



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA
E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

RODRIGO COELHO MARQUES

**ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA FRONTOPOLAR OTIMIZADA
PARA A REDUÇÃO DO *CRAVING* RELACIONADO AO CIGARRO: um ensaio
clínico randomizado**

Recife

2021

RODRIGO COELHO MARQUES

**ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA FRONTOPOLAR OTIMIZADA
PARA A REDUÇÃO DO *CRAVING* RELACIONADO AO CIGARRO: um ensaio
clínico randomizado**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Amaury Cantilino da Silva Júnior

Co-orientadora: Prof. Dra. Déborah Marques

Recife

2021

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

M357e Marques, Rodrigo Coelho.
 Estimulação magnética transcraniana frontopolar otimizada para a
 redução do *craving* relacionado ao cigarro: um ensaio clínico
 randomizado / Rodrigo Coelho Marques. – 2021.
 140 f.: il.; tab.; 30 cm.

 Orientador: Amaury Cantilino da Silva Júnior.
 Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
 Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do
 Comportamento. Recife, 2021.
 Inclui referências, apêndices e anexos.

 1. Estimulação magnética transcraniana. 2. Córtex pré-frontal. 3.
 Craving. 4. Tabagismo. 5. Cigarro. I. Silva Júnior, Amaury Cantilino da
 (Orientador). II. Título.

612.665 CDD (20.ed.) UFPE (CCS2021-143)

RODRIGO COELHO MARQUES

**ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA FRONTOPOLAR OTIMIZADA
PARA A REDUÇÃO DO *CRAVING* RELACIONADO AO CIGARRO: um ensaio
clínico randomizado**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação Neuropsiquiatria e Ciências Do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico Recife como requisito para a obtenção do título de doutor em Neuropsiquiatria e ciências do comportamento. Área de concentração: Psiquiatria.

Aprovado em: _08_/_04_/_2021_.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Amaury Cantilino da Silva Junior (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Rosana Christine Cavalcanti Ximenes (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco- CAV

Profa. Dra. Deborah Marques de Oliveira (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dr. André Russowsky Brunone (Examinador Externo)
Faculdade de Medicina da USP

Profa. Dra. Ester Miyuki Nakamura Palacios (Examinador Externo)
Universidade Federal do Espírito Santo

Dedico à minha esposa, Ana Luiza, ao meu filho, Vicente, aos meus pais, Iara e Carlos,
aos meus professores e aos meus pacientes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha esposa, Luiza, por todo o companheirismo, por sua presença sempre farta de amor, coragem e inteligência. Também ao meu filho, Vicente, por sua alegria solar e pela compreensão de minha ausência para que me dedicasse a este projeto.

Agradeço aos meus pais, Iara e Carlos, pela base de dedicação e afeto que desde cedo me deram, além do fundamental modelo que me passaram de postura ética e competência profissional da medicina. Também as minhas tias, Isle e Ilma, que sempre estiveram ao meu lado.

Meus agradecimentos se estendem também às minhas amigas e irmãs de profissão da clínica Singular, Larissa Vieira, Mayara Barros e Daniela Teles, todas contribuindo de certo modo para a viabilidade e sucesso deste estudo. Agradeço pela vital e riquíssima colaboração de Déborah Marques, amiga e parceira de ideias, sempre dedicada e preocupada com a melhor ciência.

Agradeço ao Prof. Dr. Amaury Cantilino, pela orientação e ensinamentos, pelo constante incentivo e pelas oportunidades. Agradeço também pelo aprendizado e pela troca de ideias na área da Neuromodulação à Prof^a. Dra. Kátia Monte-Silva, ao Prof. Dr. Abrahão Baptista e à amiga Lorena Melo.

“And this I believe: that the free, exploring mind of the individual human is the most valuable thing in the world. And this I would fight for: the freedom of the mind to take any direction it wishes, undirected.” (STEINBECK, 1952, p. 131).

“Para mim, pensar é viver e sentir não é mais que o alimento do pensar.” (PESSOA, 1982, p.76)

RESUMO

Transtornos por Uso de Substância (TUS), como o tabagismo, são condições clínicas crônicas, recorrentes e de difícil tratamento que acarretam grande impacto negativo em termos de saúde pública global. Atualmente, evidências neurobiológicas oferecem embasamento para novas estratégias terapêuticas para os TUS, identificando regiões e circuitos cerebrais como elementos fisiopatológicos essenciais desse quadro. A Estimulação Magnética Transcraniana de repetição (EMTr) é uma técnica de estimulação cerebral não-invasiva que possibilita recrutar áreas corticais específicas e oferece um excelente recurso para intervenções baseadas em neurocircuitos. Uma região de interesse para essa intervenção é o Córtex Frontopolar (CFP), que se conecta extensivamente com estruturas relacionadas à fisiopatologia do TUS e particularmente envolvidas no fenômeno denominado “fissura” ou *craving*. A intensidade do *craving* está associada a um maior número de recaídas e, portanto, à perpetuação do TUS. Este trabalho investiga o uso da EMTr inibitória aplicada sobre o CFP esquerdo na redução do *craving* em indivíduos tabagistas graves. O desenho do estudo foi do tipo ensaio clínico controlado, randomizado e duplo cego, contando com uma sessão de EMTr, totalizando 1200 pulsos na frequência 1 Hz aplicada sobre o CFP (intervenção) ou o córtex motor (controle), com $n=24$. A medida do *craving* reativo a pistas foi obtida por meio de um paradigma de reatividade a pistas (PRP) digitalizado, através do qual os participantes foram expostos a imagens relacionadas ao cigarro ou neutras. A frequência cardíaca dos participantes foi monitorada durante a apresentação do PRP e usada como medida fisiológica do *craving*. Medidas de *craving* crônico e gravidade do tabagismo foram obtidas como desfechos secundários e comparadas com uma avaliação 7 dias após o experimento. Medidas de impulsividade e rendimento cognitivo foram coletadas para estudos de correlação com os desfechos. Os resultados demonstraram que a EMTr do CFP ocasionou redução no *craving* reativo a pistas neutras na comparação entre os grupos ($p=0.045$), e para ambos os tipos de pistas na análise intragrupo (ativas: $p=0.024$; neutras: $p=0.040$). Também se encontrou correlação robusta entre a redução no *craving* e desempenho em teste de memória ($p=0.003$). A intervenção proposta mostrou-se viável, segura e eficaz para a redução do *craving* no tabagismo. Novos ensaios com um maior número de sessões de EMTr e mais participantes são necessários para verificar a possibilidade dessa intervenção ser passível de uso clínico.

Palavras-chave: estimulação magnética transcraniana; córtex pré-frontal; *craving*; tabagismo; cigarro; dependência.

ABSTRACT

Advancing pathophysiological knowledge regarding substance use disorders (SUDs), such as cigarette smoking, has brought to attention several brain regions related to this diagnosis as relevant targets for therapeutic interventions, as is the case of the frontopolar cortex (FPC). Non-invasive brain stimulation techniques, particularly repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), can selectively modulate activity in target brain neurocircuits, currently being a mainstay technology in clinical psychiatry and neuroscientific research. Although FPC rTMS has been investigated for the treatment of several SUDs, there is no current evidence that it can effectively modulate the FPC and influence craving or clinical outcomes in smokers. In the current study, an optimized 1 Hz rTMS protocol is proposed to explore target engagement of the FPC for tobacco use disorder. A double-blind, randomized, controlled trial compared one session of 1 Hz rTMS over left FPC ($n = 12$) and primary motor cortex ($n = 12$) in a severe nicotine dependence population (9 females, 15 males). A cigarette cue-reactivity paradigm was used for primary outcome measure. Additional measures for impulsivity and cognitive performance were obtained for correlational analyses. As a result, craving reactive to affectively neutral pictures was significantly reduced in the FPC vs. control group analysis. Compared to baseline, FPC rTMS significantly reduced cue-reactive craving to both smoking-related and neutral images, while no change occurred in controls. There was a robust correlation between memory performance and change in neutral cue-reactivity (higher scores being associated with greater reductions). Left FPC 1 Hz rTMS showed to be a feasible, safe and tolerable intervention, and significantly reduced cigarette cue-reactive craving. Further trials with a greater number of sessions and participants are needed to verify the reported results and establish the clinical usefulness of the tested rTMS protocol.

Keywords: transcranial magnetic stimulation; prefrontal cortex; craving; smoking; cigarette; addiction.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Estudos referentes ao uso da EMTr no tabagismo	27
Tabela 2 -	Estudos de EMTr tendo o córtex frontopolar como alvo	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASSIST	Questionário para Uso de Tabaco, Álcool e Outras Drogas
BA	Área de Broadmann
BIS-11	Inventário de Impulsividade de Barratt
CCA	Córtex cingulado anterior
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CFP	Córtex frontopolar
DMN	<i>Default-mode network</i>
EMT	Estimulação magnética transcraniana
EMTr	Estimulação magnética transcraniana de repetição
EVA	Escala visual analógica
FC	Frequência cardíaca
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder Screener
Hz	Hertz
IAPS	<i>International Affective Picture System</i>
ILE	Inventário de Lateralidade de Edinburgh
LMR	Limiar motor de repouso
LTD	<i>Long-term potentiation</i>
LTP	<i>Long-term depression</i>
MoCA	Montreal <i>cognitive assessment</i>
NAC	Núcleo acumbente
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PRP	Paradigma de reatividade a pistas

QSU-B	<i>Questionnaire of Smoking Urges-Brief</i>
REC	Rede executiva central
RS	Rede de saliência
SPA	Substância psicoativa
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDNF	Teste de Dependência à Nicotina de Fagerström
TUS	Transtorno por uso de substância
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA: protocolo de estimulação magnética transcraniana para o tabagismo	16
1.1.1	Neurobiologia do Transtorno por Uso de Substâncias (TUS)	16
1.1.2	Tabagismo	18
1.1.3	Uso de Estimulação Magnética Transcraniana para o TUS	19
1.1.4	EMTr frontopolar para o tabagismo	20
1.2	DESENVOLVIMENTO DE NOVOS PROTOCOLOS DE EMTR	21
1.3	<i>CRAVING</i> : questões metodológicas e uso como potencialização da EMTr	22
1.4	ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA	24
2	REVISÃO DA LITERATURA	27
2.1	ENSAIOS DE EMTr PARA O TABAGISMO	27
2.2	ENSAIOS DE EMTR TENDO CFP COMO ALVO	28
3	HIPÓTESE	31
4	OBJETIVOS	32
4.1	GERAL	32
4.2	ESPECÍFICOS	32
5	MATERIAL E MÉTODOS	33
5.1	CÁLCULO AMOSTRAL	33
5.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	33

5.3	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	34
5.3.1	Sessão de EMTr	34
5.4	AVALIAÇÃO DOS SUJEITOS E MEDIDAS DE DESFECHO	35
5.4.1	Seleção dos participantes e triagem	35
5.4.2	Medidas de tabagismo e craving crônico	38
5.4.3	Medidas fisiológicas do craving reativo a pistas (frequência cardíaca)	39
5.4.4	Medida do craving reativo a pistas	39
5.5	ANÁLISE DOS DADOS	41
5.5.1	Validade e confiabilidade do PRP	41
5.5.2	Medidas de craving reativo a pistas	41
5.5.3	Medidas de frequência cardíaca durante o PRP	42
5.5.4	Medidas de <i>follow up</i>	42
5.5.5	Medidas de correlação	43
6	RESULTADOS	44
7	DISCUSSÃO	45
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
	REFERÊNCIAS	47
	APÊNDICE A – <i>OPTIMIZED 1 HZ FRONTOPOLAR TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION FOR CIGARETTE CUE-REACTIVE CRAVING: a randomized target engagement trial</i>	58
	APÊNDICE B – SUBMISSÃO DE ARTIGO ORIGINAL (MATERIAL SUPLEMENTAR)	95

APÊNDICE C – PUBLICAÇÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO (REVISÃO SISTEMÁTICA)	113
APÊNDICE D – PUBLICAÇÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO (CARTA AO EDITOR)	114
APÊNDICE E – PUBLICAÇÃO DE CAPÍTULO DE LIVRO	115
ANEXO A – DECLARAÇÃO DE VÍNCULO COM PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO	116
ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA	117
ANEXO C – TERMO CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	118
ANEXO D – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE	119
ANEXO E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	120
ANEXO F – QUESTIONÁRIO DE SEGURANÇA	124
ANEXO G – INVENTÁRIO DE LATERALIDADE DE EDINBURGH (VERSÃO BRASILEIRA)	125
ANEXO H – <i>PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE</i> (PHQ-9) (VERSÃO BRASILEIRA)	126
ANEXO I – <i>GENERAL ANXIETY DISORDER SCREENER</i> (GAD-7) (VERSÃO BRASILEIRA)	127
ANEXO J – <i>MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT</i> (MOCA) (VERSÃO BRASILEIRA)	128
ANEXO K – PERMISSÃO PARA USO EM PESQUISA MOCA TEST	129
ANEXO L – CERTIFICAÇÃO DE TREINAMENTO MOCA TEST	130

ANEXO M – ASSIST 3.0	131
ANEXO N – TESTE DE DEPENDÊNCIA A NICOTINA DE FAGERSTRÖM	133
ANEXO O – <i>QUESTIONNAIRE OF SMOKING URGES- BRIEF</i> (QSU-B)	134
ANEXO P – ESCALA DE IMPULSIVIDADE DE BARRATT (BIS-11)	135
ANEXO Q – TERMO DE USO PARA O IAPS	136
ANEXO R – HISTÓRICO ESCOLAR	138
ANEXO S – RELATÓRIO DE ATIVIDADES E PRODUÇÕES	139

1 INTRODUÇÃO

1.1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA: protocolo de estimulação magnética transcraniana para o tabagismo

Recentemente, novos tratamentos para transtornos psiquiátricos com base em conhecimento fisiopatológico dos neurocircuitos envolvidos têm sido um dos principais desenvolvimentos nesse campo de pesquisa clínica (DREVETS; PRICE; FUREY, 2008; MENON, 2011; SHEPHARD *et al.*, 2021). Técnicas de estimulação cerebral não-invasiva, como a estimulação magnética transcraniana (EMT), apresentam-se como bons recursos terapêuticos dentro desse racional, uma vez que podem acessar diferentes redes neurais de larga escala (*large-scale brain networks*) e circuitos córtico-subcorticais de modo relativamente seletivo (DOWNAR; BLUMBERGER; DASKALAKIS, 2016; DUNLOP; HANLON; DOWNAR, 2017; HEILBRONNER; SAFADI; HABER, 2016). A EMT, quando usada em protocolos de repetição (EMTr), provoca mudanças fisiológicas duradouras e que, a depender de certos parâmetros da estimulação, tem efeito ora inibitório ora excitatório sobre as estruturas afetadas, agindo através de mecanismos de neuroplasticidade (LOO *et al.*, 2003; SPEER *et al.*, 2000). Essa possibilidade torna a técnica ainda mais flexível e passível de ser utilizada de modo mais preciso a depender das características não apenas neuroanatômicas, mas também funcionais da patologia em questão.

1.1.1 Neurobiologia do Transtorno por Uso de Substâncias (TUS)

No caso do Transtorno por Uso de Substâncias (TUS), nomenclatura mais atual para o quadro usualmente denominado dependência química, é notório um recente desenvolvimento da compreensão fisiopatológica. O estado atual da evidência científica inclui uma complexa dinâmica de estruturas neurais que vai muito além das regiões mais tradicionalmente estudadas nesse transtorno (como, por exemplo, o núcleo acumbente - NAC) (VOLKOW; MICHAELIDES; BALER, 2019). O NAC, localizado no estriado ventral, é um componente intermediário em um grupo de regiões conectadas que recebem projeções dopaminérgicas oriundas, principalmente, da área tegmentar ventral e que se prolongam até o córtex pré-frontal, delimitando uma estrutura anatômica nomeada por alguns autores como feixe prosencefálico medial (COENEN *et al.*, 2018). Essas conexões tanto ocorrem no sentido tegmento - córtex, direta ou indiretamente (ou seja, com uma sinapse intermediária no estriado ventral ou não),

como também no sentido contrário, apontando para uma possibilidade de modulação desse sistema por influência sobre seus componentes corticais (modulação *top-down*) (PETERS; DUNLOP; DOWNAR, 2016). Em linhas gerais, esse agrupamento anatômico recebe a designação funcional de sistema de gratificação por ser um dos principais envolvidos no aprendizado baseado em recompensas e nos estados de motivação comportamental (SALAMONE *et al.*, 2015).

