Ádan Pelegrino Jardim

**Estudo do efeito da estimulação magnética transcraniana de
repetição sobre a impulsividade na dependência de cocaína**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Dr. Marco Antonio Marcolin

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

**São Paulo
2013**

Dedicatória

Em memória de *Maria Luiza dos Santos* (Preta), amada madrastra, mãe e amiga.

Infelizmente não está mais aqui para presenciar o término desta minha jornada. Que receba no céu meu mais profundo agradecimento por tudo que fez por mim.

Agradecimentos

A Deus, por sempre abençoar meus passos.

Ao Prof. Dr. Marco Antonio Marcolin, pela paciência e maestria em meu percurso.

À minha família, que mesmo distante, sempre esteve comigo em todos os momentos.

Ao coordenador de equipe, Ms. Martin Luiz Myczkowski por todo esforço e prontidão.

Ao Dr. Carlos Gustavo Sardinha Mansur, por sua presteza sempre que solicitado.

À minha grande amiga Maria do Carmo Medeiros, por tudo que representa pra mim.

Aos colegas da EMT e todos que participaram direta ou indiretamente deste trabalho.

A Capes, pelo apoio financeiro.

Sumário

Lista de Siglas e Abreviações

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Aspectos Históricos e Epidemiológicos do Uso da Cocaína	1
1.2 Neurobiologia e Neuroimagem da Dependência de Cocaína	5
1.3 Transtorno do Controle dos Impulsos (TCIs)	10
1.4 Medidas de Impulsividade	14
1.5 Estimulação Magnética Transcraniana de repetição (EMTr)	16
1.5.1 Introdução a EMTr	16
1.5.2 Segurança da EMTr	19
1.5.3 EMTr Adição e Impulsividade	21
2 OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo Principal	24
2.2 Objetivo Secundário	24
3 HIPÓTESE DE PESQUISA	25
4 MÉTODOS	26
4.1 Desenho	27

4.2 Contexto	27
4.3 Amostra	28
4.4 Critérios de Inclusão	28
4.5 Critérios de Exclusão	29
4.6 Procedimentos	29
4.7 Método Experimental e Procedimentos Complementares	35
4.8 Instrumentos de Avaliação	36
4.8.1 The Shorter PROMIS Questionnaire	37
4.8.2 The Schalling Impulsivity Scale	37
4.8.3 The Leeds Dependence Questionnaire	38
4.9 Aspectos Éticos	39
4.10 Análise Estatística	39
5 RESULTADOS	42
5.1 Descrição da Amostra	42
5.2 Impulsividade e EMTr	45
5.2.1 The Shorter PROMIS Questionnaire	49
5.2.2 Schalling Impulsivity Scale	65
5.2.3 The Leeds Dependence Questionnaire	66
6 DISCUSSÃO	68
6.1 Limitações do Estudo	71

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
8 ANEXOS	74
9 REFERÊNCIAS	84

Lista de Siglas e Abreviações

AVC - Acidente Vascular Cerebral

AIS - Addiction Severity Index

BIS-11 - Barratt Impulsiveness Scale

Cebrid - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas

CPFDL - Córtex Pré-Frontal Dorso-Lateral

CPFDLD - Córtex Pré-Frontal Dorso-Lateral Direito

CPFDLE - Córtex Pré-Frontal Dorso-Lateral Esquerdo

DSM-IV - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª Edição

DSM-IV-TR - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Texto Revisado

EEG - Eletroencefalograma

EMTr - Estimulação Magnética Transcraniana de repetição

LDQ - The Leeds Dependence Questionnaire

NIH - National Institute of Health

RNM - Ressonância Nuclear Magnética

SCID-P - The Structured Clinical Interview for DSM-IV

SIS -The Schalling Impulsivity Scale

SNC - Sistema Nervoso Central

SPQ - The Shorter PROMIS Questionnaire

SPSS - Statistical Package for the Social Sciences

TCIs - Transtornos do Controle dos Impulsos

TCIs SOE - Transtornos do Controle dos Impulsos Sem Outra Especificação

TDAH - Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade

UNODC - Escritório das Nações Unidas Contra Drogas e Crime

Lista de tabelas e quadros

Quadro 1 Fluxograma das etapas do estudo para cada semana de execução.....	31
Quadro 2. Parâmetros da EMTr.....	33
Tabela 1. Motivos da exclusão de participantes do estudo.....	42
Tabela 2 - Características demográficas da amostra.....	44
Tabela 3. Resultados da análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas nos escores brutos dos instrumentos utilizados para avaliação sintomatológica clínica da impulsividade, nos grupos EMTr Ativa e Placebo, ao longo dos instantes de medição T0 e T1. Efeito de tempo: T0-T1. Interação: T0-T1.....	45
Tabela 4. PROMIS-álcool: médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	49
Tabela 5. PROMIS-tabaco: médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	50
Tabela 6. PROMIS-drogas: médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	51
Tabela 7. PROMIS-jogo: médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	53
Tabela 8. PROMIS-compras: médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	54
Tabela 9. PROMIS-comercomp: médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	55
Tabela 10. PROMIS-ajudacompsub : médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	56
Tabela 11. PROMIS-nãocomer: médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	57
Tabela 12. PROMIS-ajudacomptom: médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	58
Tabela 13. PROMIS-sexo: médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	59
Tabela 14. PROMIS-trabalho: médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	60
Tabela 15. PROMIS-dominrel: médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	61
Tabela 16. PROMIS-café : médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	62
Tabela 17. PROMIS-medicação: médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	63

Tabela 18. PROMIS-exercício: médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	64
Tabela 19. PROMIS-submissorel: médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	65
Tabela 20. SIS- médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	66
Tabela 21. LDQ- médias, DP e valores de p em T0 e T1.....	67

Lista das figuras

Figura 1. PROMIS-álcool: médias de ativos e placebos no tempo.....	49
Figura 2. PROMIS-tabaco: médias de ativos e placebos no tempo.....	50
Figura 3. PROMIS-drogas: médias de ativos e placebos no tempo.....	51
Figura 4. PROMIS-jogo: médias de ativos e placebos no tempo.....	52
Figura 5. PROMIS-compras: médias de ativos e placebos no tempo.....	53
Figura 6. PROMIS-comercomp: médias de ativos e placebos no tempo.....	54
Figura 7. PROMIS-ajudacompsub: médias de ativos e placebos no tempo.....	55
Figura 8. PROMIS-nãocomer: médias de ativos e placebos no tempo.....	56
Figura 9. PROMIS-ajudacomptom: médias de ativos e placebos no tempo....	57
Figura 10. PROMIS-sexo: médias de ativos e placebos no tempo.....	58
Figura 11. PROMIS-trabalho: médias de ativos e placebos no tempo.....	59
Figura 12. PROMIS-dominrel: médias de ativos e placebos no tempo.....	60
Figura 13. PROMIS-café: médias de ativos e placebos no tempo.....	61
Figura 14. PROMIS-medicação: médias de ativos e placebos no tempo.....	62
Figura 15. PROMIS-exercício: médias de ativos e placebos no tempo.....	63
Figura 16. PROMIS-submissorel: médias de ativos e placebos no tempo.....	64
Figura 17. SIS: médias de ativos e placebos no tempo.....	65
Figura 18. LDQ: médias de ativos e placebos no tempo.....	66

Lista dos anexos

Anexo A – Aprovação da CAPPesq.....	73
Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	74
Anexo C – The Shorter PROMIS Questionnaire.....	79
Anexo D – The Schalling Impulsivity Scale (SIS).....	80
Anexo E - The Leeds Dependence Questionnaire (LDQ).....	82

RESUMO

Jardim ÁP. Estudo do efeito da estimulação magnética transcraniana de repetição sobre a impulsividade na dependência de cocaína [Dissertação] São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

INTRODUÇÃO: A dependência química engloba alterações comportamentais, cognitivas e fisiológicas. A impulsividade está presente em muitos transtornos psiquiátricos. Sobre a impulsividade na dependência química de cocaína, os estudos existentes são relativamente novos. A Estimulação Magnética Transcraniana de repetição (EMTr) é um método capaz de neuromodular o cérebro. Este estudo avaliou os efeitos da EMTr sobre a impulsividade em dependentes de cocaína.

MÉTODOS: Em um estudo randomizado, duplamente encoberto, 25 pacientes diagnosticados pelo DSM-IV-TR foram tratados com EMTr de alta frequência ativa (1250 pulsos/dia) ou EMTr placebo. O tratamento consistiu em 1 mês de aplicação de EMTr seguido de 2 meses em acompanhamento ambulatorial semanal em um grupo de prevenção de recaídas. Os pacientes foram avaliados antes do início do tratamento com EMTr (T0) e após o término das aplicações (T1), através dos instrumentos: The Shorter PROMIS Questionnaire, The Schalling Impulsivity Scale e The Leeds Dependence Questionnaire. **RESULTADOS:** 25 pacientes foram tratados e a análise dos dados demonstraram redução nos índices de impulsividade em ambos os grupos ao longo do tempo, porém, quando comparados entre si, os valores de interação não se mostraram significativos. **CONCLUSÃO:** Os efeitos da EMTr não diferiram em eficácia terapêutica na redução da impulsividade em dependentes de cocaína, com o efeito ativo correspondendo com o placebo.

Descritores: 1. Transtornos relacionados ao uso de cocaína/terapia 2. Transtornos relacionados ao uso de cocaína/prevenção & controle 3. Transtornos do controle de impulsos 4. Comportamento impulsivo 5. Estimulação magnética transcraniana 6. Transtornos relacionados ao uso de substâncias/psicologia 7. Cocaína 8. Ensaio clínico controlado aleatório 9. Questionários

ABSTRACT

Jardim ÁP. Study of repeated transcranial magnetic stimulation on impulsivity in cocaine dependence. [Dissertation] São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

INTRODUCTION: Chemical addiction involves behavioral, cognitive and physiological alterations. Impulsivity is present in many psychiatric disorders. Studies about impulsivity and cocaine chemical addiction are relatively new. Transcranial Magnetic Stimulation (EMTr) is a method capable of neuromodulation the brain. This study evaluated the effects of EMTr over impulsivity in cocaine addicts. **METHODS:** This is a randomized doubly covert study with 25 patients diagnosed by the DSM-IV-TR who were treated with active high frequency EMTr (1250 pulses/day) or placebo. Treatment was consisted of one month of application of EMTr followed by 2 months of clinical follow-up in a relapse prevention group. Patients were evaluated before the treatment with EMTr (T0) and after the end of the applications (T1), through the instruments: The Shorter PROMIS Questionnaire, The Schalling Impulsivity Scale and The Leeds Dependence Questionnaire. **RESULTS:** 25 patients were treated and data analysis showed a reduction in the levels of impulsivity in both groups throughout the time. However, group comparisons did not show statistical differences. **CONCLUSION:** EMTr's effects did not differ in terms of therapeutical efficacy in the reduction of impulsivity in cocaine addicts.

Descriptors: Cocaine-related disorders/therapy; Cocaine-related disorders/prevention & control; Impulse control disorders; Impulsive behavior; Transcranial magnetic stimulation; Questionnaires; Substance-related disorders/psychology; Cocaine; Randomized controlled trial

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos Históricos e Epidemiológicos do uso da Cocaína

A cocaína é um dos produtos extraídos da *erythroxylon coca*, planta nativa da América do Sul, usada como estimulante desde os tempos da América Pré-Colombiana (Berne, 2006). No entanto, ainda sem relatos dependência à substância. Na Europa e rapidamente na América do Norte no final do século XIX, representou o início de uma fase áurea de consumo e divulgação. Sua forma de consumo mais comum era na forma de tônicos que melhoravam o humor e a energia (Karch, 2006).

O uso da substância não apresentava relatos de forte dependência, uma vez que a quantidade de cocaína presente em uma folha é 5% do seu peso em gramas (Ruiz et al., 2011), logo o hábito de mascar dificilmente poderia levar ao uso abusivo. No início do século XX importantes figuras da área artística, médica e religiosa propagavam o uso de cocaína. O “Vin Mariani a la Cola du Perou” era um clássico exemplo deste uso, tendo sido anunciado inclusive pelo Papa Gregório XIII na época (Hecht, 2011).

Paralelo a isso, estudos sobre a substância foram marcados pela presença de cirurgião oftálmico Koeler, em 1884 (Karch, 2006), um dos pioneiros a descrever os efeitos anestésicos da cocaína na cirurgia ocular, o que popularizou, ainda mais, o seu uso e ampliou interesse da classe médica pela substância.

No entanto, nesse período os relatos do uso problemático da cocaína cresceram (Berne, 2006). Relatos apontam, inclusive, para a ocorrência de dependência entre a classe médica, e em particular os cirurgiões, em países da

Europa e da América do Norte. Especificamente na América do Norte, desde o início, a cocaína foi utilizada de modo exuberante, preconizada inicialmente para o tratamento da dependência a opiáceos com encorajamento pelas principais autoridades médicas norte americanas (Gopal, 1993).

Diversos usos para a cocaína foram comercializados, em 1885. Há comprovação de 15 diferentes formas, incluindo cigarros, inalantes, xaropes, cristais e cocaína em solução para uso hipodérmico. Para os consumidores menos afortunados, a cocaína era vendida na forma de Coca-Cola, cuja fórmula manteve a cocaína em sua preparação até 1906 (Leite, 1999).

A inversão na perspectiva da cocaína na sociedade ocorreu em 1910, quando foi declarada inimiga pública número 1 nos EUA. Ainda em 1914, o Congresso Norte-Americano aprovou o Harrison Act, primeiro instrumento que tentou controlar a produção e distribuição de cocaína (Gopal, 1993). No entanto, somente na década de 1970, a cocaína passou a ser substância controlada, nos EUA. (Hecht, 2011).

Observa-se na história da cocaína períodos nas quais o uso é epidêmico e fases em que há uma redução de consumo. Exemplos como na virada do século XIX/XX, quando era substância lícita e, foi capaz de produzir estrago considerável nas sociedades, até que rapidamente foram evidenciados tentativas de controle até a proibição. Contudo, entre os anos 50 e 60 observou-se novo aumento no consumo e aparentemente esquecimento dos riscos, voltando a ressurgir nos anos 70 como substância com potencial de abuso (Ruiz; Strain, 2011).

A cocaína para consumo é apresentada das seguintes formas: pó cristalino, para inalação ou injeção endovenosa; misturada com outros substratos, transforma-se em uma pasta (merla); e em pedra (crack, oxi), formato na qual pode ser fumada (Ribeiro, 2012).

Segundo relatório do Escritório das Nações Unidas Contra Drogas e Crime, UNODC (UNODC, 2011), 0,3 a 0,5% da população adulta mundial no ano de 2009 (entre 14,5 a 20 milhões de pessoas) utilizou cocaína ao menos uma vez no último ano.

Seu principal consumidor, desde os anos 80 até hoje, são os Estados Unidos da América. O uso uma vez ao ano foi relatado por 8 a 9 milhões de pessoas, em 2009. Ainda no mesmo relatório, 1,9 milhões relataram utilizar no último mês com frequência de dependência de 1,1 milhões.

No Brasil, por sua vez, observa-se uma epidemia de consumo da forma em pedra desta droga (CNM, 2011). Os dados nacionais corroboram a perspectiva mundial de que o mercado da cocaína sofre uma expansão, com mercados ganhos na América do Sul e Ásia, e com quase duplicação do consumo na Europa. Dessa forma, o problema deve ser tratado como um problema mundial (UNODC, 2011).

