112:220-5.
30. George MS, Nahas Z, Kozel FA, Li X, Denslow S, Yamanaka K, et al. Mechanisms and state of the art of transcranial magnetic stimulation. *J ECT*. 2002; 18:170-81.
31. Simons W, Dierick M. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry. *World J Biol Psychiatry*. 2005; 6:6-25.
32. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-

- frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997; 48:1398-403.
33. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 1994; 117:847-58.
34. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*. 2001; 21: RC157.
35. Pogarell O, Koch W, Popperl G, Tatsch K, Jakob F, Zwanzger P, et al. Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [123I] IBZM SPECT study. *J Psychiatr Res*. 2006; 40:307-14.
36. Malin DH. Nicotine dependence: studies with a laboratory model. *Pharmacol Biochem Behav*. 2001; 70:551-9.
37. Malin DH, Lake JR, Smith TD, Khambati HN, Meyers-Paal RL, Montellano AL, et al. Bupropion attenuates nicotine abstinence syndrome in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 184:494-503.
38. Johann M, Wiegand R, Kharraz A, Bobbe G, Sommer G, Hajak G, et al. Transkranielle magnetstimulation bei nikotinabhängigkeit. 2003; 30(Suppl 2):129-31.
39. Barr MS, Fitzgerald PB, Farzan F, George TP, Daskalakis ZJ. Transcranial magnetic stimulation to understand the pathophysiology and treatment of substance use disorders. *Curr Drug Abuse Rev*. 2008; 1:328-39.
40. De Ridder D, Vanneste S, Kovacs S, Sunaert S, Dom G. Transient alcohol craving suppression by rTMS of dorsal anterior cingulate: an fMRI and LORETA EEG study. *Neurosci Lett*. 2011; 496:5-10.
41. Cooke FS, Bliss TV. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*. 2006; 129: 1659-73.
42. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005; 45:201-6.
43. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W, et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2003; 56:255-76.
44. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527:633-9.
45. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001; 57:1899-901.

Trabalho recebido: 07/02/2013

Trabalho aprovado: 22/11/2013