A ativação suprafisiológica das vias dopaminérgicas envolvendo o NAC tem papel fundamental no início dos quadros de TUS. Com o progredir do transtorno, o aprendizado disfuncional NAC-dependente alimentado pelo abuso inicial de substâncias adictógenas, caracterizado por fases de uso desenfreado (*binge*) e busca por estados mentais prazerosos atrelados à intoxicação aguda, passa a se tornar menos predominante. Uma maior presença de estados afetivos negativos (e a evitação destes), défices no controle executivo e o surgimento de estados agudos de forte desejo pela substância (denominados *craving* ou coloquialmente como fissura) são as principais características do TUS de fato instalado. Esses fenômenos interagem formando uma situação crônica de vulnerabilidade para recaídas e de baixo autocontrole que tendencia o indivíduo a recorrer pela busca e uso da substância (KOOB, 2017; VOLKOW; MORALES, 2015). Também é típico que haja uma constante preocupação com a disponibilidade da droga e que objetos ou situações relacionados a ela sejam supervalorizados diante dos demais, proporcionalmente reduzindo a atribuição de valor a tudo aquilo que não se associe ao uso da substância. Essa supervalorização é reflexo de um processo de aprendizado implícito que exemplifica como o curso do TUS parte de uma tomada de decisão relativamente consciente e finda em um quadro marcante de hábitos estereotipados, disfunção na atribuição de saliência e importante viés no processamento de estímulos (tanto *bottom-up* quanto *top-down*) (NOËL; BREVERS; BECHARA, 2013; ROSE *et al.*, 2013; ROSENBERG, 2013).

Em termos de neurobiologia, sabe-se que o quadro acima descrito implica, além do envolvimento do NAC, uma gradual cooptação de regiões como o cíngulo anterior, a ínsula, a amígdala e o córtex pré-frontal medial, estruturas frequentemente flagradas como hiperativas em estudos de neuroimagem funcional desses pacientes, e que, em conjunto, pertencem à chamada rede de saliência (RS). Já estruturas corticais pré-frontais dorsolaterais (CPFDL), principal âncora de uma rede neural fronto-parietal relacionada com as funções executivas (rede executiva central – REC), encontram-se com sua função diminuída. Ou seja, o progredir do TUS é marcado pela redução da atividade da REC em paralelo à hiperatividade da RS. Ademais, ocorre ainda a participação da rede modo-padrão (*default-mode network* - DMN), a qual inclui

sobretudo regiões mediais, como o córtex pré-frontal medial, o giro do cíngulo posterior, o precúneo e o lobo temporal medial. A DMN, que em geral demonstra atividade durante tarefas de simulação mental e de reconhecimento de informações direcionadas para o *self*, neste contexto participa na dinâmica de reativação e algumas formas de *craving*, por ser mediadora de processos de consolidação, recuperação e reconsolidação das memórias declarativas, afetados pelo aprendizado disfuncional derivado do TUS. Também está associada à presença de alguns sintomas específicos do TUS, como por exemplo as ruminações depressivas muito comuns em alcoolistas (GOLDSTEIN; VOLKOW, 2011; HANLON *et al.*, 2015a; MENON, 2015; PETERS; DUNLOP; DOWNAR, 2016).

1.1.2 Tabagismo

Especificamente quanto ao tabagismo, a instalação do TUS resulta do consumo, geralmente fumado, de uma substância psicoativa fortemente colinérgica denominada nicotina. A combustão do material vegetal advindo das folhas do gênero *Nicotiana* produz ainda, em conjunto com o vapor, uma fase de matéria particulada que contém ao menos 4000 outras substâncias - 55 dessas são reconhecidamente carcinogênicas e 20 possuem associação causal com o câncer de pulmão em humanos e animais (D'SOUZA; MARKOU, 2011). Estima-se que um terço de todas as mortes por câncer possam ser atribuíveis ao cigarro e que os óbitos relacionados ao tabagismo sejam a terceira causa mais frequente de mortes evitáveis em países industrializados (WING *et al.*, 2013). Cerca de 40% dos tabagistas tentam, ao menos uma vez por ano, cessar o uso do cigarro por conta própria. No entanto, apenas 3 a 6% desses indivíduos serão bem-sucedidos, com cerca de 90% falhando nos primeiros 8 dias da tentativa (D'SOUZA; MARKOU, 2011). O *craving*, estado agudo e desagradável no qual há intenso desejo de consumir a substância, é um preditor de recaída do tabagismo, e boa parte da literatura sobre esse fenômeno é fomentada justamente por estudos sobre o TUS provocado pelo tabaco (FERGUSON; SHIFFMAN, 2009; TIFFANY; WRAY, 2012). Com auxílio do tratamento farmacológico de primeira escolha, a vareniclina, consegue-se atingir cerca de 20% de sucesso, considerando o desfecho de abstinência por pelo menos 1 ano. Outras propostas, como consultas de aconselhamento e reposição de nicotina, também atingem taxas de sucesso superiores ao placebo. Entretanto, a resposta ao tratamento varia muito em situações naturalísticas e têm-se, em geral, que os resultados são modestos e não possuem grande

efetividade, especialmente se levarmos em conta os fármacos de segunda escolha (D'SOUZA; MARKOU, 2011; MAITI; MISHRA; HOTA, 2016; RACHID, 2016).

1.1.3 Uso de Estimulação Magnética Transcraniana para o TUS

Combinando-se, portanto, o conhecimento neurobiológico acerca do TUS e o importante problema de saúde pública que o tabagismo representa, vem-se produzindo, há quase duas décadas, ensaios clínicos pra investigar a possibilidade da EMTr ser eficaz no tratamento dessa condição (EKHTIARI *et al.*, 2019; HANLON *et al.*, 2020; HAUER *et al.*, 2019; MAHONEY *et al.*, 2020). Tradicionalmente, o alvo anatômico para essas intervenções tem sido o CPFDL, considerado como uma região cortical nas imediações das áreas de Broadmann (BA) 9 e 46. Uma vez que é previsto um grau de lateralização funcional desta estrutura, estudos normalmente diferem quanto ao resultado da EMTr aplicada à esquerda, à direita ou de forma bilateral (seja simultânea ou sequenciada). A escolha mais habitual é por estimulação excitatória do CPFDL esquerdo, a qual já demonstrou eficácia para o tratamento de outros transtornos psiquiátricos, como a depressão maior, e também a redução do *craving* para o cigarro (DUNLOP; HANLON; DOWNAR, 2017). Curiosamente, protocolos inibitórios do CPFDL esquerdo ocasionaram um aumento no *craving* relatado pelos participantes em algumas formas de dependência. Pressupõe-se que esses efeitos se devam, respectivamente, a uma facilitação e a uma inibição das funções da REC, mediante a influência da EMTr sobre o CPFDL (HANLON *et al.*, 2015a). De modo geral, esses estudos com o CPFDL apontam para resultados interessantes sobre vários desfechos, tanto clínicos como substitutos, para cessação do tabagismo e redução do *craving*, mas, no melhor dos casos, têm ainda atingido taxas modestas de sucesso terapêutico, dentro da faixa do que encontramos para os tratamentos farmacológicos habituais (DINUR-KLEIN *et al.*, 2014b; ZANGEN; GEORGE, 2020), considerando ainda que a EMTr é um tratamento muitas vezes pouco acessível e com alto custo operacional (MIRON *et al.*, 2020).

Deste modo, mais recentemente, outros alvos fora o CPFDL têm sido propostos para o tratamento do TUS pela EMTr (HANLON *et al.*, 2019; PETERS; DUNLOP; DOWNAR, 2016). Por exemplo, o súbito cessar do tabagismo em pacientes com lesões da ínsula e/ou putâmen gerou muito interesse científico (NAQVI; BECHARA, 2009; REGNER *et al.*, 2019) e foi a base para um protocolo atualmente comprovadamente eficaz para o tabagismo, com uma

forma de EMTr que atinge regiões mais profundas do encéfalo, em teoria estimulando o CPFDL e também a ínsula (ZANGEN; GEORGE, 2020).

Por outro lado, uma série de estudos translacionais, explorando um raciocínio baseado em neurocircuitos, têm proposto uma região pré-frontal medial, o córtex frontopolar (CFP), correspondendo *grossa modo* à BA 10, como sendo de grande interesse para o tratamento do TUS (HANLON *et al.*, 2013, 2015a, 2016; KEARNEY-RAMOS *et al.*, 2018, 2019). Uma metanálise com dados de cerca de 10,000 estudos de neuroimagem funcional revelou que a BA 10 é fortemente relacionada à ativação do NAC, ínsula anterior e amígdala, além do hipocampo e córtex cingulado posterior, o que a coloca em situação central entre a RS e a DMN (DE LA VEGA *et al.*, 2016). Do ponto de vista estrutural, o CFP possui conexões monossinápticas provindas da área tegmentar ventral e o NAC, participando do já comentado circuito de gratificação (COENEN *et al.*, 2018), além de possuir conexões córtico-corticais com as outras regiões como córtex cingulado anterior e posterior, hipocampo e ínsula (MENON, 2015).

Hanlon *et al* (2013, 2015, 2017) têm argumentado que a aplicação de um protocolo inibitório nessa região provavelmente agiria sobre o processo fisiopatológico do TUS, reduzindo a atividade de estruturas da RS. Nesse sentido, é uma mudança de paradigma, comparativamente à tradicional EMTr do CPFDL (“aumentar função executiva/de controle cognitivo”), e também uma tentativa de abordar a questão a partir do envolvimento de um outro conjunto de estruturas. Já havendo estudos de viabilidade e segurança, além de validação do ponto de referência para o posicionamento adequado da bobina, o protocolo inibitório do CFP foi testado com relativo sucesso em populações dependentes de cocaína e álcool (HANLON *et al.*, 2019) e, mais recentemente, em um ensaio clínico controlado com usuários de metanfetamina, o qual, inclusive, teve resultado significativamente superior à EMTr do CPFDL e placebo (CHEN *et al.*, 2020).

1.1.4 EMTr frontopolar para o tabagismo

Em relação a uma possível aplicação no tabagismo, fora um pôster que não relata desfechos de *craving* ou de medidas clínicas (BICKEL *et al.*, 2017), e um outro protocolo não clinicamente otimizado investigado por Rose *et al.* (2011), não existe ainda evidência sobre os efeitos do uso da EMTr inibitória do CFP para o TUS relacionado ao tabaco. O estudo de Rose *et al.* relata desfechos de *craving* reativo a pistas (*cue-reactive craving*), não tendo observado efeito da EMTr do CFP em comparação com controle, mas tem um desenho mais voltado para

uma investigação neurofisiológica do giro frontal superior do que de fato para se obter resultado clínico (HONE-BLANCHET *et al.*, 2015). Além disso, esse protocolo inibitório foi provavelmente inefetivo em alcançar e modular devidamente o CFP, por uma série de razões que se encontram mais profundamente apresentadas no tópico 1.4 desta Introdução. Outro ponto importante é que uma das intervenções testadas por Rose *et al.* nesse ensaio clínico *crossover* foi um protocolo de EMTr excitatória do CFP, a qual ocasionou uma piora (aumento) do *craving* medido após exposição a estímulos relacionados ao cigarro, apontando que um protocolo inibitório otimizado poderia ter o efeito inverso (redução do *craving*).

Partindo deste referencial teórico, baseado em neurocircuitos e dos resultados já relatados na literatura, fica patente a necessidade de um estudo com protocolo otimizado para se testar a hipótese de um possível efeito terapêutico da EMTr inibitória do CFP sobre desfechos no tabagismo.

1.2 DESENVOLVIMENTO DE NOVOS PROTOCOLOS DE EMTR

Recentemente, um consenso internacional voltado para pesquisa com técnicas de estimulação cerebral não-invasiva em dependência química trouxe uma série de recomendações para aprimorar a qualidade dos estudos nessa área (EKHTIARI *et al.*, 2019). Uma das propostas mencionadas foi a de “*target engagement trial*”, um modelo de ensaios clínicos de pequeno porte, geralmente com uma única sessão de EMTr e frequentemente usando desfechos substitutos, com o intuito de ser uma forma de estudo inicial a demonstrar que determinada região pode ser recrutada para modificação de desfechos no TUS. Outra recomendação é a de se obter medidas adicionais além das usadas para os desfechos na esperança de se encontrar correlações ou predições que indiquem marcadores de maior sucesso para intervenção, de modo a se estabelecer melhor qual o perfil de paciente que poderia dela se beneficiar. Esses pontos demonstram que, apesar de resultados clínicos interessantes já obtidos com EMTr no TUS, essa ainda é uma área de pesquisa que exige ensaios fase II e outras formas de estudos exploratórios em busca de protocolos mais eficazes, além de maior consolidação daqueles já testados.

Cabe ainda comentar que o desenvolvimento de novos protocolos de EMTr está sujeito a uma série de desafios, como a escolha dos parâmetros, tipo de bobina usado, localização da região-alvo, reprodutibilidade e acessibilidade do protocolo, comparabilidade do ensaio, factibilidade para eventual uso clínico, além de preocupações com tolerabilidade e segurança (BRUNONI; FREGNI, 2011; EKHTIARI *et al.*, 2019; HANLON *et al.*, 2017b; MIRON *et al.*,

2020; ROSSI *et al.*, 2021). Portanto, é importante que se dê preferência para protocolos já testados em estudos pré-clínicos e/ou fase I, com pontos de referência para posicionamento da bobina validados por neuroimagem, que usem equipamentos e parâmetros com segurança bem estabelecida e que tenha efeitos sobre a fisiologia cerebral previamente investigados. Também é fundamental uma metodologia apropriada para as medidas de *craving*, as quais apresentam desafios em sua elaboração e execução que exigem comentário à parte (EKHTIARI *et al.*, 2019; HANLON *et al.*, 2017b).

1.3 *CRAVING*: questões metodológicas e uso como potencialização da EMTr

Apesar de haver consenso sobre a importância do *craving* no TUS, seja na clínica ou como um desfecho substituto em pesquisa, existe grande dificuldade em se definir com precisão esse fenômeno em termos científicos. A depender do autor, aspectos comportamentais, cognitivos, psicossociais ou neurobiológicos são mais enfatizados em detrimento dos outros. Independentemente do enfoque teórico, fica claro que o *craving* é um fenômeno multifacetado, possuindo componentes neuropsicológicos diversos, incluindo a evocação de memórias implícitas e explícitas, regulação emocional e controle inibitório (ARAÚJO *et al.*, 2008; FERGUSON; SHIFFMAN, 2009). Para a finalidade deste estudo, leva-se em consideração, sobretudo, o modelo incentivo-motivacional do *craving*, o qual o reconhece como um fenômeno relativamente agudo, fortemente dependente do contexto e normalmente desencadeado pela exposição a estímulos associados substâncias psicoativas (SPA). Nesse caso, o *craving* seria interpretado como um estado predominantemente afetivo-motivacional e estaria vinculado principalmente aos processos disfuncionais de aprendizagem implícita já descritos no tópico anterior, resultando em um viés cognitivo (ROSE *et al.*, 2013; ROSENBERG, 2013).