O uso da substância é considerado como um problema de saúde pública e é possível dimensionar sua extensão por diversos parâmetros. Foi noticiado, nos EUA, que a cocaína foi responsável por 482 mil visitas a centros de tratamento de emergências, condizendo a 50% dos atendimentos relacionados ao uso de

substâncias. Dados do World Drug Report apontam ter sido a cocaína a droga que levou a 31,1% das buscas de tratamento em 2008 (DAWN, 2008).

No Brasil dados do Cebrid mostram que em 2005 a prevalência do uso de cocaína encontrava-se em 2,9%, com crack e merla em 0,7 e 0,2% respectivamente (Carlini et al., 2006). Dados do IBGE, por sua vez, referem que 8,7% da população escolar no ensino médio no nono ano já usou substâncias ilícitas no último ano (IBGE, 2009). Há relatos de que o número de usuários de crack no Brasil, no ano de 2012, chega a 1,2 milhões, com presença de situação problema em quase todos os municípios que participaram do documento (CNM, 2011). Em 2009, Andrade et al. apontam que entre estudantes universitários brasileiros a prevalência anual de uso de cocaína foi de 3% (Andrade et al., 2010).

O UNODC aponta um não crescimento da prevalência para o uso de cocaína no Brasil, em 0,7%, para o ano de 2009. Entretanto devido a grande população, o Brasil fica com o maior número de usuários na América do Sul, 900 mil (UNODC, 2011). Estes dados alarmantes de consumo e situações críticas mostram o quão importante é o problema no Brasil e no mundo.

Diferentes prevalências de dependência de cocaína foram encontradas, provenientes de estudos de epidemiologia comparada. Há relatos de que 1 em cada 5 pessoas que experimentaram cocaína se tornará dependente da substância (Anthony et al., 1994). Por outro lado, foi encontrado que entre 10 a 20% das pessoas que fizeram uso de cocaína irão se tornar dependentes da substância, contudo não há

dados relativos ao número de usuários abusivos que se tornarão dependentes (Ruiz; Strain, 2011).

1.2 Neurobiologia e Neuroimagem da Dependência de Cocaína.

A cocaína é um ester de baixo peso molecular que apresenta boa solubilidade quando utilizada, passando inclusive a barreira hematoquímica com facilidade.

É um potente vasoconstritor, razão pela qual quando de sua descoberta, foi utilizada como anestésico. Esse efeito vasoconstritor vai ser também o responsável pela série de transtornos vasculares que poderão ser gerados por seu uso (Das, 1993; Gourgoutis, Das, 1994).

Introduzida no organismo humano, no fígado sofre metabolização, gerando seu principal metabólito, a benzoilecgonina.

O uso de cocaína produz efeitos comportamentais estimulantes, como euforia, bem estar, sensação de aumento de energia, que colaboram para torná-la uma das substâncias psicoativas com maior potencial para adição (Kuhar et al., 1991). Sua ação se baseia no bloqueio de recaptação de monoaminas, com afinidade similar à serotonina, norepinefrina e dopamina (Ritz et al., 1989; Bassareo, Chira, 1997).

As ações sobre os sistemas dopaminérgicos são as principais responsáveis pelo alto poder reforçador da substância, contudo a cocaína é capaz de mobilizar um grande número de neurotransmissores, podemos citar entre estes:

1. Bloqueia a recaptura da dopamina, aumentando sua disponibilidade na fenda sináptica (Sonders et al., 1997).
2. Age em receptores de glutamato, tanto em ionotrópicos quanto metabotrópicos (Gass et al., 2008; Kalivas et al., 2011).
3. Age em receptores serotoninérgicos (Ross et al., 2009).
4. Mobiliza receptores de acetilcolina (Williams et al., 2007).
5. Sofre modulação pelo grupo de receptores endocanabinóides (Orio, et al. 2009).

A velocidade de sua entrega ao SNC depende do tipo de via associada ao uso, sendo que a via fumada chega mais rápido ao SNC (entre 8 e 10 segundos) do que a injetada, que por sua vez é mais rápida do que a inalada (Burnett, 2010).

Existe um grande número de evidências que ligam a ação reforçadora da cocaína à sua capacidade de aumentar diretamente a atividade da dopamina no núcleo acumbente, parte do sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, constituído também pela área tegmental ventral (AVT) e córtex pré-frontal (CFF). A atividade nesta região também está associada aos estímulos reforçadores produzidos por outras substâncias psicoativas e pelo ambiente, como alimentação e sexo (Bassareo, Chira, 1997; Bassareo, Chira, 1999; Volkow, Fowler, 2002).

A cocaína é capaz de aumentar os níveis de dopamina com uma intensidade pelo menos 10 vezes maior do que a provocada pelos estímulos reforçadores naturais (Hernandez, Hoebel, 1988).

No entanto, apenas os efeitos comportamentais e farmacológicos agudos da cocaína não explicam o fenômeno da adição, pois eles são semelhantes em usuários ocasionais ou dependentes (Volkow, Wang, 1997).

O sistema dopaminérgico não está envolvido apenas no processo de sinalização de recompensa, mas também em funções executivas e de aprendizado. Existem déficits cognitivos bem estabelecidos em usuários crônicos, principalmente nas áreas de atenção e memória de trabalho (Di Scaflani et al., 2002; Hester, Garavan, 2004).

Alterações morfológicas cerebrais em usuários de cocaína foram detectadas em ressonância magnética (Liu et al., 1998; Lim et al., 2008) e tomografia computadorizada (Strang, Gurling, 1989; Pascual-Leone et al., 1991; Bartzokis et al., 2000).

Na mesma população, alterações estão presentes, (Volkow et al., 1997; Volkow, Fowler, 2000; Volkow, 2004; Goldstein et al., 2007; Parvaz et al., 2011; Volkow et al., 2011) com sinais de redução de massa cinzenta e hipoatividade nas regiões do córtex órbito-frontal, cíngulo anterior e pré-frontal lateral. Consequentemente, supõe-se que o fenômeno da adição possa estar relacionado a um prejuízo da função de controle cognitivo, levando a persistência de atitudes impulsivas, apesar de prejuízos evidentes e opção consciente pela mudança do padrão de comportamento (Lyvers, 2000; Volkow et al., 2005; Asensio et al., 2010).

Estudos de neuroimagem funcional, associando PET SCAN ou Ressonância Magnética Funcional (fMRI) com testes neuropsicológicos, estão sendo

realizados para delimitar as alterações morfofuncionais secundárias ao uso crônico de cocaína. Utilizando-se testes de inibição de resposta (GONOGO), o pior desempenho em dependentes de cocaína foi associado à hipoatividade do córtex anterior cingulado esquerdo (CACE) com diferentes regiões pré-frontais, como o giro superior frontal direito (Hester, Garavan, 2004) e insula direita (Kauffman et al., 2003). A hipoatividade do CACE e do córtex pré-frontal direito também foi encontrada durante realização do teste STROOP, que mede a capacidade de monitoramento e controle cognitivo, a fim de inibir uma resposta habitual em favor de outra menos frequente (Bolla et al., 2004). Goldstein et al. em 2007 através da ressonância magnética funcional associada ao STROOP mostraram o envolvimento do córtex cingulado anterior e do córtex órbito-frontal medial na dependência de cocaína (Goldstein et al., 2007).

A presença de disfunções tálamo corticais durante uma tarefa de atenção mantida visoespacial mostrou comprometimento em pacientes dependentes de cocaína (Tomasi et al., 2007).

A capacidade de tomar decisões, medida pelo Iowa Gambling Task, encontra-se alterada em dependentes de cocaína estando também relacionada a comprometimento de substância branca (Lane et al., 2010).

Reafirmando os resultados anteriores, em uma tarefa que media a capacidade de atenção associada à memória de trabalho verbal e visoespacial, a queda de desempenho relacionada à última em dependentes de cocaína foi relacionada à hipoatividade do CACE (Kübler et al., 2005). Essas alterações são

coerentes com a hipótese de um déficit cognitivo relacionado à manutenção da atenção, já que o córtex cingulado anterior e o pré-frontal possivelmente interagem na função de controle cognitivo, com o primeiro detectando variações na necessidade de implementação deste controle, o que seria então realizado pelo segundo (Gehring, Knight, 2001).

Procuram-se atualmente avaliações neuropsicológicas efetivas e com boa relação custo benefício. Dependendo da área a ser tratada, vários tipos de abordagens podem ser tentadas, entre elas a Frontal Assessment Battery (Cunha et al., 2010).

Embora tenham ocorrido avanços no conhecimento da neurobiologia da dependência à cocaína, ainda não existe uma terapia medicamentosa específica para este complexo quadro clínico (Ross, Peselow, 2009; Penberthy et al., 2010; Kalivas, Volkow, 2011).

A presença de alterações regionalizadas do metabolismo cerebral associadas à dependência de cocaína traz a possibilidade do uso da Estimulação Magnética Transcraniana de repetição (EMTr) para seu tratamento.

Essa técnica consiste em um método não invasivo no qual a atividade cortical, em uma região delimitada, é alterada a partir de um campo magnético, gerado por uma bobina colocada na superfície do crânio (George et al., 2003; Gershon et al., 2003).

A EMTr, além das alterações imediatas, provoca mudanças fisiológicas persistentes no metabolismo cerebral, as quais estão associadas com a melhora da

sintomatologia de condições já tratadas com sucesso pela técnica, como o transtorno depressivo (Pauls, Barrat, 2004; Fitzgerald, Daskalakis, 2011).

1.3 Transtornos do Controle dos Impulsos (TCIs)

Estudos sobre os Transtornos do Controle dos Impulsos vêm obtendo uma atenção considerável por parte da ciência desde a década de 1990. Com as transformações socioeconômicas e as ofertas de serviços e produtos, o acesso ao crédito aumentou em âmbito mundial e com isso fomos tomados por muitas informações e estímulos. Muitas vezes não somos capazes de processar tal vastidão de possibilidades com base em avaliações prévias de prioridade e relevância. Então, concentração, foco e autocontrole passam a ser um ideal em nossa sociedade e consequentemente a impulsividade se torna um grande problema (Abreu, 2008).

Dados relacionados à incidência e prevalência dos TCIs são encontrados multifacetados. Isto ocorre devido eles envolverem um diagnóstico muito específico e muitas vezes presente na sintomatologia de outros transtornos psiquiátricos (Abreu 2008), como por exemplo, a Cleptomania, que é uma condição rara e parece ocorrer em menos de 5% das pessoas que furtam, e o Jogo Patológico, onde os poucos dados disponíveis sugerem que a prevalência pode atingir de 1 a 3% da população adulta (DSM-IV,1995).

Já os Transtornos do Controle dos Impulsos Sem Outra Especificação (TCIs SOE) são incluídos no DSM-IV para a codificação de transtornos que não satisfazem

os critérios para qualquer um dos Transtornos Específicos do Controle dos Impulsos, descritos antes ou em outras seções onde, também, a literatura é escassa quanto a dados epidemiológicos específicos para o fenômeno da impulsividade.

Podemos descrever a impulsividade como uma característica do comportamento marcada por reações rápidas e não planejadas em que não é realizado nenhum tipo de deliberação ou avaliação de consequências. Ela é descrita, classicamente, como um componente ou traço do temperamento, como algo hereditário e temporalmente estável da personalidade, mas lesões no sistema nervoso central também podem ser responsáveis pela indução desse fenômeno (Abreu, 2008).

Também podemos compreender a impulsividade como um fenômeno dinâmico, onde há um desequilíbrio entre as funções propelentes e inibitórias do comportamento (Tavares, 2011). Como um traço de personalidade, a impulsividade está presente em maior ou menor grau em todas as pessoas. Ela engloba características como espontaneidade, criatividade, rapidez de resposta, precipitação e desorganização (Sophia et al., 2009).

O impacto e os prejuízos das diferentes manifestações da impulsividade, em diversas situações do cotidiano, seja na presença de transtornos mentais ou não, justificam o investimento no desenvolvimento de medidas de avaliação, prevenção e tratamento. Tais medidas, entretanto, devem ter como base modelos teóricos, consistentes e capazes de explicar as diferentes manifestações da impulsividade. As manifestações da impulsividade podem ocorrer tanto nos transtornos do controle dos impulsos (jogo patológico, piromania, cleptomania, tricotilomania) quanto em

transtornos de personalidade (personalidade antissocial, limítrofe e explosivo intermitente) além de outros descritos nos eixos I e II do DSM-IV como dependência e abuso de substâncias e transtorno afetivo bipolar (Malloy-Diniz et al., 2010).

O comportamento impulsivo não é um diagnóstico psiquiátrico clássico como o dos transtornos psicóticos, do humor e de personalidade. Esse comportamento é um sintoma que pode ocorrer em quase todos os transtornos psiquiátricos e em algumas doenças neurológicas. Sendo assim, o tratamento da impulsividade exige um enfoque alternativo ao tratamento do transtorno primário que baseia exclusivamente no olhar clínico, sendo quase uma definição arbitrária na avaliação (Prado-Lima, 2009).

Sob o ponto de vista neurobiológico a impulsividade poderia ser um diagnóstico como quaisquer outras condições psiquiátricas ou neurológicas, já que compartilha algumas similaridades fenomenológicas e biológicas, apesar dos diagnósticos “primários” aos quais estão associados (Prado-Lima, 2009).

Uma avaliação panorâmica sobre a impulsividade nos revela um fenômeno contínuo e multifacetado, ou seja, não estamos falando de uma forma única e universal, mas de tipos de impulsividade e de comportamentos impulsivos que se distribuem na população normal, com intensidade variada de pessoa para pessoa (Sophia et al., 2009).

O grupo dos TCIs não classificados em outra parte inclui: o transtorno explosivo intermitente (popularmente conhecido como “transtorno do pavio curto”), a cleptomania, a piromania, a tricotilomania, entre outros, o que indica a reunião de

diferentes síndromes marcadas em comum pela impulsividade. Porém, como são transtornos de natureza muito díspares, se poderia pensar em uma seção de caráter residual, agregando síndromes que não se encaixavam em outra designação, cujo elemento comum seria “o fracasso em resistir a um impulso ou tentação de executar um ato perigoso para a própria pessoa ou para outros”.

De acordo com a CID-10, Os TCIs apresentam um núcleo comum de características clínicas:

- 1º) Prática compulsiva e repetitiva do comportamento problemático apesar de consequências adversas;
- 2º) Perda progressiva do controle sobre o comportamento;
- 3º) Uma urgência ou estado de "fissura" para começar o comportamento;
- 4º) Uma sensação de prazer associada a essa ação

A definição de “fissura” aqui adotada seria a necessidade extrema e urgente em usar a droga. Como já descrito, a necessidade do uso é tão alta que há uma prioridade deste em relação a outras atividades sócio ocupacionais. Assim, como define a palavra (que em latim significa fenda ou racha), a deliberação sobre quaisquer informações é cindida. De um lado a compreensão dos riscos, de outro a necessidade suprema, a impulsividade em usar a droga (Deslandes et al., 2002).

As manifestações clínicas da impulsividade vêm se tornando um dos focos de maior atenção da Psiquiatria. Atualmente podemos perceber que houve um aumento do interesse no reconhecimento desse transtorno, na sua neurobiologia, psicopatologia e interface clínica dos comportamentos que envolvem falta de controle frente aos impulsos (Tavares, 2008).

Já fora citado anteriormente que comportamentos impulsivos estão presentes em uma série de transtornos psiquiátricos, como no déficit de atenção e hiperatividade, transtorno bipolar, transtornos de personalidade, jogo patológico, abuso de substâncias, entre outros. Embora muitas vezes medido por meio de avaliações como questionários e escalas clínicas, os níveis de diferentes tipos de impulsividade também podem ser determinados através de testes comportamentais (Winstanley, 2011).