Uma distinção fundamental para seu uso em pesquisa é a do *craving* ser ou não mensurado durante um paradigma de reatividade a pistas (PRP, *cue-reactivity paradigm*) (REYNOLDS; MONTI, 2013). Esse modelo de estudo do *craving*, chamado de *craving* reativo a pistas (*cue-reactive craving*), se diferencia de uma medida de *craving* crônico ou basal (*background craving*) por condicionar a resposta do voluntário à presença de um estímulo controlado, o qual é planejado para provocar o *craving* em maior ou menor medidas. Em consonância com a escolha para apresentação dos dados de *craving* na metanálise seminal de Carter & Tiffany (CARTER; TIFFANY, 1999), muitos estudos têm definido o *craving* reativo a pistas como sendo a diferença entre as medidas relativas a estímulos neutros e aqueles relacionados à SPA. Contudo, existe forte argumento para que, especialmente no TUS grave,

não exista um estímulo perfeitamente neutro, visto que a passagem do tempo durante o experimento (devido ao maior período de abstinência) e o próprio contexto da pesquisa podem induzir o participante a interpretar estímulos neutros como SPA-relacionados (REYNOLDS; MONTI, 2013; SAYETTE, 2016). Fora esses fatores, diversos outros devem ser considerados para um estudo adequado do *craving* reativo a pistas, como limitações impostas no uso da SPA antes ou depois do experimento, disponibilidade ou não da SPA durante a apresentação do PRP, a modalidade por meio da qual o estímulo é apresentado ao participante, o número de medidas obtidas durante o paradigma, a pontuação em escalas de *craving* crônico e a presença de comorbidades psiquiátricas, para citar algumas das mais relevantes (REYNOLDS; MONTI, 2013; ROSE *et al.*, 2013; SAYETTE, 2016).

A ordem na qual os diferentes tipos de estímulos são apresentados no PRP também é outro fator frequentemente mencionado, uma vez que já foi descrita a existência de um efeito de sequência quando estímulos relacionados à SPA são apresentados primeiro, sugerindo que estes produzem um viés atencional persistente que aumenta a indução do *craving* por estímulos “neutros” posteriormente apresentados. Apesar de estratégias como contra-balancear, randomizar ou fixar a ordem (com neutros primeiro) serem as respostas mais comuns para tentar amenizar esse problema, a verdade é que a indução do *craving* por um PRP já foi flagrada durando entre 15 e 40 minutos, o que tornaria a presença desse viés praticamente incontornável apenas pelo desenho do PRP. Outra questão é que essa preocupação se baseia principalmente na premissa teórica de que os estímulos “neutros” não podem ser provocadores de *craving*, com o intuito de se apresentar a diferença entre os tipos de estímulos (SPA – neutro) como sendo a medida de *craving* reativo a pistas (REYNOLDS; MONTI, 2013; SAYETTE; GRIFFIN; SAYERS, 2010).

Devido à complexidade dessas questões metodológicas, existe muita heterogeneidade na literatura sobre o assunto, uma vez que variam muito os desenhos dos experimentos para se adequar aos objetivos e modelos de cada pesquisa (MOELLER; KONOVA; GOLDSTEIN, 2015; SAYETTE; GRIFFIN; SAYERS, 2010). Ainda assim, a intensidade do *craving* reativo a pistas é um preditor de recaídas reconhecido para vários tipos de TUS, e a redução do *craving* pode efetivamente diminuir o consumo ou servir de desfecho substituto inicial para o desenvolvimento de novas propostas terapêuticas (HONE-BLANCHET *et al.*, 2015; SAYETTE, 2016). Isso é especialmente importante no tabagismo, e, de fato, grande parte das discussões teóricas e clínicas sobre o *craving* se amparam nos resultados de estudos com dependentes de nicotina (BETTS *et al.*, 2021). Têm-se observado também que o *craving* reativo

a pistas pode ser um elemento de potencialização dos resultados terapêuticos com algumas formas de intervenção (AMIAZ *et al.*, 2009; DINUR-KLEIN *et al.*, 2014b; HANLON *et al.*, 2017b; ZANGEN; GEORGE, 2020). Alguns autores argumentam que o estado de fissura induzida age como uma forma de recuperação de memória, gerando um estado-base que abre uma janela de oportunidade para que intervenções sobre neurocircuitos específicos influenciem no processo de reconsolidação mnêmica, dessa forma aumentando a eficácia da intervenção (SANDRINI; COHEN; CENSOR, 2015; SCHWABE; NADER; PRUESSNER, 2014).

Estudos de neuroimagem funcional evidenciam um padrão de hiperatividade durante a fissura por cigarro que inclui principalmente o córtex pré-frontal medial, hipocampo, pré-cúneo, ínsula e NAC. Esse padrão demonstra o envolvimento da RS e também da DMN no *craving*, o que provavelmente reflete seus vários aspectos, conjugando tanto componentes de aprendizado e memória como de expectativa e estados afetivos negativos (ENGELMANN *et al.*, 2012; LIN *et al.*, 2020; MCCLERNON *et al.*, 2016; POTVIN *et al.*, 2015). O CPFDL também se mostra frequentemente hiperativo, embora esteja menos relacionado à sensação subjetiva do *craving* e mais à tentativa de inibir esse impulso e/ou planejar um comportamento para cessá-lo (ENGELMANN *et al.*, 2012; GOLDSTEIN; VOLKOW, 2011). Esses dados apontam que gerar um estado-base de atividade neural com a provocação do *craving* pode, de fato, permitir que a EMTr haja mais específica e eficazmente sobre alguns circuitos relevantes, tendo influência sobre estruturas que participam da evocação e consolidação/reconsolidação dos traços de memória, alterando de modo terapêutico o processo de aprendizagem disfuncional visto no TUS. A indução de um estado-base imediatamente antes ou durante a EMTr tem demonstrado obter melhores resultados em estudos com outras formas de TUS (SHAHBABAIE *et al.*, 2014) e também outros transtornos mentais (CARMI *et al.*, 2019; ISSERLES *et al.*, 2013; ROTH *et al.*, 2020).

1.4 ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA

A EMT é uma técnica de estimulação cerebral não invasiva que possui um efeito anatomicamente delimitado, possibilitando recrutar populações neuronais específicas. Fora o efeito na área diretamente sob a bobina, um achado consistentemente replicado em estudos de neuroimagem funcional é a repercussão da EMTr em regiões anatomicamente distais, mas que possuem conectividade com a área primariamente estimulada (STAGG; O'SHEA; JOHANSEN-BERG, 2010). Desse modo, é uma intervenção com bom potencial para acessar

de modo relativamente específico não apenas regiões individuais, mas também redes e circuitos neurais de interesse (HANLON *et al.*, 2013, 2016).

O equipamento de EMT é composto por um dispositivo gerador de pulsos elétricos, contendo principalmente um banco de capacitores, acoplado a um cabo que o conecta a uma bobina, a qual é posicionada sobre o crânio. O pulso elétrico percorre a bobina sem haver passagem de corrente para o paciente ou voluntário e gera um campo magnético de poucos centímetros de profundidade e com um formato que varia com a geometria da bobina. Para uma estimulação mais profunda, se perde o foco do estímulo gerado, produzindo campos de maior área. Por sua vez, o campo magnético provoca mudanças na corrente elétrica de qualquer meio condutor (como o tecido neural) que esteja dentro de seu alcance, fenômeno conhecido como indução eletromagnética (ROTH; PELL; ZANGEN, 2016). Quando aplicada em pulsos repetitivos (EMTr) a técnica desencadeia mudanças neurofisiológicas duradouras (STAGG; O'SHEA; JOHANSEN-BERG, 2010).

O CFP, por ser uma estrutura cortical superficial, encontra-se em posição suscetível à influência do campo magnético gerado pelos equipamentos de EMT tradicionais (HANLON *et al.*, 2013). A região tem, no entanto, possíveis desvantagens como a presença de um maior espaço líquórico, o qual pode atenuar o pulso magnético (HANLON *et al.*, 2013), assim como uma maior variabilidade na distância escalpo-córtex pela presença do seio frontal (DE PISAPIA *et al.*, 2019). Mesmo assim, com parâmetros apropriados e um posicionamento da bobina um pouco lateralizado, é possível superar essas limitações (HANLON *et al.*, 2013, 2015a).

Existem evidências de que a EMTr age por meio de fenômenos sinápticos de neuroplasticidade: protocolos de baixa frequência provocam inibição da atividade cortical do tipo depressão de longo prazo (*long-term depression*, LTD), enquanto a de alta frequência promove facilitação associada à potenciação de longo prazo (*long-term potentiation*, LTP) (HANLON *et al.*, 2015a; ROTH; PELL; ZANGEN, 2016), o que pode justificar um efeito sobre mecanismos de consolidação e reconsolidação mnêmica, os quais, em grande parte, dependem desse tipo de plasticidade (SCHWABE; NADER; PRUESSNER, 2014).

A EMTr é um procedimento seguro, não-invasivo, realizado em contexto ambulatorial, sem a necessidade de qualquer tipo de preparo farmacológico (LEFAUCHEUR *et al.*, 2014). Também possui boa tolerabilidade: seus efeitos adversos mais comumente relatados incluem cefaleia leve (5 – 23%) e desconforto leve na área do crânio onde se aplica a estimulação (20 – 40%) (DOBEK *et al.*, 2015), os quais provocam desistência apenas em um número muito pequeno de pacientes ou voluntários (BERLIM *et al.*, 2014). O único efeito adverso

considerado potencialmente grave é a convulsão, evento muito raro ($<0.1\%$), minimizado por uma triagem que exclua indivíduos com passado de insultos neurológicos de qualquer etiologia, especialmente na presença de epilepsia ou implantes metálicos no em partes do crânio próximas à bobina (DOBEK *et al.*, 2015). Algumas formas de estimulação desenvolvidas mais recentemente, como protocolos *theta burst* (TBS) e equipamentos para EMTr profunda (bobinas com maior penetrância, mas com estímulo menos localizado) ainda carecem de evidências conclusivas para que se ateste equivalência em termos de tolerabilidade e segurança com os protocolos mais tradicionais (ROSSI *et al.*, 2021; STULTZ *et al.*, 2020).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ENSAIOS DE EMTr PARA O TABAGISMO

A tabela abaixo resume os ensaios publicados com o uso da EMTr em populações tabagistas encontrados por busca padronizada pelos termos (*transcranial magnetic stimulation OR TMS OR TBS*) e (*cigarette OR tobacco OR smok**) nas bases PubMed/MEDLINE e PsycInfo.

Tabela 1 – Estudos referentes ao uso da EMTr no tabagismo¹

Autor principal	Ano	n	Sessões	Alvo(s)	Protocolo	Potencialização?	Desfecho primário	Resultado
Eichhammer	2003	14	1	CPFDL E	20 Hz	Não	<i>Craving</i> crônico	Redução
Amiaz	2009	48	10	CPFDL E	10 Hz	Sim	TDNF	Redução
Rose	2011	15	1	Fpz	10 Hz, 1 Hz	Provável	<i>Craving</i> reativo	Aumento, sem efeito
Wing	2012	15	20	CPFDL E + D	20 Hz	Não	<i>Craving</i> crônico	Redução
Li	2013	16	1	CPFDL E	10 Hz	Não	<i>Craving</i> reativo	Redução
Hayashi	2013	10	1	CPFDL E	1 Hz	Não	BOLD orbitofrontal	Redução
Sheffer	2013	68	1	CPFDL E	20 Hz, 10 Hz	Não	Consumo	Sem efeito
Bickel	2013	18	30	Fp1	cTBS	?	Demanda por cigarros após abstinência	Redução
Dieler	2014	72	4	CPFDL D	iTBS	Não	Consumo	Redução
Dinur-Klein	2014	115	13	CPFDL E + D e ínsulas	1 Hz, 10 Hz	Sim	TDNF	Redução

¹ BOLD: *blood-oxygen-level-dependent*; CPFDL: córtex pré-frontal dorsolateral; cTBS: *continuous theta burst*; D: direito; E: esquerdo; EMTr: estimulação magnética transcraniana de repetição; iTBS: *intermittent theta burst*; TDNF: Teste de Dependência à Nicotina de Fagerström.

Prikryl	2014	35	21	CPFDL E	10 Hz	Não	Consumo	Redução
Pripfl	2014	14	1	CPFDL E	10 Hz	Não	<i>Craving</i> reativo	Redução
Trojak	2015	10	10	CPFDL D	1 Hz	Não	Consumo	Redução
Huang	2016	41	21	CPFDL E	10 Hz	Não	Consumo	Redução
Flores-Leal	2016	10	1	CPFDL E	6 Hz primed 1 Hz	Não	Consumo	Sem efeito
Li	2017	10	1	CPFDL E	10 Hz	Sim	<i>Craving</i> reativo	Sem efeito
Baker	2017	20	1	CPFDL E	Online 10 Hz ou 1 Hz	Provável	Atribuição de valor à recompensa	Reversão (dinheiro > cigarro)
Sheffer	2018	29	8	CPFDL E	20 Hz	Não	Consumo	Redução
Kozak	2018	27	6	CPFDL E + D	20 Hz	Não	<i>Craving</i> crônico	Sem efeito
Chang	2018	14	10	CPFDL E + Afz	20 Hz	Não	Consumo	Redução
Friedrich	2019	5	5	CPFDL E	10 Hz	Não	Tolerabilidade de EMTr acelerada	Tolerável
Zangen	2020	168	15	CPFDL E + D e ínsulas	10 Hz	Sim	Consumo	Redução

Fonte: O autor (2021).

2.2 ENSAIOS DE EMTR TENDO CFP COMO ALVO

A Tabela 2 resume todos os ensaios encontrados na literatura em busca padronizada nas bases PubMed/MEDLINE e PsycInfo com os termos ("*transcranial magnetic stimulation*" OR *TMS* OR *TBS*) e ("*medial prefrontal*" OR *mpfc* OR *vmpfc* OR *dmpfc* OR "*medial pfc*" OR *ACC* OR *dACC* OR *rostral* OR *rostromedial* OR *orbitofrontal* OR *OFC* OR *frontopolar* OR "*frontal pole*"), e que contivessem informações suficientes em seus métodos para identificar a área de

estimulação como sendo o CFP/BA 10, seja por pontos de referência no crânio correspondendo às marcações Fp (Fp1, Fp2, Fpz) do sistema 10-20 de posicionamento de eletrodos para eletroencefalograma (EEG), ou por localização em espaço padronizado para os atlas neuroanatômicos *Montreal Neurologic Institute* ou *Talairach*, correspondendo às coordenadas para BA 10 pela ferramenta BioImage Suite Web².

Tabela 2 - Estudos de EMTr tendo o córtex frontopolar como alvo³

Autor principal	Ano	Localização CFP	Frequência	População	Desfecho primário
Rose	2011	Fpz	10 Hz, 1 Hz	Tabagismo	<i>Craving</i> reativo a pistas
Costa	2011	BA 10 E + D [±30, 51, 14]	cTBS	Saudável	Memória prospectiva
Costa	2013	BA 10 E + D [±30, 51, 14]	cTBS	Saudável	Memória prospectiva
Nauczyciel	2014	Fp2	1 Hz	TOC	YBOCS
Hanlon	2015	Fp1	cTBS	Cocaína	<i>Craving</i> reativo a pistas
Cho	2015	BA 10 medial [0, 59, 12]	10 Hz	Saudável	Desvalorização pelo atraso
Debarnot	2015	BA 10 D [-32, 60, 12]	cTBS, iTBS	Saudável	Memória prospectiva
Herrmann	2016	Fpz	10 Hz	Acrofobia	Ansiedade/evitação
Zack	2016	BA 10 [0, 59, 12]	10 Hz	Jogo patológico	Desejo pelo jogo
Gohil	2016	BA 10 E [-6, 60, 10]	cTBS	Saudável	Comportamento multi-componente
Karmann	2016	Fpz	1 Hz	Saudável	Processamento da dor
Ryals	2016	BA 10 E + D [±29, 66, 10]	cTBS	Saudável	Consciência de memória para reconhecimento

² Disponível em: < <https://bioimagesuiteweb.github.io/bisweb-manual/tools/mni2tal.html> >.

³ BA: área de Broadmann; cTBS: *continuous theta burst*; EEG: eletroencefalograma; iTBS: *intermittent theta burst*; TOC: transtorno obsessivo-compulsivo; YBOCS: *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*.

Hanlon	2017	Fp1	cTBS	Cocaína/ álcool	<i>Craving</i> reativo a pistas
Kumar	2017	Fp1	1 Hz	TOC	YBOCS
He	2017	BA 10 D [30, 60, 15]	cTBS	Saudável	Mudança de tarefa
Zajkowski	2017	BA 10 D [35,50,15]	cTBS	Saudável	Exploração de informações
Riedel	2018	BA 10 D [10, 63, 25]	1 Hz, 20 Hz	Saudável	EEG
Kearney- Ramos	2019	Fp1	cTBS	Cocaína	<i>Craving</i> reativo a pistas
Villafuerte	2019	Fp2	cTBS	Saudável	Percepção olfatória

Fonte: O autor (2021).

3 HIPÓTESE

Um protocolo de EMTr 1 Hz do CFP esquerdo reduzirá o *craving* reativo a pistas, sejam neutras ou relacionadas ao cigarro, em voluntários gravemente dependentes de nicotina.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Investigar os efeitos de 1200 pulsos de EMTr 1 Hz sobre o CFP esquerdo na intensidade do *craving* reativo a pistas relacionadas ao cigarro e afetivamente neutras em pacientes tabagistas graves.

4.2 ESPECÍFICOS

- i) Mensurar a intensidade do *craving* reativo a pistas autorrelatado em um PRP composto por imagens previamente validadas após 1 sessão de EMTr 1 Hz do CFP esquerdo realizada na vigência de *craving* experimentalmente provocado (potencialização);
- ii) Verificar alterações em medida de frequência cardíaca do *craving* reativo a pistas após a intervenção;
- iii) Examinar se houve modificação em medidas de gravidade do tabagismo em medida *follow up* 7 dias após a intervenção;
- iv) Verificar se há associação entre variáveis independentes relevantes (impulsividade, rendimento cognitivo, *craving* crônico, gravidade basal do tabagismo) com os desfechos;
- v) Estabelecer a validade e confiabilidade do PRP.

5 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo conduzido foi do tipo ensaio clínico, controlado, paralelo, randomizado, duplo cego (participantes e pesquisador principal), com uma população de pacientes tabagistas graves, apresentando alta pontuação de *craving* crônico, que no momento do estudo não estavam em busca de tratamento para o TUS. A pesquisa está atrelada ao Programa Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), cursado atualmente pelo pesquisador par obtenção de título de doutor (Anexo A). As aplicações da EMTr e a triagem presencial ocorreram na clínica Singular – Psiquiatria e Neuromodulação, situada no Empresarial Clinical Center Karla Patrícia, Avenida Domingos Ferreira, nº 636, sala 204. O aparelho MagPro R20 com bobina modelo MCF-B70 (*MagVenture*, Dinamarca) pertencente à clínica Singular foi utilizado para a intervenção (carta de anuência: Anexo B). O estudo, identificado pelo registro 3.114.912, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE, inscrito na Plataforma Brasil sob o número CAAE: 93930318.1.0000.5208 (Anexo C). Consta também no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos por meio da inscrição RBR-6bqp2p e número identificador U111112286918.

5.1 CÁLCULO AMOSTRAL

Uma estimativa de tamanho amostral foi obtida por dois critérios. Primeiro, se considerou um mínimo de $n > 20$, como argumentado por Noda *et al.* (2013) a partir da opinião de especialistas, para estudos que tentam demonstrar efeitos biológicos de intervenções com EMTr em humanos. Além disso, um cálculo amostral preliminar foi realizado no programa estatístico G*Power versão 3.1.9.2 por meio de um teste t para medidas independentes, considerando-se um desenho com 2 grupos, usando um $d = 1.00$ (MAITI *et al.*, 2016), representando o tamanho de efeito para EMTr excitatória do DLPFC sobre o *craving* em pacientes portadores de TUS. Desta forma, chegou-se a um n estimado de 26 participantes (2 grupos de 13) para inclusão no estudo, respeitando o poder de β de 0.80 e α 0.05.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram adotados os seguintes critérios para inclusão de participantes: i) Diagnóstico de TUS grave para nicotina pelo Teste de Dependência à Nicotina de Fagerström (>6 pontos); ii)

Pontuação no mínimo moderada de *craving* no *Questionnaire of Smoking Urges-Brief* (>27); iii) Não estar em tratamento para o tabagismo no momento; iv) Indivíduos com idade entre 18 e 70 anos, destros (dominância hemisférica esquerda pelo Inventário de Lateralidade de Edinburgh) e com ensino médio completo.

Foram excluídos pacientes que apresentaram: i) TUS moderado ou grave por outros psicotrópicos que não a nicotina, de acordo com o Questionário para Uso de Tabaco, Álcool e Outras Drogas – ASSIST; ii) Diagnóstico de outros transtornos psiquiátricos indicado pelos questionários de triagem e entrevista clínica (seção 5.4.1); iii) Uso atual de psicofármacos: bupropiona, vareniclina ou nortriptilina; iv) História de insultos cerebrais com lesão tecidual de qualquer etiologia; v) História de epilepsia, neurocirurgia e implante de marca-passo; vi) Mulheres grávidas ou relatando risco de gravidez no momento do estudo.

5.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Os participantes que se enquadraram nos critérios de elegibilidade e que optaram por permanecer no estudo foram randomizados⁴ em 2 grupos: 1 Hz (intervenção) ou Cz (controle). O sigilo de alocação foi preservado em relação ao pesquisador principal e aos participantes e mantido em envelopes opacos acessíveis apenas ao pesquisador que conduziu a sessão de EMTr. Também houve cegamento do pesquisador principal para o questionário de eventos adversos e percepção de alocação dos voluntários.

5.3.1 Sessão de EMTr

Baseando-se principalmente no protocolo desenvolvido por Hanlon *et al.* (2013, 2015) e no experimento de Rose *et al.* (2011), foi realizada uma busca usando pulsos únicos de EMT para encontrar a área de representação cortical do músculo abdutor curto do polegar. Pulsos únicos foram disparados nesse ponto para se estabelecer o LMR, definido como a menor intensidade de carga do estimulador magnético capaz de produzir contrações musculares em ao menos 5 de 10 tentativas. A posição do ponto Fp1 no escalpo foi calculada a partir do sistema internacional 10-20 de montagem de eletrodos para eletroencefalograma. Após aposição da bobina sobre Fp1, aplicou-se a EMTr 1 Hz na intensidade de 110% do LMR, formando um trem de 1200 pulsos com duração de 20 minutos. A EMTr controle foi aplicada com o

⁴ <www.randomization.com>.

posicionamento da mesma bobina sobre o ponto Cz (córtex motor) e realizada sessão única em frequência 1Hz e 90% do LMR. Ao final dos procedimentos, os voluntários preencheram um questionário sobre a tolerabilidade da intervenção e a percepção do estar alocado no grupo de EMTr real ou controle. A etapa de avaliação do LMR e realização da sessão de EMTr foi realizada por um segundo pesquisador, mantendo o pesquisador principal cego para o alocamento dos voluntários. Nenhum participante havia sido submetido à EMT previamente ao estudo.

5.4 AVALIAÇÃO DOS SUJEITOS E MEDIDAS DE DESFECHO

5.4.1 Seleção dos participantes e triagem

A divulgação do estudo para seleção dos voluntários foi realizada por meio de chamada em jornal de grande circulação, publicado em mídia física e digital, além de compartilhamento em mídias sociais e publicação no sítio eletrônico da Universidade Federal de Pernambuco. Todos os voluntários interessados que entraram em contato receberam em seu *e-mail* pessoal um comunicado com detalhes sobre a pesquisa e as instruções para dar início à primeira etapa do processo de triagem, realizada pela *internet* pela plataforma *Google Forms*.

A primeira etapa consistiu na apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e coleta de um consentimento preliminar dado por meio digital, assim como aplicação de questionários de lateralidade hemisférica, gravidade do tabagismo, *craving* crônico e critérios de segurança para a EMT. Cada voluntário, a partir dessa etapa inicial, exceto no preenchimento do TCLE, passou a ser reconhecido apenas por um número de identificação, permitindo que suas respostas para os questionários não fossem vinculadas a informações que indicassem sua identidade.

Os voluntários que responderam por completo a primeira etapa da triagem e que contemplaram os critérios para a seleção receberam novo contato por *e-mail* para preenchimento de uma segunda etapa de triagem, composta por questionários para outras dependências, sintomas depressivos, sintomas ansiosos e padrão de impulsividade. Os participantes não-elegíveis receberam um *e-mail* informando o resultado do processo e a razão de não poderem continuar. Aqueles que finalizaram essa segunda leva de questionários de triagem e obtiveram escores dentro dos critérios de seleção receberam uma ligação telefônica confirmando que o participante iria seguir para a fase presencial do estudo, na qual passaria ainda por breve avaliação clínica e apenas depois seria submetido ao experimento. Nos dois

dias anteriores ao experimento, os voluntários receberam orientações por *e-mail* com informações sobre o que poderia ser esperado do dia da experimentação. Também foi solicitado que mantivessem o consumo habitual de SPA, como café, álcool e o próprio cigarro, e de que, caso desejassem, poderiam fumar até logo antes do experimento, cessando o uso apenas ao entrar no prédio para se direcionar para a sala onde estava combinado de haver o encontro. Foi orientado que poderiam voltar a fumar livremente após o final do experimento.

Na etapa presencial, foi conduzida uma entrevista com duração de aproximadamente 45 minutos, contando com os seguintes itens: i) Revisar e assinar presencialmente o TCLE (Anexo D); ii) Medidas de *craving* crônico e TDNF; iii) Avaliação clínica não estruturada; iv) Aplicação de testagem neurocognitiva; v) Apresentação do PRP com etapa de treinamento e em seguida coleta da medida basal de *craving* reativo a pistas.

Após esse momento, os voluntários considerados aptos seguiram para a realização da sessão de EMT. Antes da sessão, relataram hábitos diários para cafeína, álcool e sono.

Os instrumentos e procedimentos adotados na seleção estão detalhados nos itens a seguir:

- i) Questionário de segurança para EMTr (Anexo F). Desenvolvido por Rossi e colaboradores (ROSSI *et al.*, 2011) especificamente para a triagem de segurança na realização de EMT, é um instrumento simples contendo treze perguntas que envolvem principalmente fatores relacionados ao risco de convulsão e à presença de artefatos metálicos intracranianos;
- ii) Dominância hemisférica (Inventário de Lateralidade de Edinburgh, ILE; Anexo G). Constituído por 10 questões sobre preferência lateral na execução de 10 tarefas motoras realizadas usualmente, como desenhar, escrever, usar tesouras, etc. Pede para que seja assinalada a seguinte pontuação: dois pontos para envolvimento predominante da mão esquerda ou direita; um ponto para ambos os lados, caso não exista lateralização marcante. O cálculo do quociente de lateralização está representado a seguir. Resultados acima de 60 determinam um indivíduo como destro (TEIXEIRA; PAROLI, 2000);

$$\text{Quociente de lateralização: } \left[\frac{\text{Mão preferida} - \text{mão não-preferida}}{\text{Mão preferida} + \text{mão não-preferida}} \right] \times 100$$

- iii) Risco de transtorno depressivo (*Patient Health Questionnaire-9*, PHQ-9; Anexo H). O PHQ-9 se caracteriza por ser um instrumento de aplicação relativamente rápida, contendo nove questões, cada uma representando um sintoma depressivo. Cada sintoma é graduado em uma escala de 0-3 pontos. Valores iguais ou maiores a 14 pontos foram considerados excludentes (SANTOS *et al.*, 2013);
- iv) Sintomas de ansiedade (*Generalized Anxiety Disorder Screener*, GAD-7; Anexo I). O GAD-7 é um instrumento breve para avaliação, diagnóstico e monitoramento de ansiedade. É composto por sete itens, dispostos em uma escala de 4 pontos: 0 (nenhuma vez) a 3 (quase todos os dias), com pontuação que varia de 0 a 21, ao medir frequência de sinais e sintomas de ansiedade nas últimas duas semanas. Valores iguais ou maiores que 15, ponto de corte para risco de transtornos graves, foram considerados excludentes (BÁRTOLO; MONTEIRO; PEREIRA, 2017);
- v) *Status* cognitivo (*Montreal Cognitive Assessment*, MoCA; Anexo J). A MoCA é um instrumento de rastreio rápido que foi desenvolvido e validado no Canadá para identificar pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL). O teste tem duração aproximada de quinze minutos, cobre 8 domínios cognitivos e demonstrou altíssima sensibilidade e especificidade para CCL. É um instrumento que conta com boa acurácia para confirmar *status* cognitivo normal tanto em população saudável quanto em quadros clínicos diversos (MEMÓRIA *et al.*, 2013). Sua utilização é permitida mediante solicitação (Anexo K) e exige treinamento para aplicação apropriada (Anexo L);
- vi) Uso de outras SPA (Questionário para Uso de Tabaco, Álcool e Outras Drogas, ASSIST 3.0⁵; Anexo M). Questionário estruturado contendo oito questões sobre o uso de nove classes de substâncias psicoativas (tabaco, álcool, maconha, cocaína, estimulantes, sedativos, inalantes, alucinógenos e opiáceos). As questões abordam a frequência de uso, na vida e nos últimos três meses, problemas relacionados ao uso, preocupação a respeito do uso por parte de pessoas próximas ao usuário, prejuízo na execução de tarefas esperadas, tentativas malsucedidas de cessar ou reduzir o uso, sentimento de compulsão e

⁵ Disponível em: <https://www.who.int/substance_abuse/activities/assist_portuguese.pdf>.

uso por via injetável. Cada resposta corresponde a um escore, que varia de 0 a 4, sendo que a soma total pode variar de 0 a 20. Considera-se a faixa de escore de 0 a 3 como indicativa de uso ocasional, de 4 a 15 como indicativa de abuso e ≥ 16 como sugestiva de dependência (HENRIQUE *et al.*, 2004). Foram aplicados apenas os itens sobre álcool, maconha, cocaína e estimulantes, por serem os mais relevantes para nossa população e para os quesitos de segurança da EMT;

- vii) Impulsividade (Escala de Impulsividade de Barrat, BIS-11; Anexo N). A BIS-11 é um instrumento de trinta questões com respostas do tipo Likert que variam de 1 (raramente/nunca) a 4 (sempre/quase sempre) e fornece um escore total de impulsividade que varia de 30 a 120; a escala não apresenta um ponto de corte para impulsividade. Além de um escore global, a BIS-11 permite o cálculo de escores parciais referentes a três subdomínios da impulsividade, sendo eles a impulsividade motora (itens 2, 3, 4, 16, 17, 19, 21, 22, 23, 25 e 30), atencional (itens 6, 5, 9, 11, 20, 24, 26, 28) e por não planejamento (itens 1, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 18, 27, 29) (MALLOY-DINIZ *et al.*, 2010, 2015);
- viii) Entrevista clínica conduzida por médico Psiquiatra. Foram realizados anamnese e interrogatório sintomatológico para confirmar a ausência de comorbidades psiquiátricas, neurológicas ou médicas gerais que inviabilizassem a participação no estudo. A avaliação psiquiátrica foi direcionada para transtornos mentais comuns, sobretudo transtorno depressivo maior e transtorno de ansiedade, considerando os critérios DSM 5 e as respostas prévias dos participantes para os instrumentos de triagem envolvendo sintomas depressivos e ansiosos;
- ix) Avaliações do tabagismo e do *craving*: descritas na seção a seguir. Foram utilizadas na triagem como critério de seleção (seção 5.2) mas também serviram como medidas de desfecho secundário (gravidade do tabagismo).

5.4.2 Medidas de tabagismo e *craving* crônico

Houve duas medidas relativas ao diagnóstico do tabagismo: o Teste de Dependência à Nicotina de Fagerström (TDNF, Anexo N) e o autorrelato de cigarros fumados por dia. Ambas as medidas foram coletadas em dois momentos: durante o processo de triagem e sete dias depois do fim do experimento (*follow up*). O TDNF consiste em um questionário de seis perguntas de

escolha simples que resulta em uma pontuação. A soma dos pontos permite a estratificação da dependência de nicotina em 5 grupos, variando entre muito baixa (0-2 pontos) e muito elevada (8-10 pontos) (HALTY *et al.*, 2002a).