Os instrumentos que permitem uma avaliação mais refinada como os testes computadorizados e as baterias neuropsicológicas, são vistos como complementos “clássicos” de investigação, reforçando a importância desses instrumentos na investigação de populações psiquiátricas, inclusive as que apresentam características de impulsividade.

1.4 Medidas de Impulsividade

Mesmo a impulsividade tendo grande expressão em muitos transtornos psiquiátricos, não existe na literatura um consenso sobre sua exata definição e mensuração (Moeller, et al, 2001). Sendo assim, existem vários constructos teóricos pra definir o termo e diversas formas de medidas têm sido utilizadas (Diemen, 2006), tais como:

- *Potenciais corticais*: a atividade elétrica cerebral é avaliada enquanto indivíduos realizam determinadas tarefas. Essa medida está diretamente ligada à função cerebral, como por exemplo, o Eletroencefalograma (EEG).

Entretanto, essa medição não é específica para a impulsividade, sendo mais utilizada em outros transtornos psiquiátricos e neurológicos.

- *Medidas laboratoriais de comportamento*: apresentam boa correlação com as medidas de auto-relato sobre impulsividade, viabiliza o uso repetido e consequentemente a aplicabilidade em estudos prospectivos de tratamento, com potencial para uso em estudos experimentais com animais, porém não inclui nenhum aspecto social da impulsividade e não acompanha padrões de comportamento em longo prazo.
- *Medidas de auto-relato*: entre os principais instrumentos de auto-avaliação da impulsividade estão, o Eysenck Impulsiviness Questionnaire (EIQ) e a Barrat Impulsiviness Scale (BIS 11), ambos de auto-preenchimento - *a BIS 11 já faz parte da avaliação prevista no projeto principal do qual este sub-projeto faz parte*. Outro instrumento bastante utilizado para avaliação desse fenômeno é a *The Schalling Impulsivity Scale* (Anexo D) que mensura impulsividade associada à busca do prazer. Outro instrumento interessante é o “The Shorter PROMIS Questionnaire” (SPQ) (Anexo C) que engloba 16 diferentes comportamentos compulsivos/impulsivos dependentes envolvendo impulsividade: nicotina, álcool, drogas (ilícitas e medicamentos), jogo, sexo, cafeína, comida (excesso e falta), exercício físico, compra, trabalho, atenção ao relacionamento amoroso (conduta dominante ou submissa) e ajuda compulsiva ao parceiro (conduta dominante ou submissa) (Christo et al.,

2003). Além de escalas como o "The Leeds Dependence Questionnaire" (LDQ) que avalia o nível de uso e dependência de substâncias.

1.5 Estimulação Magnética Transcraniana de repetição (EMTr)

1.5.1 Introdução à EMTr

Desde os primeiros relatos de Faraday (físico e químico inglês), em 1831, sobre campos magnéticos até os nossos dias, houve uma evolução importante no controle e uso dos mesmos (Faraday, 1965).

A era moderna da estimulação magnética surgiu quando Bickford e Fremming, em 1965 conseguiram contrair um músculo esquelético em animais e humanos utilizando um campo magnético pulsátil (Walsh, Pascual-Leone, 2003).

Barker et al., em 1985 descrevem a aplicação de campos magnéticos em córtex cerebral humano (Barker et al., 1985).

A utilização da estimulação magnética surgiu como uma alternativa à estimulação elétrica na propedêutica neurológica para avaliação de doenças neuromusculares. Isso se deve ao fato da estimulação magnética conseguir avaliar o tempo de transmissão nos tratos motores sem gerar dor, principal efeito colateral da estimulação elétrica (Amassiam et al., 1989; Pascual-Leone et al., 1993).

A EMTr tem utilidade indiscutível para o estudo da neurofisiologia e para o neurodiagnóstico de afecções motoras.

A técnica de EMTr consiste em um método não-invasivo de investigação ou tratamento que repousa sobre o princípio elétrico da indutância. A atividade cortical é alterada a partir de um campo elétrico induzido por um campo magnético gerado por uma bobina colocada na superfície do crânio (George et al., 2003; Gershon et al., 2003). Na EMTr há a aplicação de estímulos magnéticos com intervalos regulares, sendo chamada rápida quando estes tem uma frequência maior que 1 Hz (geralmente 5 Hz ou mais) e lenta caso seja de até 1 Hz (Wasserman, 1998).

Em psiquiatria, a EMTr tem sido pesquisada como possível método terapêutico para vários transtornos e já é utilizada no tratamento clínico para depressão em alguns países, inclusive no Brasil. Na esquizofrenia, a EMTr tem sido aplicada, principalmente, nos casos de alucinações auditivas resistentes à farmacoterapia (Hoffman et al., 1999). Hoffman et al., apresentaram resultados positivos usando EMTr de baixa frequência em região temporoparietal esquerda. Nosso grupo de Estimulação Magnética Transcraniana, do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) teve um pôster premiado pelo Assertive Community Treatment (Rosa et al., 2004) estudando a eficácia da EMTr nas alucinações auditivas de pacientes esquizofrênicos refratários à clozapina. (Grisaru et al., 1994) aplicaram EMTr em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático obtendo algum sucesso, sugerindo assim também esta possibilidade terapêutica da aplicação do método. Em outro trabalho, Grisaru et al. (1998) utilizaram EMTr em pacientes portadores de transtorno bipolar apresentando bons resultados estimulando a região pré-frontal

direita. Esses dados são opostos aos encontrados nos pacientes com transtorno unipolar. Estudos preliminares com pacientes portadores de transtorno obsessivo compulsivo sugerem que a aplicação de EMTr no lobo pré-frontal direito possa ser eficaz (Fink, 1985). Contudo, não há dúvida de que o maior volume de pesquisa tem sido no tratamento dos transtornos depressivos, comprovada em vários estudos randomizados, duplamente encobertos contra placebo (Loo, Mitchell, 2005).

O mecanismo de ação da EMTr ainda não é conhecido, mas há duas hipóteses principais. Ela poderia atuar em um grupo de sintomas através da modulação da atividade em circuitos neurais específicos, como o frontocingulado, ou por alterações da neurotransmissão monoaminérgica.

Através de estudos de neuroimagem, observaram-se alterações metabólicas nas regiões do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e anterior cingulado em pacientes com Transtorno Depressivo, as quais são revertidas pelo tratamento bem sucedido com EMTr (Pauls, Barrat, 2004).

No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM) reconheceu a técnica de Estimulação Magnética Transcraniana de repetição (EMTr) superficial como ato médico privativo. A técnica passa a ser cientificamente válida para utilização na prática médica nacional, com indicação para depressões uni e bipolar, alucinações auditivas nas esquizofrenias e planejamento de neurocirurgia (CFM, 2012).

1.5.2 Segurança da EMTr

As complicações em relação ao método podem ser divididas em três momentos: imediato, curto prazo e longo prazo (Wasserman, 1998). No primeiro momento, pode ocorrer uma lesão auditiva decorrente do ruído produzido pelo estimulador, o que pode ser evitado com a utilização de protetores auriculares (Pascual-Leone; Valls-Solé, 1992).

Ainda dentro do momento imediato, aparece a principal preocupação com a utilização da EMTr, que é a possibilidade de indução de crises convulsivas. O uso de altas frequências está fortemente correlacionado às mesmas, porém o intervalo entre as séries também parece ter um papel relevante na segurança (Rosa et al., 2004). O grupo de Estimulação Cerebral do IPQ HC FMUSP apresentou uma convulsão acidental (Rosa et al., 2004), porém na época era feita a estimulação de área motora, em protocolo de pesquisa para tratamento de dor crônica do tipo distrofia simpática reflexa, a 100% do limiar motor e 10 Hz, com 20 segundos de intervalo. A correção foi feita, dobrando-se o intervalo entre as sessões para 40 segundos, impedindo a ocorrência de novas crises.

Foram descritos oito casos de convulsões acidentais, o que representa uma ínfima porção em comparação às milhares de aplicações de EMTr em todo o mundo. Além disso, nos casos em que ocorreram convulsões, nenhum tipo de complicação posterior foi observado. Desde que foram fixados limites de segurança para os

parâmetros de aplicação não houve mais ocorrências deste tipo descritas (Lisanby, 2001).

No segundo momento, há a possibilidade da ocorrência de cefaléias devido à contração muscular em 5 a 20% dos pacientes. Este efeito é responsivo ao tratamento com Acetaminofen ou AAS (George et al., 1999).

Em relação a possíveis alterações em longo prazo, a EMTr tem se mostrado um método inócuo. Não há relatos de efeitos amnésicos imediatos ou tardios com o uso da EMTr, ao contrário, uma melhora cognitiva vem sendo descrita pela maioria dos estudos. Foi demonstrada melhora nas performances cognitivas relativas à linguagem, velocidade de resposta e memória executiva (O'Connor et al., 2005). Resultados semelhantes foram encontrados por Schulze-Rauschenbachl et al. (2005) e O'Connor et al. (2003).

Também não há evidência de aumento da incidência de câncer em indivíduos, como técnicos de Ressonância Nuclear Magnética, expostos, por longos períodos, a campos magnéticos de alta intensidade (Baker et al., 1996) ou de baixa intensidade, como pessoas que vivem perto de linhas de força no National Research Council Comitee (National Research Council Comitee, 1997). Contudo, não há dados suficientes sobre uma estimulação mais breve, focal e de alta intensidade como ocorre com a EMTr. Recentemente, Karlström et al. (2006) estudaram a exposição do profissional que aplica a EMTr ao campo magnético gerado. Sua conclusão foi de que a distância mínima entre a bobina e o profissional deve ser de 70 cm para respeitar os padrões de segurança. Devemos considerar algumas contra-

indicações relativas para a aplicação da EMTr. Não devem ser submetidos à EMTr: pacientes que sofreram algum tipo de neurocirurgia com inserção de clipe metálico sensível à atração magnética que poderia ser desalojado, assim como portadores de corpo estranho metálico cerebral ou de marca-passo.

1.5.3 EMTr, Adição e Impulsividade

A EMTr age diretamente no sistema dopaminérgico, um dos principais envolvidos na dependência à cocaína. Em frequências >10 Hz aplicada no Córtex Pré-Frontal Dorso-Lateral Esquerdo, provoca a liberação de dopamina no Núcleo Caudado Ipsolateral (tomografia por emissão de pósitrons para medir as mudanças na concentração de dopamina após a EMTr) (Strafella et al., 2001). Alterações da excitabilidade cortical em dependentes de cocaína, com aumento do limiar motor de ativação, foram encontradas em estudos com EMTr (Boutros et al., 2005).

Em um ensaio clínico, duplamente encoberto, em que a EMTr foi utilizada para o tratamento de outro tipo de dependência química (tabagismo), houve eficácia quanto a redução do consumo de cigarros, o mesmo não ocorrendo com o efeito de amenização sobre as taxas de fissura. A aplicação foi realizada no Córtex Pré-Frontal Dorso-Lateral Esquerdo, com frequência de 20 Hz (Eichhammer et al., 2003).

O efeito da EMTr sobre a fissura também foi estudado visando a redução desta sensação em relação a compulsão à comida. Uma sessão única de estimulação

sob o CPFDLE, com uma frequência de 10 Hz, foi eficaz para inibição desta sensação impulsiva (Uher et al., 2005).

Em outro estudo, estimulando o CPFDLD em dependentes de cocaína, houve eficácia na redução transitória da fissura e sua modulação para impulsividade, o que não ocorreu quando estimulado o CPFDLE (Camprodon et al., 2006).

O abuso de drogas é considerado um ato impulsivo, ou seja, o comportamento problemático se mantém apesar das consequências adversas. Porém não fica claro se essa característica impulsiva precede o uso da substância ou se é uma consequência do uso (Pettry et al., 2002). A associação entre impulsividade e dependência de substâncias psicoativas tem sido investigada tanto em animais quanto em humanos. Em modelos animais de impulsividade, por exemplo, foi demonstrado que os ratos mais impulsivos apresentam maior consumo de cocaína e álcool. Já em estudos controlados sobre impulsividade em indivíduos dependentes, observam-se evidências de que indivíduos com dependência de álcool, heroína, cocaína ou tabaco tem um índice de impulsividade maior do que os grupos controle (Diemen, 2006).

Os principais fatores de risco para dependência ao álcool ou drogas ilícitas, na adolescência e início da idade adulta, têm sido associados à impulsividade ou têm como parte da patologia, por exemplo, o Transtorno de Conduta, Transtorno de Oposição e Desafio, Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) e o Transtorno de Personalidade Antissocial. Além disso, em outras patologias que têm

alta comorbidade com o abuso de substâncias, como o Transtorno de Humor Bipolar e Transtorno de Personalidade Limítrofe, a impulsividade parece ser o elo entre a maior prevalência de consumo e problemas relacionados às drogas (Diemen, 2006).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

Analisar os efeitos da EMTr sobre a impulsividade em dependentes de cocaína inalada, como uma abordagem para redução do uso.

2.2 Objetivo Secundário

1. Verificar os comportamentos impulsivos dos participantes que receberam ou não EMTr antes e após a intervenção;
2. Identificar o nível de impulsividade dos participantes que receberam ou não o tratamento de EMTr antes e após a intervenção;
3. Avaliar o grau de dependência dos participantes que receberam ou não o tratamento de EMTr antes e após a intervenção.

3 HIPÓTESE DE PESQUISA

H0- A EMTr sobre o CPFDLE não é coadjuvante eficaz na redução do fenômeno global da impulsividade.

H1- A EMTr sobre o CPFDLE é coadjuvante eficaz na redução do fenômeno global da impulsividade.

4 MÉTODOS

O presente projeto aprovado pela CAPPesq, protocolo de pesquisa nº 1339/09 (anexo A) é subprojeto do protocolo de pesquisa nº 0181/08, intitulado: “Estudo do Efeito da Estimulação Magnética de Repetição Sobre o tratamento da Dependência ao Uso de Cocaína”, apresentado ao departamento de Psiquiatria, e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de projetos de Pesquisa – CAPPesq da diretoria clínica do HCFMUSP em sessão de 15/07/2009).

O projeto original, citado acima, tem como objetivo primário avaliar, em um estudo controlado, randomizado e duplamente encoberto, a eficácia de duas modalidades de EMTr (Ativa x Placebo) no tratamento para dependentes de cocaína através da avaliação clínica acompanhada de testes para detecção de metabólitos da cocaína na urina. Seus objetivos secundários são: avaliar alterações da EMTr sobre a fissura de cocaína através de escala Minnesota Cocaine Craving Scale, avaliar o impacto da EMTr no desempenho cognitivo através da aplicação de testes neuropsicológicos e determinar a presença ou não de possíveis efeitos colaterais da EMTr. Todas as avaliações neuropsicológicas foram feitas por neuropsicólogos treinados, da própria equipe. No presente projeto não houve avaliação neuropsicológica.

4.1 Desenho

Este ensaio clínico envolve um estudo prospectivo, controlado, randomizado e duplamente encoberto. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos: EMTr Ativa e EMTr Placebo, a serem comparados.

A seleção de sujeitos para cada grupo do estudo foi realizada através do método probabilístico através de randomização computadorizada, que garante a mesma chance de um sujeito entrar para um grupo ou outro. Para randomização dos participantes de cada grupo foi utilizado um gerador de números aleatórios através de um programa de randomização on-line (www.random.org).

O grupo EMTr Ativa foi submetido à estimulações diárias durante 4 semanas consecutivas (exceto sábado e domingo), totalizando 20 aplicações. O grupo EMTr Placebo foi estimulado exatamente da mesma maneira, porém com bobina inativa (Sham).

A avaliação da sintomatologia impulsiva foi realizada através de questionários e escalas clínicas psiquiátricas que foram aplicados imediatamente antes do início do tratamento com EMTr, em T0, e imediatamente após o término das 20 aplicações, em T1 (Tabela 1).