Outra medida relacionada ao diagnóstico de tabagismo é a do *craving* crônico. Este será medido pelo *Questionnaire of Smoking Urges-Brief* (QSU-B, Anexo O), escala composta por dez questões desenvolvida para avaliar o *craving* em tabagistas e validada para a população brasileira. Será aplicada em conjunto com as medidas de tabagismo (na triagem e no *follow up*) e por meio do PRP de forma digitalizada adaptada para avaliação do *craving* reativo a pistas, como descrito na seção a seguir (ARAUJO *et al.*, 2007).

5.4.3 Medidas fisiológicas do *craving* reativo a pistas (frequência cardíaca)

Frequência cardíaca (FC), é um parâmetro fisiológico frequentemente usado para estudo do *craving*, uma vez que a maior reatividade do ritmo cardíaco durante episódios de *craving* está associado a aumento na recaída do tabagismo (ROSENBERG, 2009). A FC foi medida por meio de um sensor óptico acoplado a uma braçadeira (modelo Polar OH1) posicionada na região proximal do antebraço esquerdo, conforme recomendação do fabricante. O sensor possui estudo de comparação com a medida considerada padrão ouro (eletrocardiograma), indicando equivalência (SCHUBERT; CLARK; DE LA ROSA, 2018). O registro bruto da FC foi armazenado de forma digital e usado para comparação cronométrica com a exposição ao PRP, permitindo estabelecer uma relação entre os blocos ativo ou neutro e a responsividade da FC (BALBINOT; ARAÚJO; LUCENA-SANTOS, 2014; ROSENBERG, 2009).

5.4.4 Medida do *craving* reativo a pistas

O *craving* reativo a pistas foi mensurado por meio de um PRP digitalizado, o qual conta com apresentação de imagens ativas (relacionadas ao tabagismo) e imagens afetivamente neutras (sem relação com o tabagismo e com baixo índice de reatividade afetiva/autônoma), seguidas de perguntas extraídas do QSU-B, de forma semelhante ao PRP utilizado por Larowe *et al.* (2007) e Conti *et al.* (2014) (CONTI; NAKAMURA-PALACIOS, 2014; LAROWE *et al.*, 2007a). Simultaneamente ao PRP, foi realizada a medida de FC, com o posicionamento do sensor sendo realizado antes do início do paradigma, da maneira descrita na seção anterior.

As imagens apresentadas são parte das bases de imagens *Geneva Smoking Pictures* (GSP; bloco de imagens ativas) (KHAZAAL; ZULLINO; BILLIEUX, 2012) e *International*

Affective Picture System (IAPS; bloco de imagens neutras). O GSP é de uso aberto e pode ser obtido por meio da *internet*⁶ (). Já o IAPS requer autorização prévia para uso, a qual foi concedida em nome do Prof. Amaury Cantilino (Anexo Q). As perguntas do QSU-B que seguem as imagens são acompanhadas de uma Escala Visual Analógica (EVA) numerada de 1 a 7 - o número um significa “discordo totalmente” e o sete “concordo totalmente” (ARAUJO; PEDROSO; CASTRO, 2010).

O PRP foi executado em um monitor de 15” de um *notebook* Lenovo *Ideapad* 310 pelo *software* livre *OpenSesame* versão 3.2.5. Cada bloco do PRP consistiu em 5 ciclos de 3 eventos, sempre na seguinte ordem: tela de fixação (3 segundos) – imagem ativa ou neutra (6 segundos) – tela de resposta (tempo dependente do *input*). A tela de resposta permitia ao voluntário inserir um valor de 1 a 7 no teclado numérico e o PRP só prosseguia após o *input* dessa variável. Cinco imagens foram selecionadas premeditadamente para cada bloco e foram apresentadas em sequência randomizada. As perguntas do QSU-B também foram apresentadas de forma randomizada.

O PRP foi apresentado em três momentos. Para garantir pareamento das características de reatividade das imagens entre os momentos basal e pós-EMTr (medidas de desfecho), um teste t pareado foi realizado para comparar os valores totais de *arousal* e valências das imagens do IAPS e *arousal* e dominância das imagens do GSP. Os resultados dos testes demonstraram que os blocos não eram estatisticamente diferentes (Apêndice B, página 107, tabela contendo os dados utilizados e os resultados estatísticos). Além disso, no caso das imagens do GSP, foram excluídas cenas com marcas de cigarro inexistentes no Brasil, fator que possui influência sobre as medidas de *craving* reativo a pistas (FERGUSON; SHIFFMAN, 2009). Cinco imagens foram escolhidas por possuírem maiores índices de *arousal* e apresentado em um momento imediatamente antes da sessão de EMTr, como exemplificado nas fotos do *setup* apresentadas no Apêndice B, página 106. Em avaliação subjetiva pelos pesquisadores, também se elegeram imagens julgadas mais “convidativas” para uso do cigarro. Essa sessão teve como principal intuito a indução do *craving*.

De modo geral, todo o PRP foi pensado de forma a se aproveitar o *craving* gerado durante a exposição às imagens para potencialização da EMTr. Ou seja, o desenvolvimento do paradigma teve o duplo objetivo de fazê-lo tanto um instrumento de medida como um indutor de estado-base, com uma proporção bastante alta de imagens relacionadas ao cigarro em

⁶ <https://figshare.com/articles/Supplementary_Material_for_The_Geneva_Smoking_Pictures_Development_and_Preliminary_Validation/4781005>.

comparação com as afetivamente neutras, além de uma apresentação de ordem fixa não iniciada por estímulos neutros. Uma amostra com critérios restritivos (tabagistas graves com *craving* basal moderado-alto, sem comorbidades, destros e que não estivessem buscando tratamento para parar de fumar) e minimização da abstinência e da expectativa (não houve qualquer restrição para o uso do cigarro antes ou após a consulta) foram usadas como medidas de redução da variabilidade individual para *craving* reativo a pistas, controlada para o efeito de sequência e de possível efeito teto.

Pode-se ver no Apêndice A, página 81, uma figura resumindo o uso do PRP e seus momentos de aplicação ao longo do experimento. No Apêndice B, página 108, encontra-se uma argumentação mais detalhada e devidamente fundamentada para as decisões referentes ao desenvolvimento do PRP.

5.5 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram analisados por meio do programa estatístico PRISM versão 9.0.1 para MacOS (GraphPad Software, San Diego, California) adotando-se um nível de significância de 0,05. Houve uma perda no grupo controle devido a erro humano na apresentação do PRP antes da sessão de EMTr, e foram analisados os dados de doze voluntários no grupo CFP e onze no grupo controle (EMTr do córtex motor).

A normalidade dos dados foi definida pelo teste de Shapiro-Wilk e visualização de gráficos Q-Q.

5.5.1 Validade e confiabilidade do PRP

A validade e confiabilidade do PRP em produzir o estado de fissura foi investigada pela comparação da média das respostas relacionadas às imagens ativas com a média das respostas relacionadas às imagens neutras. Para essa finalidade, um teste t pareado foi executado usando-se toda a amostra e individualmente para cada grupo (Apêndice A, página 85 e Apêndice B, página 109).

5.5.2 Medidas de *craving* reativo a pistas

O desfecho primário foi a diferença do *craving* reativo a pistas pós-EMTr em relação ao basal, subtraindo-se os valores da medida pré-EMTr dos valores pós-intervenção para cada

tipo de estímulo (imagens neutras e relacionadas ao cigarro). Os valores foram usados para se realizar uma ANOVA 2x2, considerando-se os fatores “Grupo” (CFP *vs.* Controle) e “Tipo de estímulo” (neutro *vs.* relacionado ao cigarro). Testes *post hoc* de correção para múltiplas comparações (Benjamini-Krieger-Yekutielle) e *t* não-pareado foram usados quando aplicáveis (Apêndice A, página 86 e Apêndice B, página 110).

5.5.3 Medidas de frequência cardíaca durante o PRP

Devido à presença de artefato no registro da FC para os primeiros 30-90 segundos da coleta para a maioria dos participantes, apenas os dados relativos à segunda apresentação do bloco de imagens relacionadas ao cigarro e neutras foram utilizados para análise dos resultados de FC, portanto totalizando 10 épocas de registro para cada voluntário (5 relacionadas ao cigarro e 5 neutras). Cada época teve duração de 10 segundos, correspondendo ao período em que o voluntário foi exposto à imagem-estímulo (7 segundos) e a tela de fixação do olhar que a precedia (3 segundos). Em seguida, a média da FC durante os 3 segundos iniciais foi subtraída da média dos 7 segundos subsequentes, para refletir a mudança da FC basal (durante fixação do olhar) em comparação com a FC durante a exposição à imagem, em procedimento semelhante a Larowe *et al* (LAROWE *et al.*, 2007b). Dessa forma, formaram-se 5 valores de reatividade da FC para imagens relacionadas ao cigarro e 5 para imagens neutras, para cada participante. As médias desses valores foram usadas para se realizar uma ANOVA 2x2, considerando-se os fatores “Grupo” (FPC *vs.* Controle) e “Tipo de estímulo” (neutro *vs.* relacionado ao cigarro). Testes *post hoc* de correção para múltiplas comparações (Benjamini-Krieger-Yekutielle) e *t* para medidas independentes foram usados quando aplicáveis (ver Apêndice B, páginas 111 e 116-118).

5.5.4 Medidas de *follow up*

As médias das medidas de *follow up* para gravidade do tabagismo (TDNF) e do *craving* crônico (QSU-B) foram analisadas para comparação entre os grupos CFP e controle por meio de teste Mann-Whitney *U* e *t* para medidas independentes, respectivamente (Apêndice A, páginas 83 e 87).

5.5.5 Medidas de correlação

Correlações de Spearman ou Pearson, a depender do tipo de variável e da normalidade dos dados, foram executadas para verificar associação entre variáveis independentes (BIS-11 e sub-escalas, MoCA e sub-escalas, TDNF, QSU-B, anos como fumante, idade) e as medidas de desfecho (Apêndice A, páginas 83 e 87).

6 RESULTADOS

O relatório completo dos resultados, incluindo os detalhes estatísticos, pode ser encontrado na forma de artigo, apresentado no Apêndice A (texto principal, páginas 84-87) e Apêndice B (material suplementar, páginas 109-118). O texto é referente ao artigo original atualmente submetido para publicação no periódico *Progress in Neuro-pharmacology and Biological Psychiatry* (Qualis A1 categoria Medicina II, fator de impacto 4.361) identificado como manuscrito PNP-S-21-00184.

Os seguintes destaques resumem os principais achados:

- i) O paradigma de reatividade a pistas demonstrou validade e confiabilidade. Repostas para blocos neutros foram significativamente menores em relação aos blocos relacionados ao cigarro considerando toda a amostra e os dois grupos individualmente (CFP e controle);
- ii) A EMTr do CFP reduziu o *craving* reativo a pistas neutras na comparação entre grupos intervenção e controle;
- iii) A intervenção resultou em redução intragrupo significativa para ambos os tipos de pistas (comparação pré-/pós-intervenção) apenas para o grupo intervenção. Não houve mudanças significativas no grupo controle;
- iv) Houve uma correlação negativa robusta entre a mudança no *craving* reativo a pistas neutras e a pontuação no item de recuperação de memória verbal da testagem cognitiva (MoCA).

7 DISCUSSÃO

A discussão dos resultados obtidos pode ser encontrada por extenso na forma de artigo (Apêndice A, páginas 87-91).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O projeto de desenvolver e aplicar um protocolo de EMTr direcionado para o CFP e otimizado para a redução do *craving* ao cigarro mostrou-se viável. Ele também contou com o desenvolvimento de um PRP digitalizado, o qual se mostrou válido e confiável para indução do *craving* reativo a pistas. As reduções nas medidas de *craving* reativo a pistas pós-EMTr do CFP demonstraram o efeito dessa intervenção sobre o desfecho estudado, confirmando a hipótese da pesquisa.

As principais dificuldades encontradas foram relacionadas aos aspectos operacionais e de tratamento de dados das medidas de FC, aos critérios de elegibilidade restritivos que levaram a um *n* pequeno e a um processo de recrutamento e triagem laborioso, além da ocorrência de erro humano levando à perda de dados coletados para um participante.

Visando um efeito clínico mais relevante, seria necessário expandir o protocolo testado para várias sessões e incluir uma população que se aproxime mais de uma situação naturalística. Esse objetivo pode ser explorado por um ensaio clínico de maior porte, comparando a EMTr do CFP com placebo e tendo como desfecho principal medidas clínicas de consumo. Também seria interessante investigar mais diretamente o envolvimento de processos de memória na indução do *craving* reativo a pistas e o quanto isso pode influenciar no seu efeito como potencializador da EMTr, ou como viés na obtenção desse tipo de medida.

REFERÊNCIAS

- AMIAZ, R. *et al.* Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. **Addiction**. v. 104, n. 4, pp. 653–660, 2009.
- ARAUJO, R. B. *et al.* Craving e dependência química: conceito, avaliação e tratamento. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**., v. 57, n. 1, pp. 57–63, 2008.
- ARAUJO, R. B.; PEDROSO, R. S.; CASTRO, M. da G. T. de. Adaptação transcultural para o idioma português do Cocaine Craving Questionnaire - Brief. **Archives of Clinical Psychiatry**. v. 37, n. 5, pp. 195–198, 2010.
- ARAUJO, R. B. *et al.* Validação da versão brasileira do Questionnaire of Smoking Urges-Brief. **Archives of Clinical Psychiatry**. v. 34, n. 4, pp. 166–175, 2007.
- BAKER, T. E. *et al.* Reversing the Atypical Valuation of Drug and Nondrug Rewards in Smokers Using Multimodal Neuroimaging. **Biological Psychiatry**. v. 82, n. 11, pp. 819–827, 2017.
- BALBINOT, A. D.; ARAÚJO, R. B.; LUCENA-SANTOS, P. Variação na frequência cardíaca e intensidade do craving durante a exposição a estímulo em dependentes de crack. **Revista Brasileira de Psicologia Comportamental e Cognitiva**. v. 16, n. 3, pp. 23–33, 2014.
- BÁRTOLO, A.; MONTEIRO, S.; PEREIRA, A. Factor structure and construct validity of the Generalized Anxiety Disorder 7-item (GAD-7) among Portuguese college students. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 33, n. 9, s.p., 2017.
- BENJAMINI, Y.; KRIEGER, A.; YEKUTIELI, D. Adaptive linear step-up procedures that control the false discovery rate. **Biometrika**. v. 93, n. 3, pp. 491–507, 2006.
- BENOWITZ, N. L. Nicotine Addiction. **New England Journal of Medicine**. v. 362, n. 24, pp. 2295–2303, 2010.
- BERLIM, M. T. *et al.* Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. **Psychological Medicine**. v. 44, n. 2, pp. 225–39, 2014.
- BETTS, J. M. *et al.* A Meta-Analysis of Cue Reactivity in Tobacco Cigarette Smokers. **Nicotine & Tobacco Research**. v. 23, n. 2, pp. 249–258, 2021.
- BICKEL, W. *et al.* Continuous theta burst TMS as a tool to change decision-making in smokers. **Brain Stimulation**. v. 10, n. 2, pp. 487, 2017.
- BRUNONI, A. R.; FREGNI, F. Clinical trial design in non-invasive brain stimulation psychiatric research. **International Journal of Methods in Psychiatric Research**. v. 20, n.

2, pp. 19–30, 2011.

CALDERÓN-MOCTEZUMA, A. R. *et al.* Improvement in borderline personality disorder symptomatology after repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsomedial prefrontal cortex: preliminary results. **Brazilian Journal of Psychiatry**. v. 43, n. 1, pp. 65-69, 2020.

CARMI, L. *et al.* Efficacy and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: a Prospective Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. **American Journal of Psychiatry**. v. 176, n. 11, pp. 931-938, 2019.

CARTER, B. L.; TIFFANY, S. T. Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. **Addiction**. v. 94, n. 3, pp. 327–40, 1999.

CHEN, A. C. *et al.* Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 110, n. 49, pp. 19944–19949, 2013.

CHEN, T. *et al.* The exploration of optimized protocol for repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of methamphetamine use disorder: a randomized sham-controlled study. **EbioMedicine**. v. 60, n. 103027, pp. 1-9, 2020.

CHO, S. S. *et al.* Investing in the future: Stimulation of the medial prefrontal cortex reduces discounting of delayed rewards. **Neuropsychopharmacology**. v. 40, n. 3, pp. 546–553, 2015.