4.2 Contexto

Estudo conduzido em ambiente laboratorial, no Serviço de Estimulação Magnética Transcraniana do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.3 Amostra

Os participantes foram recrutados, voluntariamente, através de chamadas por meios de comunicação midiática (ex.: rádio USP e jornais), direcionando os potenciais interessados à triagem no ambulatório da EMT.

Cada participante assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo B) e passaram pelas avaliações clínicas, de imagem e laboratoriais.

A triagem no ambulatório da EMT consistiu em entrevista clínica estruturada (SCID-P), segundo os critérios diagnósticos do DSM-IV-TR. Um total de 25 pacientes do sexo masculino, diagnosticados com dependência de cocaína, foi selecionado através dos critérios de inclusão e exclusão para ingressar no estudo, sendo que dos 25 pacientes selecionados, 14 foram randomizados para o grupo que recebeu EMTr Ativa (bobina ativa) e 11 para o grupo que recebeu EMTr Placebo (bobina Sham).

4.4 Critérios de Inclusão

Os critérios para inclusão dos sujeitos como participantes do estudo foram: a) Diagnóstico de Síndrome de Dependência à Cocaína (inalada), isolado ou em associação com abuso de substâncias ou dependência de nicotina (DSM-IV-TR, 2002) (SCID-P); b) 20 dias ou menos de abstinência; c) 18 a 40 anos de idade; d) Expressão do desejo para tratar-se, através do TCLE, depois que a natureza do estudo tenha sido completamente explicada, antes da realização de quaisquer procedimentos relacionados ao estudo; e) Se for mulher, estar em uso de método

contraceptivo (barreira, contraceptivo oral, DIU, esterilização cirúrgica); e f) Endereço residencial fixo na cidade de São Paulo.

4.5 Critérios de Exclusão

Como critérios de exclusão adotou-se: a) Outros transtornos mentais (DSM-IV-TR, 2002) (SCID-P); e CID 10 b) Doença cerebral orgânica, neurocirurgia com implantação de clipe metálico ou epilepsia.; c) Comorbidade clínica grave descontrolada; d) Em uso atual ou nos últimos seis meses de medicações psicotrópicas em geral, com exceção de Clonazepam até a dose de quatro mg/dia; e alterações clinicamente significativas dos exames laboratoriais; f) Condição ou situação a qual, na opinião do investigador ponha o paciente em risco significativo, que possa confundir os resultados, ou interferir substancialmente na participação do indivíduo no estudo; g) Mandato judicial que torne obrigatório o tratamento para dependência de cocaína.

4.6 Procedimentos

Os pacientes foram convocados através de meios de comunicação adequados (imprensa escrita, televisão e rádio). Não foram aceitos agendamentos realizados por terceiros (familiares).

No primeiro contato telefônico o perfil do paciente era avaliado através de perguntas feitas pela secretária sendo agendado para uma triagem, realizada pelo

pesquisador executante do projeto, na qual se avaliava o desejo de entrar em tratamento e o preenchimento dos principais critérios de inclusão.

Em uma segunda entrevista foram submetidos ao SCID-P, pelo pesquisador responsável, em um consulta de 1h30min. Não surgindo no SCID-P critérios marcados de exclusão, aos pacientes foi apresentado o TCLE. Caso estivessem de acordo com o proposto, após a assinatura do termo, eram considerados como participantes do projeto, sendo então encaminhados para a avaliação neuropsicológica (apenas no projeto principal) e aplicação de escalas (ambos os projetos).

A aplicação de escalas e avaliação neuropsicológica durava em média 3 horas. Nesta avaliação a primeira dosagem de benzoilecgonina na urina era realizada. A dosagem passava a ser feita semanalmente nos pacientes em EMTr bem como no grupo ambulatorial.

Os pacientes foram submetidos à coleta da urina, realizada por enfermeiro. A urina era separada em frasco adequado, selada, refrigerada. Um formulário, em duas vias, era preenchido, identificando a amostra por um número emitido pelo Laboratório de Ciências Farmacêuticas da USP (LCFUSP). Uma via seguia ao LCFUSP, e uma segunda via era guardada no setor de EMT sendo identificada por etiqueta do paciente. Tal procedimento permitiu que o LCFUSP fosse cego quanto a qualquer dado do paciente.

No LCFUSP era aplicado um Enzyme Multiplied Immune Technique (EMIT), o Flex Reagent Cartridge para metabólitos da cocaína, da SIEMENS, adotando-se

nesse momento um cut off de 300ng/ml. Caso o resultado do exame fosse positivo a amostra era submetida a uma cromatografia de alta performance para se excluir a possibilidade de falso positivos (Yonamine et al., 2006).

O teste mostra a presença ou ausência da benzoilecgonina na urina, não sendo possível fazer por ele uma análise quantitativa. As etapas descritas do projeto estão condensadas no seguinte fluxograma:

Quadro 1. Fluxograma das etapas do estudo para cada semana de execução

	P1	P2	S0	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11
SCID-p X	X													
ASI 6		X					X							
BIS 11		X					X							
Minnesota		X					X							
Neuropsico		X					X							
HAM-A		X					X							
HAM-D		X					X							
Urinálise		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Quest. Uso		X	X	X	X	X		X		X		X		X
PROMIS *			X			X								
Schalling *			X			X								
Leeds*			X			X								
EMTr*			X	X	X	X								

P1 e P2 – Pré EMTr

S – Semana * – Avaliações usadas nesse projeto.

Os pacientes entraram a partir daí no protocolo randomizado, sendo divididos em ativos e placebos. Após a randomização eletrônica ser gerada foi atribuído o valor de ativo para números ímpares e placebo para números pares.

Ao início do tratamento foi feito um contrato de abstinência com todos os pacientes, incluída aí a abstinência de álcool, orientando os mesmos quanto à possibilidade de recaída durante o tratamento e a necessidade de seguirem regras básicas para o sucesso do procedimento. Todos foram orientados a não ingerirem bebidas alcoólicas, evitarem pessoas com quem faziam uso de substâncias e locais aonde faziam uso de cocaína.

Na primeira semana solicitou-se um mapa, com o percurso entre casa e trabalho e algumas atividades de lazer repetidas (por exemplo, percurso entre campo de futebol e casa, para os que jogavam futebol) que foi avaliado com os pacientes, orientando-lhes da melhor maneira para evitarem contato com a cocaína e situações que pudessem precipitar fissura e uso.

Famíliares não participaram do tratamento e quando solicitavam algum auxílio eram encaminhados ao Nar-Anon, grupo de apoio a familiares de dependentes.

Os pacientes do grupo ativo fizeram seu tratamento com uma bobina em oito ativa, submetidos ao seguinte protocolo de estimulação:

Quadro 2. Protocolo de EMTr

Protocolo de estimulação	
Intensidade:	120% do limiar motor
Frequência:	5 Hz
Duração da série:	10 segundos
Intervalo entre as séries:	20 segundos
Número de séries por sessão:	25
Número total de sessões:	20
Local de aplicação:	Córtex Dorsolateral Pré-Frontal Esquerdo (CDLPFE)
Total por sessão:	1250 pulsos.
Total ao final de 20 dias:	25000 pulsos.

O procedimento da estimulação é feito através do posicionamento da bobina em contato com o couro cabeludo, na área selecionada. O paciente fica em cadeira reclinável, confortavelmente sentado.

Foi utilizado o método de posicionamento funcional para a localização do Córtex Dorso-Lateral Pré-Frontal Esquerdo (CDLPFE). Neste método a partir do córtex motor, encontrado através da área motora do abdutor do polegar, o CDLPFE é localizado em 5 cm anterior à referida área motora. O limiar motor é calculado como

a menor frequência capaz de mover por dez vezes consecutivas o abdutor do polegar. Os pacientes foram submetidos às aplicações em um aparelho Magventure MagPro X100, com resfriador.

Hoje há métodos mais sofisticados e precisos para a localização da área alvo (Fitzgerald et al., 2009) e posicionamento da bobina, mas a presença de apenas um aparelho Magventure na EMT impediu que protocolos mais demorados como o da neuronavegação fossem utilizados.

Os pacientes que foram para o grupo placebo fizeram a estimulação com bobina placebo (de formato parecido com a ativa, conectado à mesma máquina, mas que não gera o estímulo, gerando apenas o som característico da aplicação de EMTr).

Como há diferença importante na sensação em couro cabeludo relatada pelos pacientes que fazem a estimulação ativa e a placebo, os pacientes foram sempre agendados com um espaçamento maior do que 30 minutos entre cada um para evitar contatos na sala de espera e orientados a não socializarem no serviço com outros pacientes, pois tal atitude poderia prejudicá-los, independentemente se fossem placebos ou ativos.

Os pacientes foram orientados a não se agruparem ou manterem diálogo (nas raras situações em que se encontraram na sala de espera), pois o contato e os assuntos discutidos entre eles poderiam gerar fissura. Após o período das aplicações de EMTr, os pacientes foram submetidos novamente aos instrumentos de avaliação neuropsicológica e escalas.

O tratamento continuou em ambulatório com um grupo semanal para desenvolvimento de técnicas de prevenção de recaída, com psicóloga treinada. O grupo tem duração de 8 semanas. A cada 2 semanas os pacientes tiveram consulta médica após o grupo. No terceiro mês tiveram alta do protocolo. Ao final do estudo, caso a EMTr ativa for mais eficaz que a placebo, aos pacientes que fizeram o tratamento placebo será dada a possibilidade de fazerem o tratamento ativo.

4.7 Método Experimental e Procedimentos Complementares

Foi utilizado um estimulador magnético da Magpro (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) com uma bobina em formato de oito. Foi usada uma bobina inativa, também em formato de oito, para a condição EMTr Placebo, que reproduz a aparência externa e o ruído (click auditório) produzido pela bobina ativa.

O limiar motor de cada paciente foi determinado através da contração do músculo adutor curto do polegar, segundo o método descrito por Wassermann et al., 1993. Local de aplicação: região do Córtex Pré-Frontal Dorso-Lateral Esquerdo (CPFDLE), no ponto localizado a aproximadamente 5 cm anterior, em um plano parassagital do ponto de máxima estimulação do músculo adutor curto do polegar, com a menor intensidade possível, em três de seis estímulos. Os parâmetros utilizados no presente protocolo de pesquisa foram descritos na Tabela 1.

Os pacientes que foram randomizados para o grupo EMTr Placebo fizeram a estimulação com bobina Sham (de formato parecido com a ativa, conectado à mesma máquina, mas que não gera o estímulo). Como dito, há diferença importante na

sensação no couro cabeludo, relatada pelos pacientes que fazem a estimulação ativa e a placebo, os pacientes foram sempre agendados em períodos diferentes do dia (manhã e tarde) para evitar contatos na sala de espera e orientados a não se socializarem no serviço com outros pacientes, pois tal atitude poderia prejudicá-los, independentemente se fossem placebos ou ativos.

Após os pacientes serem submetidos à reavaliação final em T1, apenas 10 pacientes retornaram para passar por uma nova reavaliação de follow-up, prevista em trinta dias após o término do tratamento. Porém, estes resultados não serão apresentados, pois se referem a menos da metade da amostra estudada e neles não foram observadas diferenças significativas.

No projeto principal, o tratamento continuou em ambulatório através da formação de um grupo semanal, durante oito semanas, para desenvolvimento de técnicas de prevenção de recaída orientadas por uma psicóloga treinada. A cada duas semanas, nesta fase, os pacientes foram acompanhados em consulta médica após as intervenções em grupo. No terceiro mês tiveram alta do protocolo. Ao final do estudo, caso a EMTr Ativa, realmente, demonstrasse mais eficácia que a EMTr Placebo, aos pacientes que fizeram o tratamento placebo foi dada a possibilidade de fazerem o tratamento ativo.

4.8 Instrumentos de Avaliação

Antes do início das aplicações de EMTr (T0) e imediatamente após o término do tratamento (T1), todos os pacientes foram avaliados clinicamente através dos

seguintes instrumentos: The Shorter PROMIS Questionnaire (SPQ), The Schalling Impulsivity Scale (SIS), The Leeds Dependence Questionnaire (LDQ).

4.8.1 The Shorter PROMIS Questionnaire (SPQ)

Criado em 2003, este instrumento é um questionário que acessa 16 diferentes comportamentos compulsivos/impulsivos dependentes, avaliando sua intensidade ao impulso e à compulsão ou não para regulação do humor. Os comportamentos se dividem em: nicotina (tabaco, cigarros, charutos, tabaco em pó, fumo de corda e chicletes de nicotina); álcool; drogas (ilícitas e medicamentos); jogo; sexo; cafeína (inclui café, chá, chocolate, refrigerantes a base de cola e de guaraná, pó de guaraná e suplemento de cafeína/energéticos); comida (excesso e falta); exercício físico; compra; trabalho (inclui passatempos e atividades de interesse, cultos e seitas); atenção ao relacionamento amoroso (conduta dominante ou submissa); e ajuda compulsiva ao parceiro (conduta dominante ou submissa). Somente é validada na versão original americana (Maclaren, 2009), mas está disponível para utilização em pesquisas no Brasil em acesso on-line no próprio site do Instrumento (anexo C).

4.8.2 The Schalling Impulsivity Scale (SIS)

Esta é uma escala de auto relato composta por 10 itens, com um sistema de pontuação baseado na escala Likert que varia de 1 ("muito parecido comigo") a 4 ("nada parecido comigo") pontos por item. Estes itens são distintos e se propõem a medir três dimensões do comportamento desregulado: impulsividade, evitação da monotonia e desapego. Pontuações baixas indicam níveis mais altos de

impulsividade, evitação da monotonia ou desapego. A escolha deste instrumento de avaliação se justifica por ser uma escala simples, de auto aplicação e que avaliava o fenômeno da impulsividade sem caracterizar outros contextos temáticos (como agressividade ou sintomas de bipolaridade). Avalia os sintomas nucleares da impulsividade, servindo bem aos propósitos desta pesquisa (Lennings, 2003). Foi feita uma tradução da escala original em inglês, para o português, com adaptações culturais, mas ainda não há uma validação desta escala para população brasileira, porém é comum a sua utilização em pesquisas (anexo D).

4.8.3 The Leeds Dependence Questionnaire (LDQ):

Esta é uma escala de auto aplicação que avalia a severidade da dependência em dez áreas: preocupação, saliência do uso, compulsão para iniciar o uso, planejamento do uso, otimização do efeito, estreitamento de repertório, compulsão para continuar o uso, importância do efeito, constância do efeito e crença em relação ao uso (Raistrick, 1994). A escolha deste instrumento de avaliação se justifica por ser uma escala simples, de auto aplicação, com questões inerentes a dependência de substâncias como álcool e/ou outras drogas. Os escores desta ferramenta de avaliação indicam um aumento ou diminuição da importância da bebida e outras drogas na vida do indivíduo. Não há até o momento uma versão validada para o Brasil, apesar de também ser comum a sua utilização em pesquisas (anexo E).

4.9 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética do HC FMUSP, conforme anexo A.

Todos os pacientes têm pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento e deverão deram seu consentimento por escrito no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foram devidamente avisados de que todas as informações fornecidas são estritamente sigilosas.

4.10 Análise Estatística

Foi considerada como medida de desfecho (eficácia), uma variação mínima $\geq 10\%$ em relação aos escores basais das escalas de avaliação sintomatológica (impulsividade). O valor do tamanho do efeito com variação mínima $\geq 10\%$ foi baseado em artigos sobre tratamentos de dependência de cocaína.

O cálculo do tamanho amostral, com vistas à validade interna das análises, esperando-se um poder de 90% de detectar diferença a um nível de significância de 5%, resultaria em 28 pacientes para cada grupo. Considerando um poder de 80%, o resultado seria de 22 pacientes para cada grupo. Por ser um estudo inédito, os valores para o cálculo do tamanho amostral foi baseado na escala The Shorter PROMIS Questionnaire, sub item DROGAS, utilizando as médias dos dois grupos e a correlação comum entre os dois tempos, para encontrar uma interação significativa

com erro tipo I de 5% Esses cálculos foram feitos pelo programa G*Power v3.1.1. (Faul et al., 2007).

As análises estatísticas foram realizadas pelo o pacote estatístico SPSS v. 14 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, 2005). O teste Kolmogorov-Sminorf foi realizado para avaliar se as variáveis contínuas seguiam distribuição normal. A significância estatística para todas as análises foram estabelecidas para valores de $p < 0,05$ ($\alpha = 5\%$).

Foi realizada análise estatística descritiva para os dados demográficos. Obtivemos tabelas de contingência das variáveis categóricas (sexo, estado civil, religião e comorbidades como consumo de álcool) e medidas descritivas (média e desvio padrão) das variáveis contínuas (idade, escolaridade e pontuação nos instrumentos de avaliação).

Para testar a associação de dados categóricos, utilizamos o teste exato de Fisher. Os dados de variáveis contínuas foram avaliados pelo teste t de Student ou análise de variância ANOVA para medidas repetidas ao longo dos instantes de medição, uma vez comparada a distribuição normal dos dados ou resíduos.

A ANOVA analisou os seguintes efeitos na comparação entre os grupos:

1. O efeito Entre-indivíduos (se existe diferença entre os grupos, independente do tempo).
2. O efeito Intra-indivíduos (se existe diferença entre os tempos, independente do grupo).

3. O efeito de Interação (que engloba os fatores grupo e tempo combinados).

O mais importante para o estudo é a interação, pois na interação conseguimos observar os fatores grupo e tempo combinados, não sendo tão importante saber se existe diferença entre os grupos independente do tempo e se existe diferença entre os tempos independente do grupo.

5. RESULTADOS

5.1 Descrição da Amostra

Um total de 266 pacientes foi triado inicialmente. Deste total, 233 foram excluídos por não atenderem os critérios de inclusão ou por atender os critérios de exclusão pré estabelecidos. Os principais motivos de exclusão foram por apresentarem características de F19 e por fazerem uso de crack, os demais motivos são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Motivos da exclusão de participantes do estudo

Motivos da Exclusão	Frequência (n)
F19 - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa	84
Uso de crack	30
Transtorno Afetivo Bipolar	17
Abstinência de cocaína	15
Transtorno depressivo	14
Abuso de cocaína sem dependência	13
Transtorno Psicótico sem outra especificação	10
Epilepsia/TCE	4
Transtorno do Controle do Impulso grave	3
HIV +	2
Transtorno Obsessivo Compulsivo	2
Fora da faixa etária	2
Gravidez	1
Tique	1
Transtorno de Estresse Pós Traumático recente	1

F19: Este agrupamento compreende numerosos transtornos que diferem entre si pela gravidade variável e por sintomatologia diversa, mas que têm em comum o fato de serem todos atribuídos ao uso de uma ou de várias substâncias psicoativas.

Além dos citados na Tabela 3, 15 abandonaram logo após o primeiro contato, 19 se recusaram por motivos variados (agenda, recusa a assinar o TCLE, etc).

Um total de 33 pacientes homens foi atendido pelo projeto até o presente momento. Dos 33 pacientes, 8 foram excluídos do projeto por motivos variados (não participar da segunda avaliação neuropsicológica, abandonarem as sessões de estimulação, omitirem dados diagnósticos).

Apenas 5 mulheres compareceram às triagens sendo excluídas por causas variadas (3 eram psicóticas, outra tinha placas de metal na face por acidente de moto e a terceira não quis fazer seu tratamento com estimulação magnética).

A amostra apresentada na dissertação consta de 25 pacientes do sexo masculino, destes 18 são destros e 7 canhotos. A idade média dos pacientes foi de 27,29 anos para o grupo Ativo e 29.73 para o grupo placebo. A idade de início de uso de cocaína foi de aproximadamente 19 anos para os dois grupos. Ambos apresentaram percepção do problema por volta de 25 anos. Ambos os grupos caracterizam-se por nível educacional de ensino médio, equilibrados entre solteiros e casados. Os dados demográficos apresentaram a caracterização demonstrada na Tabela 2.

Os pacientes do grupo ativo e placebo não apresentam diferenças estatisticamente significativas na análise de idade, sexo, escolaridade, número de anos de uso de cocaína e quociente intelectual estimado.

Tabela 2 - Características demográficas da amostra

	Ativo		Placebo		p-valor
	Média	DP	Média	DP	
Idade	27,29	5,44	29,73	4,90	0,257 ¹
Idade de início do uso de Cocaína	19,29	3,00	18,82	4,00	0,741 ¹
Percepção do problema	25,36	5,08	25,00	3,02	0,846 ¹
QI Estimado	99,60	10,90	100,20	10,30	0,816 ¹
	N	%	N	%	
Educação					0,111 ²
Ensino Fundamental	5	35,7	0	0,0	
Ensino Médio	6	42,9	7	63,3	
Ensino Superior	3	21,4	4	36,4	
Estado Civil					0,672 ²
Solteiro	7	50,0	5	45,5	
Casado	7	50,0	5	45,4	
Outros	0	0,0	1	9,1	

¹ Teste t de Student, $p < 0,05$

² Teste Exato de Fisher, $p < 0,05$

Todos os pacientes apresentavam em seu quadro clínico relatos de episódios de uso compulsivo (binging). Todos os pacientes tinham como diagnóstico principal a dependência de cocaína, realizados pelo SCID-P.

Foram aceitos pacientes com transtorno depressivo relacionado ao uso de substâncias (n=5), divididos entre grupo ativo (3) e placebo (2) (acaso). Também foi aceito o diagnóstico de fobia social (n=2), transtorno de estresse pós-traumático (n=1) e fobia específica (n=3) no grupo ativo. No grupo placebo foram aceitos os diagnósticos de fobia social (n=1), fobia específica (n=1) e transtorno de ansiedade SOE (n=1).

Em relação ao uso de substâncias psicoativas, além do diagnóstico de Síndrome de Dependência de Cocaína (F 14.2 – CID 10), 17 dos 25 pacientes

apresentavam abuso associado de álcool e destes 4 apresentaram abuso associado de canabis. Apenas um paciente apresentou em sua história abuso de anfetaminas.

Os exames realizados em amostras de sangue não apresentaram alterações significativas, bem como os exames de Ressonância Magnética de Crânio. Apenas um Eletroencefalograma apresentou alteração, descrita como ondas lentas, na faixa delta, irregulares, pouco frequentes, de baixa amplitude e projeção na região temporal e. Com a ausência de achados clínicos na correlação, foi considerado o paciente apto para participar do projeto.

5.2. Impulsividade e EMTr

Os resultados da análise de variância de medidas repetidas nos escores brutos dos instrumentos utilizados para avaliação sintomatológica clínica da impulsividade, nos grupos EMTr Ativa e Placebo, ao longo dos tempos de aferição, encontram-se sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3. Resultados da análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas nos escores brutos dos instrumentos utilizados para avaliação sintomatológica clínica da impulsividade, nos grupos EMTr Ativa e Placebo, ao longo dos instantes de medição T0 e T1. Efeito de tempo: T0-T1. Interação: T0-T1

ANOVA/Instrumentos de Avaliação	Grupo/ interação ^a	T0		T1		<i>p^b</i>
		Média	DP	Média	DP	
SPQ – Álcool	Sham	11,27	9,25	7,82	8,92	
	Ativo	20,33	14,70	9,25	10,26	
	Intra-indivíduos					<0,00
	Entre-indivíduos					0,11

Tabela 3. Resultados da análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas nos escores brutos dos instrumentos utilizados para avaliação sintomatológica clínica da impulsividade, nos grupos EMTr Ativa e Placebo, ao longo dos instantes de medição T0 e T1. Efeito de tempo: T0-T1. Interação: T0-T1

ANOVA/Instrumentos de Avaliação	Grupo/ interação ^a	T0		T1		<i>p</i> ^b
		Média	DP	Média	DP	
SPQ – Tabaco	Sham	16,45	16,66	12,36	13,28	
	Ativo	10,42	13,16	5,50	8,72	
	Intra-indivíduos					<0,00
	Entre-indivíduos					0,78
SPQ – Drogas	Sham	36,00	13,65	19,27	13,68	
	Ativo	37,92	8,38	21,83	12,79	
	Intra-indivíduos					<0,00
	Entre-indivíduos					0,92
SPQ – Jogo	Sham	9,09	8,26	3,45	4,84	
	Ativo	8,83	8,74	3,42	5,38	
	Intra-indivíduos					<0,00
	Entre-indivíduos					0,94
SPQ – Compras	Sham	11,27	6,17	9,82	8,30	
	Ativo	7,58	3,09	6,50	4,48	
	Intra-indivíduos					0,27
	Entre-indivíduos					0,87
SPQ – Comer compulsivo	Sham	9,91	7,69	11,00	8,68	
	Ativo	14,50	9,22	8,58	8,02	
	Intra-indivíduos					0,09
	Entre-indivíduos					0,02
SPQ – Ajuda Compulsiva	Sham	25,18	9,28	20,45	11,31	
	Ativo	21,67	9,41	15,58	11,17	
	Intra-indivíduos					0,01
	Entre-indivíduos					0,74

Tabela 3. Resultados da análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas nos escores brutos dos instrumentos utilizados para avaliação sintomatológica clínica da impulsividade, nos grupos EMTr Ativa e Placebo, ao longo dos instantes de medição T0 e T1. Efeito de tempo: T0-T1. Interação: T0-T1

ANOVA/Instrumentos de Avaliação	Grupo/ interação ^a	T0		T1		<i>p^b</i>
		Média	DP	Média	DP	
SPQ – Não Comer	Sham	11,45	9,09	9,82	9,50	
	Ativo	10,50	7,57	5,42	5,33	
	Intra-indivíduos					<0,00
	Entre-indivíduos					0,13
SPQ – Ajuda compulsiva dominante	Sham	15,55	7,01	11,27	7,81	
	Ativo	14,17	8,13	10,00	10,61	
	Intra-indivíduos					0,01
	Entre-indivíduos					0,97
SPQ – Sexo	Sham	12,64	9,45	10,36	7,98	
	Ativo	12,58	9,26	7,50	8,60	
	Intra-indivíduos					0,03
	Entre-indivíduos					0,40
SPQ – Trabalho	Sham	19,09	9,51	14,55	9,41	
	Ativo	14,42	8,70	11,50	8,25	
	Intra-indivíduos					0,03
	Entre-indivíduos					0,62
SPQ – Dominância nas relações	Sham	14,45	8,54	11,91	10,05	
	Ativo	14,17	9,10	7,42	8,16	
	Intra-indivíduos					<0,00
	Entre-indivíduos					0,07
SPQ – Café	Sham	7,45	8,43	6,09	9,46	
	Ativo	7,58	6,05	5,08	6,40	
	Intra-indivíduos					0,32
	Entre-indivíduos					0,76
SPQ – Medicação prescrita	Sham	3,09	4,25	3,27	6,13	
	Ativo	4,83	5,46	2,58	5,04	
	Intra-indivíduos					0,25
	Entre-indivíduos					0,18

Tabela 3. Resultados da análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas nos escores brutos dos instrumentos utilizados para avaliação sintomatológica clínica da impulsividade, nos grupos EMTr Ativa e Placebo, ao longo dos instantes de medição T0 e T1. Efeito de tempo: T0-T1. Interação: T0-T1

ANOVA/Instrumentos de Avaliação	Grupo/ interação ^a	T0		T1		<i>p</i> ^b
		Média	DP	Média	DP	
SPQ – Exercício	Sham	10,09	6,43	9,82	10,66	
	Ativo	10,42	7,93	5,42	4,76	
	Intra-indivíduos					0,15
	Entre-indivíduos					0,19
SPQ – Submisso nas relações	Sham	13,55	7,10	14,64	9,79	
	Ativo	14,67	8,41	9,00	8,57	
	Intra-indivíduos					0,16
	Entre-indivíduos					0,04
Leeds	Sham	13,27	7,73	5,55	5,50	
	Ativo	14,62	6,74	5,77	4,53	
	Intra-indivíduos					<0,00
	Entre-indivíduos					0,75
Schalling	Sham	26,45	4,70	26,55	6,11	
	Ativo	26,54	4,77	27,08	6,05	
	Intra-indivíduos					0,82
	Entre-indivíduos					0,87

^a Análise de variância para medidas repetidas; ^b medida de efeito de T0 para T1;

*diferença estatisticamente significativa entre as médias, considerando $p < 0,05$.

Na análise de variância para medidas repetidas não foi observada interação (variação significativa inter-grupos) em nenhuma das variáveis medidas.

5.2.1. The Shorter PROMIS Questionnaire (SPQ)

Nos 16 sub itens abordados por esta escala, temos os seguintes dados:

Álcool

Nesta variável, houve efeito significativo de tempo ($p=0,01$), mas não de interação ($p=0,20$) entre os grupos (Tabela 4). Ambos os grupos apresentaram reduções em relação à média quanto ao consumo compulsivo de álcool, com uma maior redução no grupo EMTr Ativo (Figura 1). A porcentagem de redução nos escores basais foi de 54,5 % no grupo EMTr Ativo e 30,6% no grupo EMTr Placebo.

Tabela 4. Análise de variância com interação para uso de Álcool entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ Alcool	Placebo	11,27	9,25	7,82	8,92	0,01	0,12	0,20
	Ativo	20,33	14,70	9,25	10,26			
	p-valor	0,09						

T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 1. Representação gráfica da variação do uso de Álcool entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

Tabaco

Nesta variável, houve efeito significativo de tempo ($p=0,01$), mas não de interação ($p=0,78$) entre os grupos (Tabela 5). Ambos os grupos apresentaram reduções em relação à média quanto ao consumo compulsivo de tabaco, com uma maior redução no grupo EMTr Placebo (Figura 2). A porcentagem de redução nos escores basais foi de 47,2% no grupo EMTr Ativo e 24,9% no grupo EMTr Placebo.

Tabela 5. Análise de variância com interação para uso de Tabaco entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ Tabaco	Placebo	16,45	16,66	12,36	13,28	0,01	0,78	0,24
	Ativo	10,42	13,16	5,50	8,72			
	p-valor	0,14						

T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 2. Representação gráfica da variação do uso de Tabaco entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

Drogas (cocaína)

Nesta variável, houve efeito significativo de tempo ($p < 0,00$), mas não de interação ($p = 0,09$) entre os grupos (Tabela 6). Ambos os grupos apresentaram reduções em relação à média quanto ao consumo compulsivo de cocaína (Figura 3). A porcentagem de redução nos escores basais foi de 42,4 % no grupo EMTr Ativo e 46,5% no grupo EMTr Placebo.