COENEN, V. A. *et al.* The anatomy of the human medial forebrain bundle: Ventral tegmental area connections to reward-associated subcortical and frontal lobe regions. **NeuroImage: Clinical**. v. 18, n. 1, pp. 770–783, 2018.

COLEMAN, J.; DELA CRUZ, A.; WAKHLU, S. Neurostimulation for treatment of addiction: State of the evidence. **American Journal on Addictions**. v. 28, n. 3, pp. 184-184, 2019.

CONTI, C. L.; NAKAMURA-PALACIOS, E. M. Bilateral Transcranial Direct Current Stimulation Over Dorsolateral Prefrontal Cortex Changes the Drug-cued Reactivity in the Anterior Cingulate Cortex of Crack-cocaine Addicts. **Brain Stimulation**. v. 7, n. 1, pp. 130–132, 2014.

COSTA, A. *et al.* Keeping Memory for Intentions: A cTBS Investigation of the Frontopolar Cortex. **Cerebral Cortex**. v. 21, n. 12, pp. 2696–2703, 2011.

COSTA, A. *et al.* The Right Frontopolar Cortex Is Involved in Visual-Spatial Prospective Memory. **PLOS ONE**. v. 8, n. 2, s.p., 2013.

CRAMER, A. O. J. *et al.* Hidden multiplicity in exploratory multiway ANOVA: Prevalence and remedies. **Psychonomic Bulletin & Review**. v. 23, n. 2, pp. 640–647, 2016.

DEBARNOT, U. *et al.* Intermittent theta burst stimulation over left BA10 enhances virtual reality-based prospective memory in healthy aged subjects. **Neurobiology of Aging**. v. 36, n.

8, pp. 2360–2369, 2015.

DE LA VEGA, A. *et al.* Large-Scale Meta-Analysis of Human Medial Frontal Cortex Reveals Tripartite Functional Organization. **The Journal of Neuroscience**. v. 36, n. 24, pp. 6553–6562, 2016.

DENG, Z. D.; LISANBY, S. H.; PETERCHEV, A. V. Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. **Brain Stimulation**. v. 6, n. 1, pp. 1–13, 2013.

DE PISAPIA, N. *et al.* The role of medial prefrontal cortex in processing emotional self-referential information: a combined TMS/fMRI study. **Brain Imaging and Behavior**. v. 13, n. 3, pp. 603–614, 2019.

D’SOUZA, M. S.; MARKOU, A. Neuronal Mechanisms Underlying Development of Nicotine Dependence: implications for Novel Smoking-Cessation Treatments. **Addiction Science & Clinical Practice**. v. 6, n. 1, pp. 4–16, 2011.

DIELER, A. C. *et al.* Can Intermittent Theta Burst Stimulation as Add-On to Psychotherapy Improve Nicotine Abstinence? Results from a Pilot Study. **European Addiction Research**. v. 20, n. 5, pp. 248–253, 2014.

DI LAZZARO, V. *et al.* Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. **Journal of Neurophysiology**. v. 105, n. 5, pp. 2150–2156, 2011.

DINUR-KLEIN, L. *et al.* Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial. **Biological Psychiatry**. v. 76, n. 9, pp. 742–749, 2014a.

DOBEK, C. E. *et al.* Risk of seizures in transcranial magnetic stimulation: a clinical review to inform consent process focused on bupropion. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. v. 11, s. n., pp. 2975–2987, 2015.

DOWNAR, J.; BLUMBERGER, D. M.; DASKALAKIS, Z. J. The Neural Crossroads of Psychiatric Illness: an Emerging Target for Brain Stimulation. **Trends in Cognitive Sciences**. v. 20, n. 2, pp. 107–120, 2016.

DREVETS, W. C.; PRICE, J. L.; FUREY, M. L. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. **Brain Struct Funct**. v. 213, n. 1–2, pp. 93–118, 2008.

DUECKER, F.; SACK, A. T. Rethinking the role of sham TMS. **Frontiers in Psychology**. v. 6, n. 2, pp. 1–5, 2015.

DUNLOP, K.; HANLON, C. A.; DOWNAR, J. Noninvasive brain stimulation treatments for addiction and major depression. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 1394, n. 1, 31–54, 2017.

EICHHAMMER, P.; KHARRAZ, A.; BINDER, H.; PITTROW, D.; WODARZ, N.; HAJAK, G. J. M. *et al.* High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. **The Journal of Clinical Psychiatry**. v. 64, n. 8, pp. 951-953, 2003.

EKHTIARI, H. *et al.* Transcranial electrical and magnetic stimulation (tES and TMS) for addiction medicine: a consensus paper on the present state of the science and the road ahead. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**. v. 104, s. n., pp. 118-140, 2019.

ENGELMANN, J. M. *et al.* Neural substrates of smoking cue reactivity: a meta-analysis of fMRI studies. **NeuroImage**. v. 60, n. 1, pp. 252-262, 2012.

FERGUSON, S. G.; SHIFFMAN, S. The relevance and treatment of cue-induced cravings in tobacco dependence. **Journal of Substance Abuse Treatment**. v. 36, n. 3, pp. 235-243, 2009.

FLORES-LEAL, M. *et al.* Primed low frequency transcranial magnetic stimulation effects on smoking cue-induced craving. **Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica**. v. 37, n. 1, pp. 17-26, 2016.

GOLDSTEIN, R. Z.; VOLKOW, N. D. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. **Nature Reviews Neuroscience**. v. 12, n. 11, pp. 652-669, 2011.

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

GROPPA, S. *et al.* A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. **Clinical Neurophysiology**. v. 123, n. 5, pp. 858-882, 2012.

HALTY, L. S. *et al.* Análise da utilização do Questionário de Tolerância de Fagerström (QTF) como instrumento de medida da dependência nicotínica. **Jornal de Pneumologia**. v. 28, n. 4, pp. 180-186, 2002a.

HANLON, C. A.; DOWDLE, L. T.; HENDERSON, J. S. Modulating neural circuits with transcranial magnetic stimulation: implications for addiction treatment development. **Pharmacological Reviews**. v. 70, n. 3, pp. 661-683, 2018.

HANLON, C. A. *et al.* A case for the frontal pole as an empirically derived neuromodulation treatment target. **Biological Psychiatry**. v. 85, n. 3, pp. 13-14, 2019.

HANLON, C. A. *et al.* Brain stimulation as an emerging treatment for addiction. In: VERDEJO-GARCÍA, A. (Org.). **Cognition and Addiction**. s. l.: Elsevier, 2020. pp. 295-302.

HANLON, C. A. *et al.* Cortical substrates of cue-reactivity in multiple substance dependent populations: transdiagnostic relevance of the medial prefrontal cortex. **Translational Psychiatry**. v. 8, n. 186, pp. 2-8, 2018.

HANLON, C. A. *et al.* Developing repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a treatment tool for cocaine use disorder: a series of six translational studies. **Current Behavioral Neuroscience Reports**. v. 4, n. 4, pp. 341–352, 2017b.

HANLON, C. A. *et al.* Left frontal pole theta burst stimulation decreases orbitofrontal and insula activity in cocaine users and alcohol users. **Drug and Alcohol Dependence**. v. 178, s. n., pp. 310–317, 2017a.

HANLON, C. A. *et al.* Mobilization of Medial and Lateral Frontal-Striatal Circuits in cocaine users and controls: an interleaved TMS/BOLD functional connectivity study. **Neuropsychopharmacology**. v. 41, n. 13, pp. 1–10, 2016.

HANLON, C. A. *et al.* Probing the Frontostriatal Loops involved in executive and Limbic Processing via interleaved TMS and Functional MRI at two Prefrontal locations: a pilot study. **PLOS ONE**. v. 8, n. 7, s. p., 2013.

HANLON, C. A. *et al.* What goes up, can come down: Novel brain stimulation paradigms may attenuate craving and craving-related neural circuitry in substance dependent individuals. **Brain Research**. v. 1628, n. 1, pp. 199–209, 2015a.

HAUER, L. *et al.* Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on nicotine consumption and craving: a systematic review. **Psychiatry Research**. v. 281, s. n., pp. 1–19, 2019.

HAYASHI, T. *et al.* Dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex interactions during self-control of cigarette craving. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 110, n. 11, pp. 4422–4427, 2013.

HE, W.; FAN, C.; LI, L. Transcranial magnetic stimulation reveals executive control dissociation in the rostral prefrontal cortex. **Frontiers in Human Neuroscience**. v. 11, s. n., pp. 1–8, 2017.

HEILBRONNER, S. R.; SAFADI, Z.; HABER, S. N. Neurocircuits commonly involved in psychiatric disorders and their stimulation and lesion therapies. In: HAMANI, C. *et al.* **Neuromodulation in Psychiatry**. Chichester: John Wiley & Sons, 2016. pp. 27–48.

HENRIQUE, I. F. S. *et al.* Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 50, n. 2, pp. 199–206, 2004.

HERMAND, E. *et al.* Validation of a photoplethysmographic heart rate monitor: Polar OH1. **International Journal of Sports Medicine**. v. 40, n. 7, pp. 462–467, 2019.

HERRMANN, M. J. *et al.* Medial prefrontal cortex stimulation accelerates therapy response of exposure therapy in acrophobia. **Brain Stimulation**. v. 10, n. 2, pp. 291–297, 2016.

HETTIARACHCHI, I. *et al.* Towards more accessible physiological data for assessment of cognitive load: a validation study. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON SYSTEMS,

MAN, AND CYBERNETICS (SMC), 2018, Miyazaki. **Anais [...]**. Miyazaki: IEEE, 2018. pp. 3045–3050.

HOLMBECK, G. N. Post-hoc probing of significant moderational and mediational effects in studies of pediatric populations. **Journal of Pediatric Psychology**. v. 27, n. 1, pp. 87–96, 2002.

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

IBRAHIM, C. *et al.* The Insula: a brain stimulation target for the treatment of addiction. **Frontiers in Pharmacology**. v. 10, s. n., pp. 1-18, 2019.

ISSERLES, M. *et al.* Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder: a pilot study. **Brain Stimulation**. v. 6, n. 3, pp. 377–383, 2013.

MENESES-GAYA, I. C. de; ZUARDI, A. W.; LOUREIRO, S. R.; CRIPPA, J. A. de S. As propriedades psicométricas do Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 35, n. 1, pp. 73-82, 2009.

KARMANN, A. J. *et al.* The role of prefrontal inhibition in regulating facial expressions of pain: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. **The Journal of Pain**. v. 17, n. 3, pp. 383–391, 2016.

KEARNEY-RAMOS, T. E. *et al.* State-dependent effects of ventromedial prefrontal cortex continuous thetaburst stimulation on cocaine cue reactivity in chronic cocaine users. **Frontiers in Psychiatry**. v. 10, s. n., pp. 1-10, 2019.

KEARNEY-RAMOS, T. E. *et al.* Transdiagnostic effects of ventromedial prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation on cue reactivity. **Biological psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 3, n. 7, pp. 599–609, 2018.

KHAZAAL, Y.; ZULLINO, D.; BILLIEUX, J. The geneva smoking pictures: development and preliminary validation. **European Addiction Research**. v. 18, n. 3, pp. 103–109, 2012.

KOOB, G. F. The dark side of addiction. **The Journal of Nervous and Mental Disease**. v. 205, n. 4, pp. 270–272, 2017.

KOZAK, K. *et al.* Effects of short-term, high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to bilateral dorsolateral prefrontal cortex on smoking behavior and cognition in patients with schizophrenia and non-psychiatric controls. **Schizophrenia Research**. v. 197, s. n., pp. 441–443, 2018.

KREUZER, P. M. *et al.* A comprehensive review of Dorsomedial Prefrontal Cortex rTMS utilizing a double cone coil. **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**. v. 22, n. 8, pp. 851–866, 2019.

KUMAR, S. *et al.* The effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation at orbitofrontal cortex in the treatment of patients with medication-refractory obsessive-compulsive disorder. **The Journal of ECT**. v. 34, n. 2, pp. 16–19, 2018.

LAROWE, S. D. *et al.* Is cocaine desire reduced by N-Acetylcysteine? **American Journal of Psychiatry**. v. 164, n. 7, pp. 1115–1117, 2007a.

LAROWE, S. D. *et al.* Reactivity to nicotine cues over repeated cue reactivity sessions. **Addictive Behaviors**. v. 32, n. 12, pp. 2888–2899, 2007b.

LEFAUCHEUR, J. P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clin Neurophysiol**. v. 125, n. 11, pp. 2150–2206, 2014.

LIN, X. *et al.* Neural substrates of smoking and reward cue reactivity in smokers: a meta-analysis of fMRI studies. **Translational Psychiatry**. v. 10, n. 97, pp. 2-9, 2020.

LI, X. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex reduces nicotine cue craving. **Biological Psychiatry**. v. 73, n. 8, pp. 714–720, 2013.

LI, X. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex reduces resting-state insula activity and modulates functional connectivity of the orbitofrontal cortex in cigarette smokers. **Drug and Alcohol Dependence**. v. 174, n. 1, pp. 98–105, 2017.

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

LOO, C. K. *et al.* High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients. **Psychological Medicine**. v. 33, n. 6, pp. 997–1006, 2003.

MAHONEY, J. J. *et al.* Transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation, and other forms of neuromodulation for substance use disorders: Review of modalities and implications for treatment. **Journal of the Neurological Sciences**. v. 418, s. n., p. 117-149, 2020.

MAITI, R.; MISHRA, B. R.; HOTA, D. Effect of high-frequency transcranial magnetic stimulation on craving in substance use disorder: a meta-analysis. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**. v. 29, n. 2, pp. 160–171, 2017.

MALLOY-DINIZ, L. F. *et al.* Normative data of the Barratt Impulsiveness Scale 11 (BIS-11) for brazilian adults. **Brazilian Journal of Psychiatry**. v. 37, n. 3, pp. 245–248, 2015.

MALLOY-DINIZ, L. F. *et al.* Tradução e adaptação cultural da Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. v. 59, n. 2, pp. 99–105, 2010.

MANOLIU, A. *et al.* SmoCuDa: a validated smoking cue database to reliably induce craving in tobacco use disorder. **European Addiction Research**. v. 27, s. n., pp. 1–8, 2020.

- MARQUES, R. C. *et al.* Transcranial magnetic stimulation of the medial prefrontal cortex for psychiatric disorders: a systematic review. **Brazilian Journal of Psychiatry**. v. 41, n. 5, pp. 447–457, 2019.
- MCCLERNON, F. J. *et al.* Hippocampal and insular response to smoking-related environments: neuroimaging evidence for drug-context effects in nicotine dependence. **Neuropsychopharmacology**. v. 41, n. 3, pp. 877–885, 2016.
- MEMÓRIA, C. M. *et al.* Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. **International Journal of Geriatric Psychiatry**. v. 28, n. 1, pp. 34–40, 2013.
- MENDOZA, J. E.; CAPLAN, B. Edinburgh Handedness Inventory. *In*: KREUTZER, J. S.; DELUCA, J.; CAPLAN, B. (Orgs.). **Encyclopedia of Clinical Neuropsychology**. Cham: Springer International Publishing, 2018. pp. 1269–1271.
- MENON, V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. **Trends in Cognitive Sciences**. v. 15, n. 10, pp. 483–506, 2011.
- _____. Saliency Network. *In*: TOGA, A. W. (Org.). **Brain Mapping**. s. l.: Elsevier, 2015. pp. 597–611.
- MIRON, J. P. *et al.* The role of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a call to increase the evidence base. **Brain Stimulation**. v. 13, n. 5, pp. 1296–1297, 2020.
- MOELLER, S. J.; KONOVA, A. B.; GOLDSTEIN, R. Z. Multiple ambiguities in the measurement of drug craving. **Addiction**. v. 110, n. 2, pp. 205–206, 2015.
- NAQVI, N. H.; BECHARA, A. The hidden island of addiction: the insula. **Trends in Neurosciences**. v. 32, n. 1, pp. 56–67, 2009.
- NAUCZYCIEL, C. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex for obsessive-compulsive disorder: a double-blind, crossover study. **Translational Psychiatry**. v. 4, n. 9, pp. 436–436, 2014.
- NODA, Y. *et al.* Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in depression: a systematic review. **Psychological Medicine**. v. 45, n. 16, pp. 3411–3432, 2015.
- NOËL, X.; BREVERS, D.; BECHARA, A. A triadic neurocognitive approach to addiction for clinical interventions. **Frontiers in Psychiatry**. v. 4, n. 12, pp. 1–14, 2013.
- PESSOA, F. **Livro do Desassossego**. São Paulo: Ática, 1982.
- PETERS, S. K.; DUNLOP, K.; DOWNAR, J. Cortico-Striatal-Thalamic loop circuits of the salience network: a central pathway in psychiatric disease and treatment. **Frontiers in Systems Neuroscience**. v. 10, n. 12, pp. 1–23, 2016.

- POTVIN, S. *et al.* Cigarette cravings, impulsivity, and the brain. **Frontiers in Psychiatry**. v. 6, s. n., pp. 2-11. 2015.
- PRIPFL, J. *et al.* Transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex decreases cue-induced nicotine craving and EEG delta power. **Brain Stimulation**. v. 7, n. 2, pp. 226–233, 2014.
- REGNER, M. F. *et al.* The insula in nicotine use disorder: functional neuroimaging and implications for neuromodulation. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**. v. 103, n. 5, p. 414–424, 2019.
- REYNOLDS, E. K.; MONTI, P. M. The cue reactivity paradigm in addiction research. *In*: MACKILLOP, J.; WIT, H. de. (Orgs.). **The Wiley-Blackwell Handbook of Addiction Psychopharmacology**. Oxford: Wiley-Blackwell, 2013. pp. 381–410.
- RICHARDS, J. E. The statistical analysis of heart rate: a review emphasizing infancy data. **Psychophysiology**. v. 17, n. 2, pp. 153–166, 1980.
- ROSE, A. K. *et al.* Cue Reactivity. *In*: MILLER, P. M. (Org.). **Principles of Addiction**. s. l.: Elsevier, 2013. pp. 413–423.
- ROSE, J. E. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation of the superior frontal gyrus modulates craving for cigarettes. **Biological Psychiatry**. v. 70, n. 8, pp. 794–799, 2011.
- ROSENBERG, H. Clinical and laboratory assessment of the subjective experience of drug craving. **Clinical Psychology Review**. v. 29, n. 6, pp. 519–534, 2009.
- ROSENBERG, H. Defining and assessing drug craving. *In*: MILLER, P. M. (Org.). **Principles of Addiction**. s. l.: Elsevier, 2013. pp. 381–393.
- ROSSI, S. *et al.* Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. **Clinical Neurophysiology**. v. 132, n. 1, pp. 269–306, 2021.
- ROSSI, S. *et al.* **Screening questionnaire before TMS: an update**. **Clinical Neurophysiology**. v. 122, n. 8, pp. 1686-1686, 2011.
- ROTH, Y. *et al.* Deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder is efficacious even in patients who failed multiple medications and CBT. **Psychiatry Research**. v. 290, s. n., pp. 113-179, 2020.
- ROTH, Y.; PELL, G. S.; ZANGEN, A. Transcranial magnetic stimulation. *In*: HAMANI, C. *et al.*; **Neuromodulation in Psychiatry**. Chichester: John Wiley & Sons, 2016. pp. 125–153.
- SALAMONE, J. D. *et al.* Mesolimbic dopamine and the regulation of motivated behavior. *In*: SIMPSON, E. H.; BALSAM, P. D. **Behavioral Neuroscience of Motivation**. Berlin: Springer, 2016. pp. 231–257.

SANDRINI, M.; COHEN, L. G.; CENSOR, N. Modulating reconsolidation: a link to causal systems-level dynamics of human memories. **Trends in Cognitive Sciences**. v. 19, n. 8, pp. 475–482, 2015.

SANTOS, I. S. *et al.* Sensibilidade e especificidade do Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) entre adultos da população geral. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 29, n. 8, pp. 1533–1543, 2013.

SARMENTO, A. L. R. **Apresentação e aplicabilidade da versão brasileira da MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para rastreio de comprometimento cognitivo leve**. 2009. 82 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – EPM, UNIFESP, São Paulo, 2009.

SAYETTE, M. A. *et al.* The measurement of drug craving. **Addiction**. v. 95, n. 8, pp. 189–210, 2000.

SAYETTE, M. A. The role of craving in substance use disorders: theoretical and methodological issues. **Annual Review of Clinical Psychology**. v. 12, n. 1, pp. 407–433, 2016.

SAYETTE, M. A.; GRIFFIN, K. M.; SAYERS, W. M. Counterbalancing in smoking cue research: a critical analysis. **Nicotine & Tobacco Research**. v. 12, n. 11, pp. 1068–1079, 2010.

SAYETTE, M. A.; TIFFANY, S. T. Peak provoked craving: an alternative to smoking cue-reactivity. **Addiction**. v. 108, n. 6, pp. 1019–1025, 2013.

SHAHBABAIE, A. *et al.* State dependent effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on methamphetamine craving. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**. v. 17, n. 10, pp. 1591–1598, 2014.

SHEFFER, C. E. *et al.* Preventing relapse to smoking with transcranial magnetic stimulation: feasibility and potential efficacy. **Drug and Alcohol Dependence**. v. 182, n. 9, pp. 8–18, 2018.

SHEPHARD, E. *et al.* Toward a neurocircuit-based taxonomy to guide treatment of obsessive–compulsive disorder. **Molecular Psychiatry**, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-020-01007-8>. Acesado em: 08/03/2021

SHIFFMAN, S. *et al.* Smoker reactivity to cues: effects on craving and on smoking behavior. **Journal of Abnormal Psychology**. v. 122, n. 1, pp. 264–280, 2013.

SCHUBERT, M.; CLARK, A.; DE LA ROSA, A. The Polar® OH1 Optical Heart rate sensor is valid during moderate-vigorous exercise. **Sports Medicine International Open**. v. 2, n. 3, pp. 67–70, 2018.

SCHWABE, L.; NADER, K.; PRUESSNER, J. C. Reconsolidation of human memory: brain mechanisms and clinical relevance. **Biological Psychiatry**. v. 76, n. 4, pp. 274–80, 2014.

SPEER, A. M. *et al.* Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain

activity in depressed patients. **Biological Psychiatry**. v. 48, n. 12, pp. 1133–1141, 2000.

STAGG, C. J.; O'SHEA, J.; JOHANSEN-BERG, H. Imaging the effects of rTMS-induced cortical plasticity. **Restorative Neurology and Neuroscience**. v. 28, n. 4, pp. 425–436, 2010.

STEINBECK, J. **East of Eden**. Londres, Penguin Books, 1992

STULTZ, D. J. *et al.* Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) safety with respect to seizures: a literature review. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. v. 16, s. n., pp. 2989–3000, 2020.

TEIXEIRA, L. A.; PAROLI, R. Assimetrias laterais em ações motoras: preferência versus desempenho. **Motriz**. v. 6, n. 1, pp. 1–8, 2000.

TROJAK, B. *et al.* Transcranial magnetic stimulation combined with nicotine replacement therapy for smoking cessation: a randomized controlled trial. **Brain Stimulation**. v. 8, n. 6, pp. 1168–1174, 2015.

VOLKOW, N. D.; MICHAELIDES, M.; BALER, R. The neuroscience of drug reward and addiction. **Physiological Reviews**. v. 99, n. 4, pp. 2115–2140, 2019.

VOLKOW, N. D.; MORALES, M. The brain on drugs: from reward to addiction. **Cell**. v. 162, n. 4, pp. 712–725, 2015.

WAGNER, D. D. *et al.* Spontaneous action representation in smokers when watching movie characters smoke. **Journal of Neuroscience**. v. 31, n. 3, pp. 894–898, 2011.

WING, V. C. *et al.* High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia. **Schizophrenia Research**. v. 139, n. 1–3, pp. 264–266, 2012.

YALACHKOV, Y.; NAUMER, M. J. Involvement of action-related brain regions in nicotine addiction. **Journal of Neurophysiology**. v. 106, n. 1, pp. 1–3, 2011.

ZACK, M. *et al.* Effects of high frequency repeated transcranial magnetic stimulation and continuous theta burst stimulation on gambling reinforcement, delay discounting, and stroop interference in men with pathological gambling. **Brain Stimulation**. v. 9, n. 6, pp. 867–875, 2016.

ZAJKOWSKI, W. K.; KOSSUT, M.; WILSON, R. C. A causal role for right frontopolar cortex in directed, but not random, exploration. **eLife**. v. 6, pp. 1-18, 2017.

ZANGEN, A.; GEORGE, M. 3-Weeks of Prefrontal and Insular Deep TMS combined with cue-induced craving significantly increases smoking abstinence: results from an international, multi-site, randomized, sham controlled trial. **Biological Psychiatry**. v. 87, n. 9, pp. S129-S129, 2020.

APÊNDICE A – *OPTIMIZED 1 HZ FRONTOPOLAR TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION FOR CIGARETTE CUE-REACTIVE CRAVING: a randomized target engagement trial*

Full title

Optimized 1 Hz frontopolar transcranial magnetic stimulation for cigarette cue-reactive craving: a randomized target engagement trial

Running title

Optimized rTMS for cigarette cue-reactive craving

Authors

Rodrigo C. Marques^{1,2}, Deborah Marques^{1,3,4}, Larissa Vieira¹, Amaury Cantilino²

Affiliations

¹Singular - Psychiatry and Neuromodulation Clinic, Recife, Brazil

²Neuropsychiatry and Behavioral Sciences Postgraduate Program, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil

³Physical Therapy Department, Applied Neuroscience Laboratory (LANA), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil

⁴Physical Therapy Department, Assistant Professor, Universidade de Pernambuco (UPE), Petrolina, Brazil

Corresponding author

Rodrigo Coelho Marques. Av. Engenheiro Domingos Ferreira, 636 / sl 204, 51011-050, Pina, Recife, Pernambuco, Brazil. Phone: +5581999987851. E-mail: rodrigo@singularpsiquiatria.com

Abstract

Background: Although frontopolar cortex (FPC) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been recently investigated for the treatment of several substance use disorders, there is no current evidence that it can effectively modulate the FPC and influence craving or clinical outcomes in smokers. An optimized 1 Hz rTMS protocol is proposed to explore target engagement of the FPC for tobacco use disorder.

Methods: A double-blind, randomized, parallel controlled trial compared one session of 1 Hz rTMS over left FPC ($n = 12$) and primary motor cortex ($n = 12$) in a high-craving, severe nicotine dependence population (9 females, 15 males). A cigarette cue-reactivity paradigm was used for primary outcome measure, but also planned for improved craving eliciting for augmentation purposes. Additional measures for impulsivity and cognitive performance were obtained for correlational analyses.

Results: Craving reactive to affectively neutral pictures was significantly reduced in the FPC vs. control group analysis. Compared to baseline, FPC rTMS significantly reduced cue-reactive craving to both smoking-related and neutral cue types, while no change occurred in controls. There was one robust correlation between verbal recall task score and change in neutral cue-reactivity.

Conclusions: Left FPC 1 Hz rTMS significantly reduced cigarette cue-reactive craving. Screening for normal recall task performance may improve response to intervention and paradigm reliability, especially if including neutral picture cues.

Key words

Transcranial magnetic stimulation, frontopolar cortex, craving, cue-reactivity, tobacco use disorder, cigarette, addiction

1. Introduction

The development of optimized repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) protocols for the treatment of drug addiction is a topic of growing importance in neuromodulation research(COLEMAN; DELA CRUZ; WAKHLU, 2019; EKHTIARI *et al.*, 2019; HANLON; DOWDLE; HENDERSON, 2018). Nicotine dependence, which globally persists as a major public health concern with limited treatment options(BENOWITZ, 2010; D'SOUZA; MARKOU, 2011), has been an early interest in this field(EICHHAMMER P KHARRAZ A, BINDER H, PITTROW D, WODARZ N, HAJAK G *et al.*, 2003), with several rTMS protocols for reduction of cigarette craving and consumption shown to be effective in controlled trials (AMIAZ *et al.*, 2009; DIELER *et al.*, 2014; DINUR-KLEIN *et al.*, 2014b; EICHHAMMER P KHARRAZ A, BINDER H, PITTROW D, WODARZ N, HAJAK G *et al.*, 2003; KOZAK *et al.*, 2018; PRIPFL *et al.*, 2014; SHEFFER *et al.*, 2018; TROJAK *et al.*, 2015; WING *et al.*, 2012).

These trials, and rTMS research overall, have largely focused on stimulating lateral prefrontal regions, such as the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)(DOWNAR; BLUMBERGER; DASKALAKIS, 2016; HAUER *et al.*, 2019). More recently, the insula has also become a relevant target for smoking cessation(DINUR-KLEIN *et al.*, 2014a; IBRAHIM *et al.*, 2019). But, as neurocircuit-oriented clinical research evolves, other regions emerge as potential therapeutic alternatives(DOWNAR; BLUMBERGER; DASKALAKIS, 2016; HANLON; DOWDLE; HENDERSON, 2018; PETERS; DUNLOP; DOWNAR, 2016). Stimulation of medial prefrontal structures has recently been investigated as treatment for several neuropsychiatric conditions(KREUZER *et al.*, 2019; MARQUES *et al.*, 2019), and a series of publications have argued frontopolar cortex (FPC) rTMS as a promising resource in the treatment of substance use disorders(HANLON *et al.*, 2015a, 2017b, 2018, 2019; KEARNEY-RAMOS *et al.*, 2018). Limbic medial prefrontal, including the CPF, and other salience network-related structures become hyperactive in the course of addiction, while dorsolateral prefrontal, executive network regions decrease in activity(GOLDSTEIN; VOLKOW, 2011; HANLON *et al.*, 2015b). In this light, inhibitory FPC rTMS can potentially reverse medial prefrontal cortex hyperactivity and also act on key connected regions such as striatum, amygdala and insula(BICKEL *et al.*, 2017; HANLON *et al.*, 2015a; KEARNEY-RAMOS *et al.*, 2018, 2019).

Evidences from rTMS literature have in fact shown that FPC stimulation can modify outcomes in behavioral and drug addictions (CHEN *et al.*, 2020; HANLON *et al.*, 2015a, 2017a; KEARNEY-RAMOS *et al.*, 2019; ZACK *et al.*, 2016), including tobacco use disorder (BICKEL *et al.*, 2017; ROSE *et al.*, 2011). FPC rTMS has also been investigated for obsessive-compulsive disorder (KUMAR *et al.*, 2018; NAUCZYCIEL *et al.*, 2014), borderline personality disorder (CALDERÓN-MOCTEZUMA *et al.*, 2020) and acrophobia (HERRMANN *et al.*, 2016). Studies on healthy subjects have reported effects on delay discounting (CHO *et al.*, 2015), prospective memory (COSTA *et al.*, 2011, 2013; DEBARNOT *et al.*, 2015), cognitive control (HE; FAN; LI, 2017; ZAJKOWSKI; KOSSUT; WILSON, 2017), and emotional (DE PISAPIA *et al.*, 2019) and pain (KARMANN *et al.*, 2016) processing. Most of these studies used inhibitory protocols (1 Hz or continuous theta burst – cTBS), but two craving trials (ROSE *et al.*, 2011; ZACK *et al.*, 2016) used excitatory stimulation (10 Hz), one showing no difference from control (ZACK *et al.*, 2016) and the other a decrease in neutral, but increase in smoking cue-reactive craving (ROSE *et al.*, 2011).

Recently, recommendations have been made to improve research quality and increase rTMS efficacy in this field (EKHTIARI *et al.*, 2019; HANLON *et al.*, 2017b). For phase II exploratory studies in addiction neuromodulation research, the concept of “target engagement trials” was proposed (EKHTIARI *et al.*, 2019). Novel rTMS protocols face several concerns over correct parameter selection, target localization, accessibility, clinical feasibility, safety and tolerability (BERLIM *et al.*, 2014; BRUNONI; FREGNI, 2011; MIRON *et al.*, 2020; ROSSI *et al.*, 2021; STULTZ *et al.*, 2020). The development of rTMS interventions optimized for addiction with previously validated coil-placement landmarks that use conventional parameters with well-established safety (e.g. 1 Hz rTMS) would probably suffice to address several of these matters (HANLON *et al.*, 2017b; MIRON *et al.*, 2020).