Tabela 6. Análise de variância com interação para uso de Drogas entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ Drogas	Placebo	36,00	13,65	19,27	13,68	<0,00	0,92	0,58
	Ativo	37,92	8,38	21,83	12,79			
	p-valor	0,91						

T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 3. Representação gráfica da variação do uso de Drogas entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

Jogo

Nesta variável, houve efeito significativo de tempo ($p < 0,00$), mas não de interação ($p = 0,94$) entre os grupos (Tabela 7). Ambos os grupos apresentaram reduções em relação à média quanto ao jogo compulsivo (Figura 4). A porcentagem de redução nos escores basais foi de 61,3% no grupo EMTr Ativo e 62,0% no grupo EMTr Placebo

Tabela 7. Análise de variância com interação para Jogo entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ Jogo	Placebo	9,09	8,26	3,45	4,84	<0,00	0,94	0,95
	Ativo	8,83	8,74	3,42	5,38			
	p-valor	0,73						

T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 4. Representação gráfica da variação Jogo entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

Compras

Nesta variável, não houve efeito de tempo ($p=0,27$), e nem de interação ($p=0,87$) entre os grupos (Tabela 8). Ambos os grupos apresentaram reduções em relação à média quanto à compulsão às compras, com uma maior redução maior no grupo EMTr Placebo (Figura 5). A porcentagem de redução nos escores basais foi de 14,3 % no grupo EMTr Ativo e 12,9% no grupo EMTr Placebo.

Tabela 8. Análise de variância para com interação Compras entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ Compras	Placebo	11,27	6,17	9,82	8,30	0,28	0,87	0,11
	Ativo	7,58	3,09	6,50	4,48			
	p-valor	0,54						

T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 5. Representação gráfica da variação Compras entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

Comer Compulsivo

Nesta variável, não houve efeito significativo de tempo ($p=0,09$) mas houve de interação ($p=0,02$) entre os grupos (Tabela 9). Ambos os grupos apresentaram reduções em relação à média quanto ao comer compulsivamente, mas com uma maior redução no grupo EMTr Ativo (Figura 6). A porcentagem de redução nos escores basais foi de 40,8% no grupo EMTr Ativo e -11,0% no grupo EMTr Placebo.

Tabela 9. Análise de variância com interação para Comer compulsivo entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ Comer Comp.	Placebo	9,91	7,69	11,00	8,68	0,10	0,02	0,74
	Ativo	14,50	9,22	8,58	8,02			
	p-valor	0,32						

T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 6. Representação gráfica da variação Comer Compulsivo entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo.

Ajuda Compulsiva Submissa

Nesta variável, houve um claro efeito significativo de tempo ($p=0,001$), mas não de interação ($p=0,74$) entre os grupos (Tabela 10). Ambos os grupos apresentaram reduções em relação à média quanto à ajuda compulsiva dominante, mas com uma maior redução no grupo EMTr Ativo (Figura 7). A porcentagem de redução nos escores basais foi de 28,1 % no grupo EMTr Ativo e 18,8% no grupo EMTr Placebo.

Tabela 10. Análise de variância com interação para Ajuda compulsiva Submissa entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ Ajuda Comp. Sub	Placebo	25,18	9,28	20,45	11,31	0,02	0,74	0,28
	Ativo	21,67	9,41	15,58	11,17			
	p-valor	0,39						

T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 7. Representação gráfica da variação Ajuda Compulsiva Submissa entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo
Não Comer

Nesta variável, houve efeito significativo de tempo ($p=0,00$), mas não de interação ($p=0,48$) entre os grupos (Tabela 11). Ambos os grupos apresentaram reduções em relação à média quanto ao comportamento do “não comer”, com uma maior redução no grupo EMTr Placebo (Figura 8). A porcentagem de redução nos escores basais foi de 48,4 % no grupo EMTr Ativo e 14,3% no grupo EMTr Placebo.

Tabela 11. Análise de variância com interação para Não comer entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ Não Comer	Placebo	9,91	7,69	11,00	8,68	0,10	0,02	0,74
	Ativo	14,50	9,22	8,58	8,02			
	p-valor	0,32						

T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 8. Representação gráfica da variação Não comer entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

Ajuda Compulsiva Dominante

Nesta variável, houve efeito significativo de tempo ($p=0,01$), mas não de interação ($p=0,97$) entre os grupos (Tabela 12). Ambos os grupos apresentaram reduções em relação à média quanto ao ajudar compulsivo dominante, com uma maior redução no grupo EMTr Ativo (Figura 9). A porcentagem de redução nos escores basais foi de 29,4% no grupo EMTr Ativo e 27,5% no grupo EMTr Placebo.

Tabela 12. Análise de variância com interação para Ajuda Compulsiva Dominante entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ	Placebo	15,55	7,01	11,27	7,81	0,01	0,97	0,68
Ajuda	Ativo	14,17	8,13	10,00	10,60			
Comp.								
Dominante	p-valor	0,67						

T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 9. Representação gráfica da variação Ajuda Compulsiva Dominante entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

Sexo Compulsivo

Nesta variável, houve efeito significativo de tempo ($p=0,03$), mas não de interação ($p=0,40$) entre os grupos (Tabela 13). Ambos os grupos apresentaram reduções em relação à média quanto ao sexo compulsivo, mas com uma maior redução no grupo EMTr Ativo (Figura 10). A porcentagem de redução nos escores basais foi de 40,4% no grupo EMTr Ativo e 18,0% no grupo EMTr Placebo.

Tabela 13. Análise de variância com interação para Sexo Compulsivo entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ Sexo Comp.	Placebo	12,64	9,45	10,36	7,98	0,04	0,40	0,66
	Ativo	12,58	9,26	7,50	8,60			
	p-valor	0,96						

T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 10. Representação gráfica da variação Sexo Compulsivo entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

Trabalho Compulsivo

Nesta variável, houve efeito significativo de tempo ($p=0,03$), mas não de interação ($p=0,62$) entre os grupos (Tabela 14). Ambos os grupos apresentaram reduções em relação à média quanto ao sexo compulsivo, com maior redução no grupo EMTr Placebo (Figura 11). A porcentagem de redução nos escores basais foi de 20,2% no grupo EMTr Ativo e 23,8% no grupo EMTr Placebo.

Tabela 14. Análise de variância com interação para Trabalho Compulsivo Dominante entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ Trabalho Comp.	Placebo	19,09	9,51	14,55	9,41	0,03	0,63	0,26
	Ativo	14,42	8,70	11,50	8,25			
	p-valor	0,24						

T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 11. Representação gráfica da variação Trabalho Compulsivo Dominante entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

Dominante nas relações

Nesta variável, houve efeito significativo de tempo ($p < 0,00$), mas não de interação ($p = 0,07$) entre os grupos (Tabela 15). Ambos os grupos apresentaram reduções em relação à média quanto ao sexo compulsivo, com maior redução no grupo EMTr Ativo (Figura 12). A porcentagem de redução nos escores basais foi de 47,6% no grupo EMTr Ativo e 17,6% no grupo EMTr Placebo.

Tabela 15. Análise de variância com interação para Dominante na Relação entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ Dom. Relação	Placebo	14,45	8,54	11,91	10,05	<0,00	0,07	0,51
	Ativo	14,17	9,10	7,42	8,16			
	p-valor	0,92						
T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 12. Representação gráfica da variação Dominante na Relação entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

Café

Nesta variável, não houve efeito de tempo ($p=0,32$) e nem de interação ($p=0,76$) entre os grupos (Tabela 16). Ambos os grupos apresentaram reduções em relação à média quanto à compulsão por café, com uma maior redução no grupo EMTr Placebo (Figura 13). A porcentagem de redução nos escores basais foi de 33,0% no grupo EMTr Ativo e 18,3% no grupo EMTr Placebo.

Tabela 16. Análise de variância com interação para uso de Café entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ Café	Placebo	7,45	8,43	6,09	9,46	0,32	0,77	0,87
	Ativo	7,58	6,05	5,08	6,40			
	p-valor	0,76						

T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 13. Representação gráfica da variação para uso de Café entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo
Medicação Prescrita

Nesta variável, não houve efeito de tempo ($p=0,25$) e nem de interação ($p=0,18$) entre os grupos (Tabela 17). O grupo ativo apresentou redução em relação à média quanto à prescrição medicamentosa e o grupo placebo um aumento na média. A porcentagem de redução nos escores basais do grupo ativo foi de 46,6% e no grupo EMTr placebo o aumento foi de 5,9%.

Tabela 17. Análise de variância com interação para uso de Medicação Prescrita entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ Medic.	Placebo	3,09	4,25	3,27	6,13	0,25	0,18	0,80
	Ativo	4,83	5,46	2,58	5,04			
	p-valor	0,44						

T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 14. Representação gráfica da variação para Uso de Medicação Prescrita entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

Exercícios Físicos

Nesta variável, não houve efeito de tempo ($p=0,15$) e nem de interação ($p=0,20$) entre os grupos (Tabela 18). Ambos os grupos apresentaram reduções em relação à média quanto à prescrição medicamentosa, com uma maior redução no grupo EMTr Ativo (Figura 15). A porcentagem de redução nos escores basais foi de 48,0% no grupo EMTr Ativo e 2,7% no grupo EMTr Placebo.

Tabela 18. Análise de variância com interação para Exercícios Físicos entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ Medic.	Placebo	10,09	6,43	9,82	10,66	0,15	0,20	0,45
	Ativo	10,42	7,93	5,42	4,76			
	p-valor	0,54						

T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 15. Representação gráfica da variação para Exercício Físico entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

Submisso nas Relações

Nesta variável, não houve efeito significativo de tempo ($p=0,17$) mas houve de interação ($p=0,05$) entre os grupos (Tabela 19). Ambos os grupos apresentaram reduções em relação à média quanto ao comer compulsivamente, mas com uma maior redução no grupo EMTr Ativo (Figura 16). A porcentagem de redução nos escores basais foi de 38,6 % no grupo EMTr Ativo e 8,1% no grupo EMTr Placebo.

Tabela 19. Análise de variância com interação para Submisso nas relação entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ Medic.	Placebo	13,55	7,10	14,64	9,79	0,17	0,05	0,49
	Ativo	14,67	8,41	9,00	8,57			
	p-valor	0,63						

T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 16. Representação gráfica da variação para Submisso na relação entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

5.2.2. The Schalling Impulsivity Scale (SIS)

Nesta variável, não houve efeito de tempo ($p=0,82$), e nem de interação ($p=0,87$) entre nos índices de impulsividade entre os grupos (Tabela 20). Ambos os grupos apresentaram reduções na impulsividade em relação à média com uma maior redução no grupo EMTr Ativo (Figura 17). A porcentagem de redução nos escores basais foi de -2,0% no grupo Ativo e -0,3 no grupo EMTr Placebo.

Tabela 20. Análise de variância com interação para Impulsividade entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ Impuls.	Placebo	13,55	7,10	14,64	9,79	0,17	0,05	0,49
	Ativo	14,67	8,41	9,00	8,57			
	p-valor	0,63						

T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 17. Representação gráfica da variação Impulsividade entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

5.2.3. The Leeds Dependence Questionnaire (LDQ)

Nesta variável, houve efeito significativo de tempo ($p<0,00$), mas não de interação ($p=0,76$) entre os grupos (Tabela 21). Ambos os grupos apresentaram reduções nos índices de graduação de importância referentes às drogas, com maior redução no grupo EMTr Ativo (Figura 18). A porcentagem de redução nos escores basais foi de 60,5% no grupo EMTr Ativo e 58,2% no grupo EMTr Placebo.

Tabela 21. Análise de variância com interação para Dependência Química entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

		T0		T1		Tempo	Interação	Grupos
		Média	DP	Média	DP	p-valor	p-valor	p-valor
SPQ Impuls.	Placebo	13,27	7,73	5,55	5,50	<0,00	0,76	0,67
	Ativo	14,62	6,74	5,77	4,53			
	p-valor	0,73						

T0 = pré EMTR, T1 = pós EMTR, DP = desvio padrão

Figura 18. Representação gráfica da variação para Dependência Química entre momento de intervenção (T0XT1) para grupos AtivoXPlacebo

6. DISCUSSÃO

Em relação aos comportamentos aditivos nos resultados da PROMIS, percebemos que ambos os grupos apresentaram reduções em relação à média quanto aos comportamentos impulsivos. Desses 16 comportamentos abordados, 10 deles obtiveram redução nos índices impulsivos em ambos os grupos. No instrumento The Leeds Dependence Questionnaire, houve efeito semelhante, onde ambos os grupos apresentaram redução nos índices pesquisados. Porém, quando verificados os efeitos de interação entre os grupos, os resultados da EMTr não diferiram em eficácia terapêutica, com o efeito ativo correspondendo com o placebo.

Vários fatores podem ter contribuído para a não significância nos resultados. Um destes, possivelmente, se deve as alterações morfológicas cerebrais em usuários de cocaína detectadas em ressonância magnética (Liu et al., 1998; Lim et al., 2008) e tomografia computadorizada (Strang, Gurling, 1989; Pascual-Leone et al., 1991; Bartzokis et al., 2000), podendo essas alterações, dificultar resultados mais promissores.

Outra questão a ser considerada, seria a correspondência aos estudos mostrando que alterações estão presentes neste tipo de amostra, (Volkow et al., 1997; Volkow, Fowler, 2000; Volkow, 2004; Goldstein et al., 2007; Parvaz et al., 2011; Volkow et al., 2011) com sinais de redução de massa cinzenta e hipoatividade nas regiões do córtex órbito-frontal, cíngulo anterior e pré-frontal lateral, podendo alterar a precisão do estímulo gerado.

Em dependentes de cocaína, a capacidade de tomar decisões já se encontra alterada, onde há uma priorização do uso da droga frente a outras atividades (Tavares,

2008) estando também relacionada a comprometimento de substância branca (Lane et al., 2010). Considerando a complexidade do quadro impulsivo, talvez, sejam necessárias outras condutas auxiliares (como por exemplo, psicoterapia individual), para mudar esses marcados padrões de comportamentos, ampliando o repertório cognitivo e comportamental para lidar com a impulsividade e possíveis limitações cognitivas devido a danos provocados pela dependência de cocaína.

Já que sob o ponto de vista neurobiológico, a impulsividade poderia ser um diagnóstico como quaisquer outras condições psiquiátricas ou neurológicas, devido a similaridades fenomenológicas e biológicas (Prado-Lima, 2009), podemos pensar numa necessidade de um maior enfoque em seu tratamento. Além disso, há vários tipos de impulsividade e de comportamentos impulsivos (Sophia et al., 2009), podendo assim, variar também os resultados. Há também o fato da impulsividade variar de pessoa pra pessoa e seu tratamento exigir um enfoque alternativo ao tratamento do transtorno primário que baseia (Prado-Lima, 2009).

Quando observamos os efeitos significativos (interação) nos grupos, percebemos a diferença dos efeitos da técnica ativa. Porém, apenas dois sub itens obtiveram tal significância (não tendo grande peso no trabalho como um todo) como por exemplo, o sub item comer compulsivo do Questionário PROMIS cujo efeito da EMTr no CPFDLE já foi estudado visando a redução dessa compulsão, se mostrando eficaz (Uher et al., 2005). Acreditamos que nosso achado semelhante na redução significativa dessa compulsão, talvez se deva ao fato da EMTr ter colaborado com um aumento da atividade neuronal no CDLPFE. Por ser uma área

integrativa importante do córtex frontal, a estimulação pode ter contribuído para as tomadas de decisões, ajudando paciente a ter mais controle sobre suas ações compulsivas.

Já outro comportamento aditivo que houve redução significativa, foi o comportamento submisso no relacionamento. Talvez esse resultado se deva ao fato do nosso estudo estimular a mesma área para tratar depressão, onde os sujeitos apresentam uma melhora cognitiva, como vem sendo descrita pela maioria dos estudos, moldando assim o comportamento frente a relacionar-se com as pessoas, já que outros estudos demonstram melhora nas performances cognitivas relativas à linguagem, velocidade de resposta e memória executiva (O'Connor, et al., 2005), além da redução dos sintomas depressivos (Pauls, Barrat, 2004; Fitzgerald, Daskalakis, 2011).

Nesse estudo, 16 comportamentos impulsivos distintos foram mensurados no Questionário PROMIS, além da Impulsividade na Schalling Impulsivity Scale e do nível e dependência/importância da droga na The Leeds Dependence Questionnaire, porém, como já dito, dentre todos os instrumentos, somente em dois sub itens da PROMIS obtivemos índices significativos. Como o uso continuado da cocaína em animais apontam mecanismos epigenéticos envolvidos, uma série de alterações cerebrais (Nielsen et al., 2012) e inflamatórios variados, acreditamos que estas alterações possam também ser responsáveis pela ausência marcante de modificação de resposta aos índices de impulsividade nos pacientes aqui estudados, juntamente com a falta de parâmetros para conduzir o estudo.

Por se tratar de um estudo inédito no mundo, associando EMTr, impulsividade e dependência de cocaína, os parâmetros aqui utilizados marcam apenas o começo de muitos estudos que serão necessários para se compreender melhor esses fenômenos e ter resultados mais promissores.

Mediante as evidências crescentes do impacto da impulsividade nos transtornos psiquiátricos, fazia-se saliente a necessidade de disponibilizar um estudo científico e inovador no campo das terapêuticas.

6.1 Limitações do estudo.

Este estudo apresenta algumas limitações apresentadas a seguir:

1. O tamanho da amostra é pequeno.
2. Não é adequado para pequenas amostras a aplicação de métodos estatísticos normativos mais refinados como testes de Shapiro-Wilk e Anderson-Darling.
3. O parâmetro de localização da bobina poderia ser mais preciso, caso fosse utilizado a neuronavegação.
4. Uma terceira avaliação de follow-up poderia elucidar a possibilidade de um efeito terapêutico residual do tratamento (esta avaliação, após um mês do término do tratamento, foi realizada com apenas 10 pacientes e os resultados nesse grupo também não foram significativos).
5. A ausência de tratamento familiar para os pacientes deixa um agravante exposto ao tratamento como um todo. Familiares estressados e sem orientação e acompanhamento reforçam sintomas de co-dependência e contribuem para recaídas.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O como se considera eficaz o tratamento para a redução do complexo quadro da impulsividade em dependentes de cocaína é um ponto delicado. Justamente pela falta de trabalhos abordando esse assunto. Sendo então considerada como medida de desfecho (eficácia), uma variação mínima $\geq 10\%$ em relação aos escores basais das escalas de avaliação sintomatológica.

O uso ambulatorial da EMTr em um grupo de pacientes dependentes de cocaína propiciou resultados como a redução da impulsividade quanto ao comportamento aditivo sobre a conduta submissa em relacionamentos e sobre a compulsão alimentar, porém, tal achado não teve grande impacto no trabalho como um todo.

Houve reduções significativas dos comportamentos impulsivos em ambos os grupos. Porém, de modo geral, quando comparados entre si, os efeitos da EMTr não diferiram em eficácia terapêutica na redução da impulsividade em dependentes de cocaína, com o efeito ativo correspondendo com o placebo.

Cremos termos podido contribuir com um estudo que marca o início da interação dos temas abordados.

8. ANEXOS

Anexo A – Aprovação da CAPPesq

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 10/03/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1339/09** intitulado: "**ESTUDO DO EFEITO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRÂNIANA DE REPETIÇÃO SOBRE A IMPULSIVIDADE NA DEPENDÊNCIA DE COCAÍNA**" apresentado pelo Departamento de **PSIQUIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **PROF. DR. MARCO ANTONIO MARCOLIN**

Pesquisador (a) Executante: **ÁDAN PELEGRINO JARDIM**

CAPPesq, 11 de Março de 2010

Recebido: 15/03/10, às 12h
Departamento de Psiquiatria da FMUSP

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: "Estudo do efeito da Estimulação Magnética Transcraniana de repetição sobre a Impulsividade na Dependência do uso de Cocaína"

PESQUISADOR: Prof. Dr. Marco Antonio Marcolin

CARGO/FUNÇÃO: Médico responsável pelo serviço de Estimulação Magnética Transcraniana

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 38301

UNIDADE DO HCFMUSP: Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: aproximadamente 18 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que avaliará os efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) sobre a impulsividade. A EMT consiste em um método não-invasivo e indolor (não necessita de anestésicos e não provoca dor) de investigação ou tratamento que repousa sobre o princípio elétrico da indutância. A atividade cortical é alterada a partir de um campo elétrico induzido por um campo magnético gerado por uma bobina colocada na superfície do crânio. Nesta técnica há a aplicação de estímulos magnéticos com intervalos regulares, e por ser um método não invasivo, ao término da aplicação, poderá ir normalmente para casa.

1 – Desenho do estudo e objetivo(s). Os pacientes serão convocados através de meios de comunicação adequados, sendo selecionados no mínimo 20 destes (de uma amostra, prevista, de 40 pacientes a serem estudados no projeto principal) de acordo com os critérios acima.

A seguir serão distribuídos aleatoriamente em 2 grupos de 10 pacientes e encaminhados para a aplicação da EMTr.

Dois grupos com um total de 10 pacientes cada serão formados, assim teremos:

- ⟨ Grupo 1 - EMTr ativa: neste grupo as pacientes receberão EMT ativa.
- ⟨ Grupo 2 - EMTr placebo ("sham rTMS"): neste grupo as pacientes receberão EMT placebo.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados. Esta pesquisa terá dois grupos de pacientes: um grupo vai receber, em uma região de aplicação, o tratamento com a estimulação magnética transcraniana (EMTr), que dura uns vinte minutos, diariamente por 20 dias (menos nos finais de semana). O segundo grupo receberá um tratamento similar, porém com o aparelho inativo. Os pacientes que receberem Estimulação Magnética e não melhorarem ou piorarem ao longo do estudo, sairão do mesmo e serão encaminhados a um ambulatório para tratamento de dependência química para continuidade do tratamento. Todos os dois grupos serão submetidos a aplicações das escalas de avaliações. Caso você tenha sido incluído no grupo placebo (tratamento similar, porém como o aparelho inativo), o tratamento ativo vos será proposto ao fim do estudo.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados. Antes do início (T-1) das aplicações de EMTr, imediatamente após o término, (T4) e quatro semanas após o término do tratamento (T9), todos

os pacientes serão avaliados clinicamente através dos seguintes instrumentos: *The Shorter PROMIS Questionnaire*, *Schalling Impulsivity Scale*, *Leeds Dependence Questionnaire*³

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3. A estimulação magnética transcraniana já é utilizada há algum tempo para vários transtornos psiquiátricos. A maior parte das pesquisas é para tratamento da depressão. As queixas mais frequentes dos pacientes que já utilizaram este tratamento são dores de cabeça (mais ou menos um em cada dez pacientes sente isto). A dor de cabeça costuma ser leve, e melhora com analgésicos simples (por exemplo, AAS, paracetamol, dipirona). Este procedimento pode apresentar um risco pequeno de convulsões (ataque epilético). Este risco pequeno foi descrito em um número muito baixo de pacientes durante a realização de outras pesquisas e usou outros tipos de técnicas, que não serão utilizadas neste trabalho.

5 – Benefícios para o participante. Com este tratamento, você poderá apresentar melhoras no quadro dos transtornos do controle do impulso, ou seja, poderá ter melhor controle ao impulso de usar cocaína, e reduzir posteriormente o risco de recaídas, sem sofrer os efeitos colaterais de medicações.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos. Atualmente não há alternativas de tratamento para a impulsividade na dependência química que possam ser mais vantajosas para pacientes no seu caso.

7 – Garantia de acesso Você estará participando de um projeto de pesquisa e a qualquer momento terá todo o direito de perguntar ao médico ou psicólogo responsável sobre eventuais dúvidas em relação a todos os procedimentos, aos riscos à sua saúde e potenciais efeitos positivos para você. Sempre pergunte se você tiver qualquer dúvida. O principal investigador é o Dr. Marco Antonio Marcolin, que pode ser encontrado no endereço R. Dr. Ovídio Pires de Campos, 785 Caixa Postal 3671 CEP 01060-970 São Paulo - SP Brasil, no telefone 3089-8159. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3089-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3089-6442 ramal 26, e email: cappelq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento. Se durante a pesquisa você quiser interromper a sua participação, ou seja, não realizar mais a pesquisa por qualquer motivo (inclusive você não precisa explicar para o pesquisador o motivo), você tem todo o direito em fazer isso, e você não terá nenhum prejuízo ao seu tratamento futuro no hospital.

09 – Direito de confidencialidade – Toda a informação relacionada à pesquisa será confidencial e apenas o pesquisador e você terão acesso a essa informação. Essa informação ficará protegida em lugar seguro em relação a acessos de terceiros.

10 – Direito de ser mantido atualizado. Você tem o direito de ser informado sobre os resultados da pesquisa ao término da mesma. E caso você tenha recebido o tratamento com o aparelho inativo, se os resultados da pesquisa indicarem uma melhora do quadro relacionado à dependência de cocaína, será oferecido a você a possibilidade de fazer o tratamento com o aparelho ativo.

11 – Despesas e compensações: Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento do pesquisador executor.

12 - Compromisso do pesquisador. Os dados e o material coletado utilizados para esta pesquisa poderá ser utilizado para a produção de material científico, obedecendo todas as normas de sigilos já citadas. Os dados e o material coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Estudo do efeito da Estimulação Magnética Transcraniana de repetição sobre a impulsividade na dependência do uso de cocaína"

Eu discuti com o Dr. Marco Antônio Marcolin sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concorro voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

5

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Anexo C – The Shorter PROMIS Questionnaire

Este Questionário poderá ser visualizado na íntegra através do endereço eletrônico:

<http://www.s-p-q.com/portuguese/spqtest.php>

The Shorter PROMIS Questionnaire

Nome:

data: / /

Instruções

Neste questionário certos termos utilizados têm significados gerais:

- “Fumo” pode significar tabaco, cigarros, charutos, tabaco em pó, fumo de corda e chicletes de nicotina.
- “Drogas” podem significar maconha, heroína, cocaína, LSD, cogumelos, drogas sintéticas, anfetaminas e outros estimulantes.
- “Drogas prescritas” ou “Medicação” inclui todos os remédios que alteram o humor, principalmente tranquilizantes, antidepressivos, comprimidos para dormir, analgésicos, compostos para tosse e resfriados, pílulas para emagrecer e anti-histamínicos.
- “Cafeína” inclui café, chá, chocolate, Coca-Cola/Pepsi, refrigerantes a base de guaraná, pó de guaraná e suplemento de cafeína/energéticos.
- “Trabalho” inclui passatempos e atividades de interesse, cultas e sérias.
- “Jogar e correr riscos” inclui empreendimento especulativo em bens, ações, seguros e outros riscos relacionados a negócios.

Cada questão está numa escala de seis pontos. Por Favor, leia cada questão antes de reponder. Faça um círculo (0) na escala entre zero e cinco para indicar o quanto cada frase corresponde a “Parece muito comigo” ou “Não tem nada a ver comigo”.

Um círculo na extremidade “Parece muito comigo” indica que cada frase se aplica totalmente a você.

“Não tem nada a ver comigo” 0 1 2 3 4 5 “Parece muito comigo”

Um círculo em “Não tem nada a ver comigo” indica que a frase não se aplica de jeito nenhum.

“Não tem nada a ver comigo” 1 2 3 4 5 “Parece muito comigo”

Um círculo entre as duas extremidades indica que você concorda mais ou menos com um dos extremos. Por exemplo, se você sente que “Parece muito comigo” é mais apropriado do que “Não tem nada a ver comigo”, pode responder da seguinte forma:

Anexo D – The Schalling Impulsivity Scale (SIS)**ESCALA DE IMPULSIVIDADE DE SCHALLING**

Nome:

Data:

Leia cada item do teste e então assinale na escala ao lado o quanto você acha que o item se assemelha a características pessoais suas; Se o item se assemelha muito a você, assinale “1”, e se o item não se assemelha em nada com você, assinale “4”.

LEGENDA

1 = Muito parecido
comigo.

2 = parecido comigo.

3 = um pouco parecido
comigo.

4 = nada parecido comigo.

1. Eu tenho a tendência de agir impulsivamente,
1.....2.....3.....4
no calor do momento, sem pensar nas consequências.
2. Quando tenho que tomar uma decisão, demoro
1.....2.....3.....4
tanto pra decidir que parece que fico paralisado.
3. Eu geralmente fico tão excitado com novas idéias e sugestões que eu
1.....2.....3.....4
esqueço de verificar se existe alguma desvantagem nessas idéias.
4. Eu frequentemente me “atiro” muito rapidamente para as coisas.
1.....2.....3.....4
5. Eu penso que é certo que me descrevam como uma pessoa que aceita
1.....2.....3.....4
as coisas do jeito que elas aparecem.

6. Quando eu planejo fazer alguma coisa, eu a faço de maneira cuidadosa.
1.....2.....3.....4
7. Eu geralmente “falo antes de pensar”.
1.....2.....3.....4
8. Quando eu estou por tomar uma decisão, eu faço isso rapidamente.
1.....2.....3.....4
9. Eu levo a vida numa boa.
1.....2.....3.....4
10. Eu me considero uma pessoa impulsiva.
1.....2.....3.....4

Anexo E - The Leeds Dependence Questionnaire (LDQ)

The Leeds Dependence Questionnaire

Nome:

Data: / /

Nesta página, há perguntas sobre a importância do álcool e/ou outras drogas em sua vida.

Pense no seu consumo bebida ou drogas, baseado na última semana, e responda a cada pergunta, assinalando a resposta mais se assemelha a você.

	Nunca	Às vezes	Freqüentemente	Quase sempre
1. Você se pega pensando quando voltará a beber ou usar outras drogas?				
2. Estar bebendo ou usando drogas é mais importante do que fazer outras coisas durante o dia?				
3. Você sente que sua necessidade de beber ou de usar drogas é forte demais para você controlar?				
4. Você planeja seu dia em torno de ficar bebendo ou usando drogas?				
5. Você bebe ou usa drogas de um jeito particular que aumenta o efeito do que você usou?				
6. Você bebe ou usa drogas de manhã, tarde ou noite?				
7. Você sente necessidade de continuar bebendo ou usando drogas, depois que começou a usar?				
8. Conseguir o efeito que você quer, é mais importante do que a bebida ou outra droga em particular que você usa?				
9. Você quer beber mais ou usar mais drogas, quando o efeito começa a diminuir?				
10. Você acha difícil lidar com vida sem bebida ou drogas?				

9. REFERÊNCIAS

Abreu CN, Tavares H, Cordas TA. *Manual clínico dos transtornos do controle dos impulsos*. Porto Alegre: Artmed, 2008.

Amassian VE, Cracco RQ, MacCabee PJ. Focal cerebral and peripheral nerve stimulation in man with magnetic coil. *Exp Neurol*. 1989;103:282-9.

Andrade AG, Duarte P, Oliveira LG. *I Levantamento Nacional sobre o Uso de álcool, Tabaco e Outras Drogas Entre os Universitários das 27 capitais brasileiras*. Brasília, SENAD, 2010.

Anthony J, Warner L, Kessler R. Comparative Epidemiology on Tobacco, Alcohol, Controlled Substances, and Inhalants: Basic Findings from the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1994;2(3): 244-68.

Asensio S, Romero M J, Romero FJ, Wong C, Wong, N, Tomassi D, Wang G J. striatal dopamine D2 receptor availability predicts the thalamic and medial prefrontal responses to reward in cocaine abusers three years later. *Synapse*. 2010;64(5): 397-402.

Barker, AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex (letter). *Lancet*. 1985;1:1106-7.

Baker, K. A. e D. Devos (1996). "Safety considerations with high-field MRI." *Radio Technol* **67**: 251-52.

Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Lu, Edwards N, R, Rapoport E, Wiseman e P. Bridge. Age-related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls: Implications for addiction research. *Psychiatry Res*. 2000;98:93-102.

Bassareo V. Di Chira V. Differential Influence of associative and nonassociative learning mechanisms on the responsiveness of prefrontal and accumbal dopamine transmission to food stimuli in rats fed ad libitum. *J Neurosci.* 1997;17(2): 851-61.

Bassareo V. Di Chira V, (1999). Modulation of feeding-induced activation of mesolimbic dopamine transmission by appetitive stimuli and its relation to motivational state. *Eur J Neurosci.* 1999;11(12):4388-97.

Berne EC. *Cocaine: The history of Drugs.* Farmington Hills: Greenhaven Press; 2006.

Bolla KI, Ernst MK, Kiehl A, Mouratidis M, Eldreth DA, Contoreggi C, Matochik V, Kurian JL, Cadet A, Kilmes FR, London. Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004;16(4): 456-64.

Boutros NN, Lisanby SH, et al. Cocaine excitability in cocaine dependent patients: a replication and extension of TMS findings. *J Psychiatr Res.* 2005;39(3): 295-302.

Burnett LB. Cocaine Toxicity in Emergency Medicine 2010. ; <http://emedicine.medscape.com/article/813959-overview>. acessado em junho de 2011.

Camprodón JA, Martínez-Raga J, et al. One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation transiently reduces cocaine craving. *Drug Alcohol Depend.* 2007;86(1): 91-4.

Carlini EA, Galduroz JCF, et al. *II Levantamento Domiciliar sobre uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil: Estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país.*; Brasília, SENAD, 2006.

Christo G, Susan LJ, Haylett S, Geoffrey MS, Robert MH. The Shorter PROMIS Questionnaire: further validation of a tool for simultaneous assessment of multiple addictive behaviours. In: *Addict Behav.*; 2003. p. 82-4.

CFM. Conselho aprova nova técnica para tratamento de alucinações auditivas e depressão. 2012. Disponível em: http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&

CNM. Pesquisa sobre a situação do crack nos municípios brasileiros. 2011. Disponível em: http://portal.cnm.org.br/sites/5700/5770/14122010_Mapeamento_do_Crack_nos_municipios_brasil_geral.pdf.

Cunha P, Nicastrí S, Andrade AG e Bolla K. The frontal assessment battery (FAB) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent individuals and distinct executive domains: abstract reasoning, motor programing, and cognitive flexibility. *Addict Behav.* 2010;35:875-81.

Das G. Cardiovascular effects of cocaine abuse. *Int j Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993;31(11): 521-28.

DAWN - Drug Abuse Warning Network. National Estimates of Drug- Related Emergency Department Visits. 2008. Available from in: <http://www.oas.samhsa.gov/DAWN/2K8/ED/DAWN2k8ED.htm>.

Deslandes et al., 2002. F. S. As concepções de risco e de prevenção segundo a ótica dos usuários de drogas injetáveis. *Cad. Saúde Pública* 2002;18(1):

Diemen VL. *Associação entre impulsividade, idade do primeiro consumo de álcool e abuso de substâncias psicoativas em adolescentes de uma região do sul do Brasil*. [dissertação]. Porto Alegre: UFRS; 2006.

Diemen V L, Szobot CM, Kessler FH, Pechansky F. Adaptation and construct validation of the Barrat Impulsiviness Scale BIS 11 to Brazilian Portuguese for use in adolescents. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006; pg 153-6

DSM-IV - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Porto Alegre:Artes Médicas; 1995.

Eichhammer PM, Johann. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking . *J Clin Psychiatry.* 2003;64(8):951-3.

Faraday, M. Experimental researches in electricity. New York: Dover; 1965. 3 v.

Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods,* 2007;39:175-91.

Fink M. *Convulsive therapy theory and practice.* New York: Haven Press;1985.

Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Expert Rev Med Dev.* 2011;8(1): 85-95.

Fitzgerald PB, Maller JJ, Hoy KE, Thomson RZ, Daskalakis J.. Exploring the optimal site for the localization of dorsolateral prefrontal cortex in brain stimulation experiments. *Brain Stimulation* (2009) 2(4): 234-7.

Gass JT, Oliver MF. Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochem Pharmacol.* 2008;75:218-265.

Gehring WJ, Knight RT. Prefrontal-cingulate interactions in addiction: a neuroscientific interpretation. *Nat Neurosci.* 2001;3(5):516-20.

George MS, Lisanby SH, et al. Transcranial magnetic stimulation - applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:300-11.

George MS, Nahas Z, Kozel FA, Lisanby SH, Schlaepfer TE, Kozel FA, Greenberg BD (2003). "Transcranial magnetic stimulation." *Neurosurg Clin North Am* 14:283-301.

Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry*. 2003;160:835-45.

Gopal D. Cocaine Abuse in North America: A milestone history. *J Clin Pharmacol*. 1993;33:286-310.

Goldstein RZ, Tomasi D, Rajaram S, Cottone LA, Zhang L, Maloney T, Telang F, Alia-Klein F, Volkow ND (2007). "Role of the anterior cingulate and medial orbitofrontal cortex in processing drug cues in cocaine addiction." *Neuroscience* 144(4): 1153-9.

Goldstein RZ, Volkow ND (2002). "Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex." *The Am J Psychiatry*. 159(10):1642-52.

Gourgoutis G, Das G. Gastrointestinal Manifestations of cocaine addiction. *International Journal of Clinical Pharmacology Therapeutics*. 1994;32(3): 136-141.

Grisaru N, Yarovslavsky U, Abarbanel J, Lamberg T, Belmaker RT. Transcranial Magnetic Stimulation in Depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1994;4: 187-188.

Grisaru N, Chudakov B, Yarovslavsky U, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in Mania: a controlled study. *Am J Psychiatry* (1998). 155: 1608-1610.

Hecht A. *Cocaine and crack*: Understanding Drugs. New York: Chelsea House; 2011.

Hernandez L, Hoebel BG. Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sci.* 1988;18:1705-12.

Hester R, Garavan H. Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate and cerebellar activity. *J Neurosci.* 2004;24(49):11017-22.

Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, Charney DS. Transcranial Magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated voices. *Biol Psychiatry.* 1999;46(1):130-2.

IBGE. Pesquisa Nacional da Saúde do Escolar. 2009. Disponível em:
<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pense/pense.pdf>.

Kalivas PW, Volkow ND. New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity. *Mol Psychiatry.* 2011.

Karch SB. *A brief History of Cocaine*. Boca Raton: Taylor and Francis. 2006.

Karlström EF, Lundström R, Stensson O, Mild KH. Therapeutic staff exposure to magnetic field pulses during TMS/rTMS treatments. *Bioelectromagnetics* 2006;27(2):156-158.

Kauffman JN, Ross TJ, Stein EA, Garavan H. Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci.* 2003;23(21):7839-43.

Kuhar MJ, Ritz MC, Boja JW The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. *Trends Neurosci* (1991).14(7): 299-302.

Kübler A, Murphy K, Garavan H. Cocaine dependence and attention switching within and between verbal and visual and spacial working memory. *Eur J Neurosci.* 2005;21(7):1984-92.

Lane SD, Steinberg JL, Ma L, Hasan KM, Kramer LA, Zuniga EA, Narayana P, Moeller FG. Diffusion tensor imaging and decision making in cocaine dependence. *PLoS ONE.* 2010;5(7): e11591.

Lennings CJ, Burns AM. (1997) Time perspective, time estimation and impulsivity. *J Psychol*, 132, 367-380.

Leite MC. Abuso e dependência de cocaína: conceitos. In: Leite MC, Andrade AG, et al. *Cocaína e crack*. Porto Alegre: Artmed;1999.

Lim K, Wozniak J, Mueller B, Franc D, Specker S, Rodriguez C, Silverman A, Rotrosen J. Brain macrostructural and microstructural abnormalities in cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2008;92: 164-72.

Liu X, Matochik JA, et al. Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: A magnetic ressonance imaging study. *Neuropsychopharmacolog.* 1998;18(4):243-52.

Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, Gilmer W, Marangell LB, Aaronson S, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(2):522-34.

Lisanby SH, Schlaepfer TE, Fisch HU. Magnetic Seizure induction for the treatment of major depression. *Arch Gen Psych*. 2001;58:303-5.

Loo CK, Mitchell PB. A review of transcranial Magnetic stimulation (TMS) treatment for depression and current and future strategies to optimize efficacy. *J Affect Disord*. 2005;88(3): 255-267.

Lyvers M,. Loss of control in alcoholism and drug addiction: a neuroscientific interpretation. *Exp Clin Psychopharmacol* (2000)8(2):225-49.

MacLaren VV, Best L.A (2009). Multiple addictive behaviors in young adults: Student Norms for the Shorter PROMIS Questionnaire. *Addict Behav*, 35. p. 252 -5.

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

Moeller FG, Dougherty DM, et al. The impact of impulsivity on cocaine use and retention in treatment. *J Subst Abuse Treat*. 2001;21(4):193- 8.

National Research Council Comitee. *Possible Health Effects of exposure to residential electric or magnetic field*. Washington: National academy Press; 1997.

Nielsen DA., Huang W, Hamon SC, Maili L, Witkin BM, Moeller FG. Forced abstinence from cocaine self-administration is associated with DNA methylation is associated with DNA methylation changes in myelin genes in the corpus callosum (2012). *Front Psychiatry*. 2012;3:60.

O'Connor MG, Brennkmeier C, Morgan A, Bloomingdale K, Thall M, Vasile R, Pascual-Leone A. Relative effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and

electroconvulsive therapy on mood and memory: a neurocognitive risk-benefit analysis. *Cogn Behav Neurol*. 2003;16(2): 118-27.

O'Connor MG, Jerskey BA, Robertson EM, Brenninkmeyer C, Ozdemir E, Pascual-Leone A. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on procedural memory and dysphoric mood in patients with dysphoric mood disorder. *Cogn Behav Neurol*. 2005;18(4):223-7.

Orio L, Edwards S, George O, Parsons L, Koob GF. "A role for the Endocannabinoid System in the Increased Motivation For Cocaine in Extended-Access Conditions." *J Neurosci* (2009) 29(15): 4846-57.

Parvaz MN, Alia-Klein P, Woicicki N, Volkow, Goldstein R. Neuroimaging for drug addiction and related behaviors. *Rev Neurosci*. 2011;22(6): 609-24.

Pascual-Leone AJ, Bartres-Faz D, Keenan JP. Transcranial Magnetic Stimulation: Studying the Brain Behaviour Relationship by Inducing Virtual Lesions. *Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1999;354(1387):1229-38.

Pascual-Leone AJ, Houser CM. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr* 1993;89:120-30.

Pascual-Leone AJ, Valls-Solé J. Seizure Induction and transcranial magnetic stimulation. *Lancet*. 1992;339:997.

Pauls, T, Barrat J. Transcranial Magnetic stimulation (TMS) of the human frontal cortex : implications for repetitive TMS treatment of depression. *J Psych Neurology* 2004;24(4): 268-279.

Penberthy JK, Ait-Daoud N, Vaughan M, Fanning T. Review of Treatment for Cocaine dependence. *Curr Drug Abuse Rev.* 2010;3:49-62.

Petry NM, Kirby KN, Kranzler HR. Effects of gender and family history of alcohol dependence on a behavioral task of impulsivity in healthy subjects. *J Stud Alcohol.* 2002;63(1):83-90.

Prado-Lima PA. Tratamento farmacológico da impulsividade e do comportamento agressivo. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31(2) p. 58-65.

Raistrick DS, Bradshaw J, Tober G, Weiner J, Allison J, Healey C, Development of the Leeds Dependence Questionnaire, *Addiction*, (1994) 89, 563-572.

Ribeiro PL. *Estudo do efeito da estimulação magnética de repetição sobre o tratamento da dependência ao uso de cocaína* [Dissertação] São Paulo; Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2012.

Rosa MA, Odebrecht M, Rigonatti SP, Marcolin MA. Eletroconvulsoterapia (ECT) e Estimulação magnética transcraniana (EMT) semelhanças e diferenças. *Revista de Psiquiatr Clin.* 2004;31(5): 243- 250.

Ross S, Peselow E. The neurobiology of addictive disorders. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32(5): 269-76.

Ruiz P, Strain E. *Substance abuse a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

Schulze-Rauschenbach S, C. Harms U, Schlaepfer TE, Maier W, Falkai P, Wagner M. Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Biological Psychiatry* (2005) 57:162-6.

Sonders MS, Zhu SI, Zahniser NR, Kavanaugh MP, Amara SG. Multiple ionic conductance of the human dopamine transporter: The actions of dopamine and psychoestimulants. *J Neurosci*. 1997;17: 960-74.

Sophia AC, Tavares H, Berti MP, Pereira AP, Lorena A, Mello C, Gorenstein C, Zilberman ML. Pathological love: impulsivity, personality, and romantic relationship. *CNS Spectr*, 2009;14:268-74.

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows [software]. Release 11.5. Chicago; 2005.

Strafella AP, Paus T. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001;21(15): RC 157.

Strang J, Gurling H. Computerized tomography and neuropsychological assessment in long term high dose heroin addicts. *Br J Addict* 1989;84:1011-19.

Tavares H. Impulse control disorders: the return of Esquirol's instinctive monomania. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30:S1-S2.

Tavares H. Prevalence and correlates of gambling problems among a nationally representative sample of Brazilian adolescents. *J Gambl Stud*. 2011;27:649-61.

Tomasi DR, Goldstein Z, Telang F, Maloney T, Alia-Klein N, Caparelli EC, Volkow MD. Thalamo-cortical dysfunction in cocaine abusers: implications in attention and perception. *Psychiatry Res.* 2007;155(3):189-201.

Uher RM, Eranti J, Treasure IC, McLoughlin DM, Schimidt U. Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. *Biol Psychiatry.* 2005;58(10):840-2.

UNODC. *World Drug Report.* 2011. Available from internet in: http://apps.einstein.br/alcooledrogas/novosite/atualizacoes/ac_126.htm

Volkow ND. Imaging the addicted brain: from molecules to behavior. Journal of nuclear medicine: Official publication. *Soci Nuclear Medi.* 2004;45(11):13N-16N, 19N-20N, 22N.

Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex.* 2000;10(3): 318-25.

Volkow ND, Fowler JS, et al. Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behav pharmacol.* 2002;13(5-6):355-366.

Volkow ND, Tomasi D, et al. Reduced metabolism in brain control networks following cocaine-cues exposure in female cocaine abusers. *PLoS ONE.* 2011;6(2): e16573.

Volkow ND, Wang, GJ, et al. Imaging Studies of cocaine in the human brain and studies of the cocaine addict. *Ann N Y Acad sci.* 1997;820:41-54.

Volkow ND, Wang, GJ, et al. Activation of orbital and medial prefrontal cortex by methylphenidate in cocaine-addicted subjects but not in controls: relevance to addiction. *J Neurosci.* 2005;25(15): 3932-39.

Walsh, V, Pascual-Leone A. *Transcranial magnetic stimulation: a neurochronometrics of mind*. Cambridge;Bradford; 2003.

Wasserman EM. Risk of repetitive Transcranial Magnetic stimulation : report and suggested guidelines from the International Workshop on the safety of rTMS. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16.

Williams, M. J. e B. Adinoff. The role of Acetylcholine in cocaine addiction." *Neuropsychopharmacology*. (2007) 34(2): 522-534.

Winstanley CA. The utility of rat models of impulsivity in developing pharmacotherapies for impulse control disorders. *Br J Pharmacol*. 2011;164(4):1301-21.

Yonamine M, Sampaio MC . "A high-performance thin-layer chromatographic technique to screen cocaine in urine sample." *Legal Medicine* (2006) 8: 184-187.