The combination of cue-exposure before or during rTMS as an augmentation strategy has been shown to yield better results in smoking and other addictions, presumably by acting on memory reconsolidation mechanisms due to a state-dependent rTMS effect supported by the ongoing elicited craving (AMIAZ *et al.*, 2009; DINUR-KLEIN *et al.*, 2014a; HANLON *et al.*, 2017b; SCHWABE; NADER; PRUESSNER, 2014). The best setup for this augmentation is still not clear, and several models have been used, but picture presentation has consistently been effective in inducing cue-reactive craving in smokers and has been successfully in rTMS trials (BETTS *et al.*, 2021; FLORES-LEAL *et al.*, 2016; HAYASHI *et al.*, 2013; LI *et al.*, 2013,

2017; PRIPFL *et al.*, 2014). Since cue-induced craving can last for relatively long periods (15 - 40 minutes)(SAYETTE; GRIFFIN; SAYERS, 2010), cue-reactivity paradigms, usually developed as measuring instruments, should also be planned as part of the augmentation strategy. To this end, paradigm's validity and reliability have to be assured, but also the largest possible effect on overall craving for the experiment duration and specific timing for cue exposure within trial design should be sought.

In order to address the aforementioned issues and further investigate the potential therapeutic effect of FPC rTMS on cigarette craving and severe nicotine dependence, a 1 Hz left FPC rTMS target engagement trial is proposed and a cue-reactivity paradigm is presented.

2. Methods and materials

2.1 Participant recruitment and screening

During mid-January and February 2019, a call for non-treatment seeking individuals aged between 18 and 70 was promoted in local newspapers, state university website and social media and was ended when estimated sample size was reached (see section 2.2). Screening consisted of two batteries of on-line forms and questionnaires, followed by a telephone call to confirm eligibility and continuation in the study, and finally a short in person clinical interview with a psychiatrist (R.C.M) on the day of the rTMS session. Informed consent was obtained on-line as the first item of the screening procedure and again in person, when subjects presented for the interview. Twenty-six participants were enrolled (Figure 1) based on the following inclusion criteria: 1) Fagerström Nicotine Dependency Test (FNDT) score >6 (DE MENESES-GAYA *et al.*, 2009; HALTY *et al.*, 2002b); 2) Questionnaire of Smoking Urges – Brief (QSU-B) score >27 (ARAUJO *et al.*, 2007); 3) at least 12 years of education; 4) right-handedness confirmed by the Edinburgh Handedness Inventory(MENDOZA; CAPLAN, 2018). Exclusion criteria were: 1) moderate or severe substance use disorder for alcohol, cannabis, cocaine or stimulants as assessed by the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)(HENRIQUE *et al.*, 2004); 2) present use of bupropione, varenicline or nortriptyline; 3) reported neurological disorders of any etiology; 4) past of seizures, neurosurgical procedures, intra-cranial implants, or any other safety issue for rTMS as assessed by the 13-item questionnaire proposed by Rossi *et al.*(ROSSI *et al.*, 2011); 5) self-report scores >14 for the Patient Health Questionnaire – 9 (PHQ-9) or the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7)(BÁRTOLO; MONTEIRO; PEREIRA, 2017; SANTOS *et al.*, 2013); 6) Pregnancy or

reported risk of pregnancy. Additional scores for impulsivity (Barratt Impulsiveness Scale – BIS-11)(MALLOY-DINIZ *et al.*, 2010, 2015) and cognitive screening (Montreal Cognitive Assessment – MoCA)(SARMENTO, 2009) were obtained for correlational studies. Two enrolled subjects declined further participation after the second phase of screening, and therefore only 24 individuals were considered for randomization.

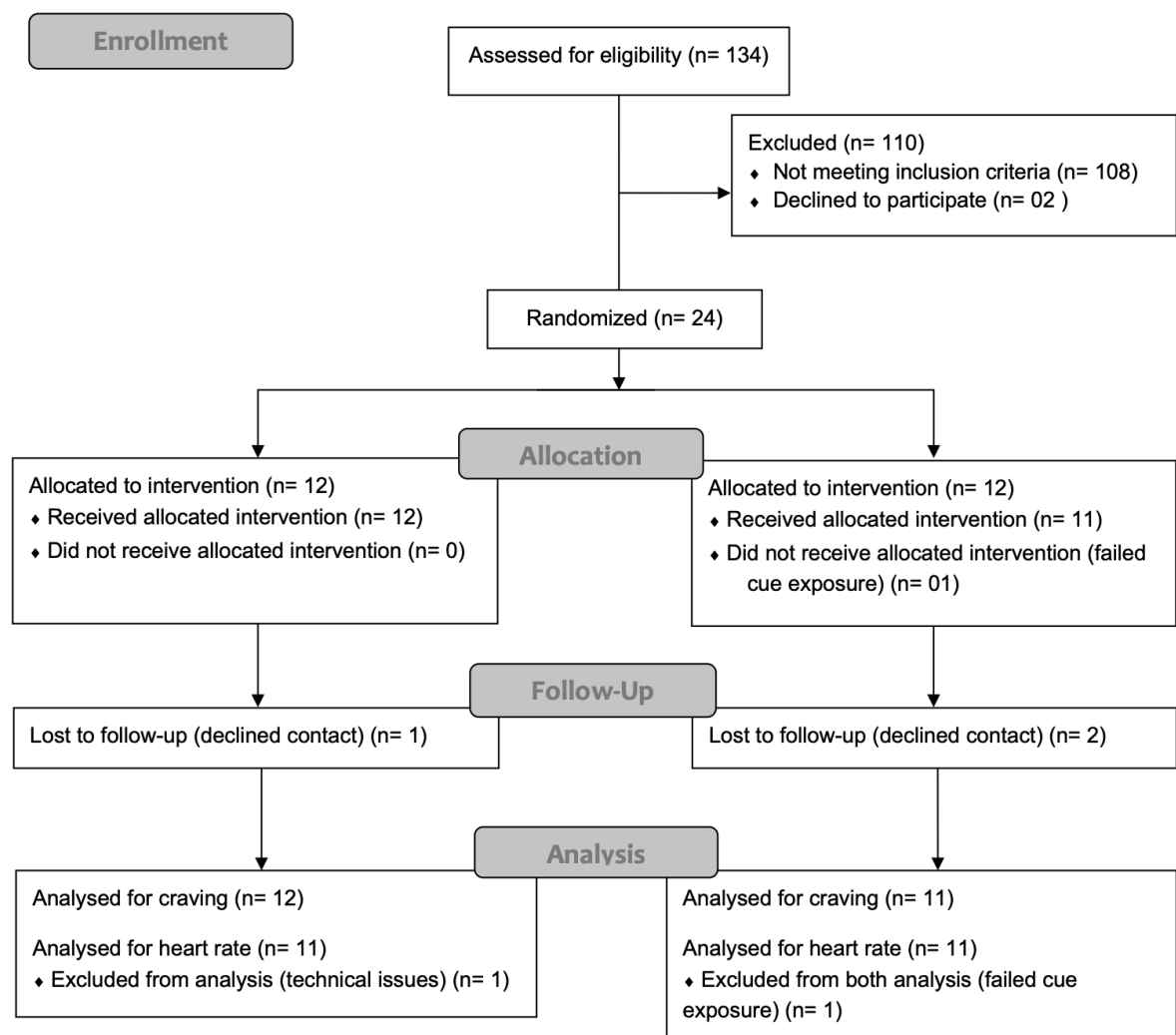


Figure 1. Participant enrollment and inclusion in statistical analyses CONSORT flow diagram

2.2 Experimental design

A randomized, double-blind, 1:1 controlled trial design was chosen, with one group receiving rTMS targeted at the left FPC (intervention) and the other over primary motor cortex (PMC - control). Estimation of sample size took into account Noda *et al.*'s criteria based on expert consensus ($n \geq 20$) (NODA *et al.*, 2015) and the effect size for high-frequency left DLPFC rTMS on craving reported by Maiti *et al.* ($d = 1.00$) (MAITI; MISHRA; HOTA, 2017), which yielded an n of 26 (2 groups of 13, $\alpha = 0.05$, power = 80%). Randomization was counterbalanced and performed by www.randomization.com. Opaque envelopes informing participant allocation were made available to the researcher that handled rTMS (D.M.) and opened before each session. Other researcher (R.C.M.) performed assessments and handled the collected data and was absent during rTMS procedures. Blinding of participants was assured as none had been previously exposed to rTMS and both groups received real stimulation, also being assessed by a short questionnaire after the session that included an adverse events report and participant's allocation perception (R.C.M. was blind to the answers of this questionnaire as well). This trial was approved by the local ethics committee and is registered in the Brazilian clinical trials database (<https://ensaiosclinicos.gov.br>, identifier U111112286918). Subjects were oriented to keep sleeping, caffeine and alcohol-related habits unchanged and to take current medication as usual, but not to consume any other substance or new medication for 48h prior to the rTMS session. Smoking was permitted up to entering the building for the appointment and it was informed that consumption could be resumed freely afterwards. Study design is summarized in Figure 2.

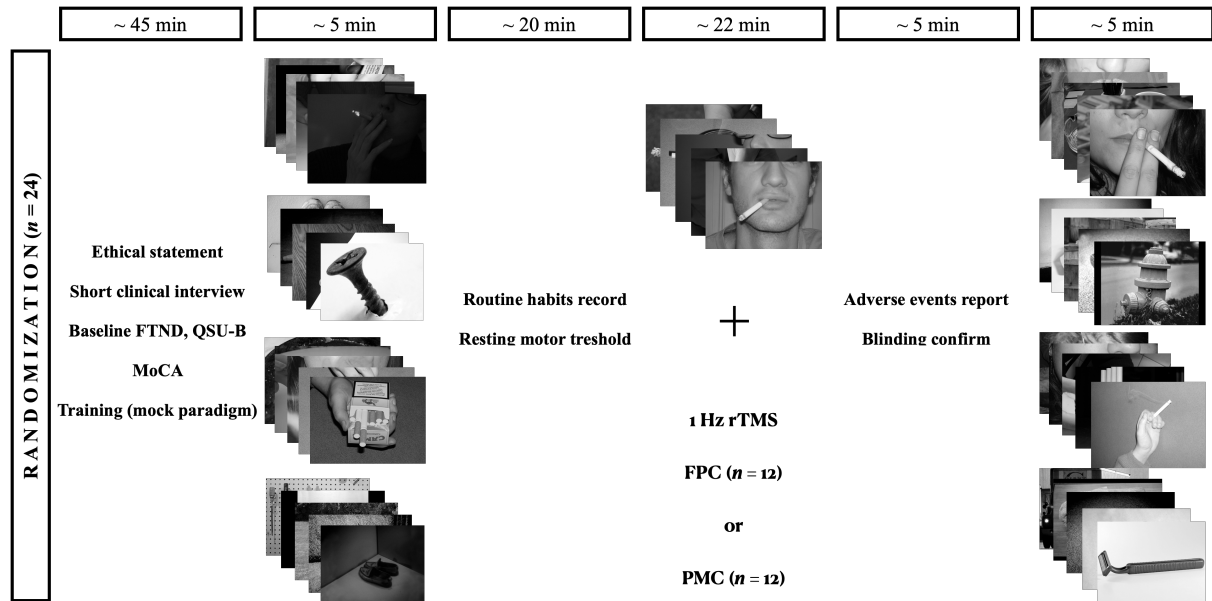


Figure 2. Overview of experiment design

2.3 Cue-reactivity paradigm

Since craving-induction can be expected to last at least 15 minutes, carry over effects often cannot be controlled for by paradigm design and a sequence effect of the first cue type over the others can usually be observed (SAYETTE; GRIFFIN; SAYERS, 2010; SHIFFMAN *et al.*, 2013). Having in mind that higher overall cue-reactivity may result in a larger augmentation effect, an smoking-first fixed order presentation was chosen. This decision trusted restrictive sampling and minimal withdrawal and expectancy periods to control for individual variability and thus minimize (expected) carry over and (possible) ceilings effects, so that cue groups were sufficiently different to assess instrument validity and reliability (FERGUSON; SHIFFMAN, 2009; ROSENBERG, 2013; SAYETTE; GRIFFIN; SAYERS, 2010).

A computer-based cue exposure paradigm was developed using OpenSesame version 3.2.5 software, with validated smoking-related images from the Geneva Smoking Pictures (GSP) (KHAZAAL; ZULLINO; BILLIEUX, 2012) and affectively neutral images from the International Affective Picture System (IAPS) (SHIFFMAN *et al.*, 2013). GSP images with cigarette types not sold in Brazil were excluded. Each picture was presented for 6 seconds and was preceded by a gaze fixation slide lasting 3 seconds. Five questions found to better assess acute craving were adapted from the Brazilian version of the QSU-B (items 1, 3, 5, 6 and 7) and were presented after each picture together with a visual representation of a 1 – 7 Likert

scale with no time limit for response. Four blocks containing 5 images from each picture set (2 blocks for each set) were presented in the following fixed order, at baseline and post-rTMS assessments: smoking – neutral – smoking – neutral. Additionally, a single block of 5 smoking-related images chosen for their higher arousal values was presented immediately before the rTMS procedure as part of the augmentation strategy, acting as a “boost” on residual craving-induction from the baseline session. Stimulus was presented on a 15’’ Lenovo Ideapad 310 laptop computer positioned with the screen about 30 cm from the edge of the table, while the participant was comfortably seated in the same dimly-lit, sound-attenuated room used for the rTMS procedure. The pre-rTMS “boost” cue exposure was presented with the same computer, placed on a support on the participant’s lap when already seated and ready to start the rTMS session.

2.4 Main outcomes measures and follow-up

The average of the 10 responses for each cue type at baseline was used for testing neutral vs. smoking cue-reactive craving difference (paradigm validity and reliability). Following Rose *et al* (2011), change in cue-reactive craving (post-rTMS minus baseline values) was chosen as the main outcome. As rTMS protocols have differentially affected craving reactivity and smoking severity measures based on cue type (AMIAZ *et al.*, 2009; DINUR-KLEIN *et al.*, 2014a; ROSE *et al.*, 2011) and theoretical premises of the study did not consider affectively neutral cues to be truly neutral stimuli, smoking-related and neutral conditions are reported separately. HR measures were obtained by a Polar OH1 armband device during presentation of the cue-reactivity paradigm. This model has been validated as a beat-per-second equivalent to electrocardiogram (HERMAND *et al.*, 2019; HETTIARACHCHI *et al.*, 2018; SCHUBERT; CLARK; DE LA ROSA, 2018). For the seven-day follow-up measures, a phone contact prompted access to a link sent by e-mail, where participants found a form with digitized items of the FTND and the QSU-B. More details are described in *Supplementary material*.

2.5 rTMS procedure

The rTMS procedure was based mainly on Hanlon *et al* (2013, 2015) and Rose *et al* (2011). rTMS was performed with a MagPro R20 magnetic stimulator equipped with an MCF-B70 coil (MagVenture, Denmark). Resting motor threshold (RMT) was obtained after search for *abductor pollicis brevis* hotspot and defined as the lowest stimulus intensity with 50% (5 out of 10) success rate in causing visible thumb contraction (GROPPA *et al.*, 2012). Coil

positioning followed the international 10-20 EEG electrode placement system, with Fp1 used as reference for left FPC, and Cz for PMC control stimulation. rTMS consisted of one 20-minute session composed of 1200 pulses at 1 Hz, 110% RMT for the FPC group and 90% RMT for the control group. The FPC protocol differed from Rose *et al.*'s mainly due to left-lateralized coil position (Fp1 vs. Fpz), higher intensity (110% compared to 90%) and greater number of pulses (1200 compared to 600), while control stimulation over PMC only differed in pulse number (1200 compared to 600).

2.6 Data analyses

Statistical analyses were performed using Prism v. 9.0.1 (GraphPad Software, San Diego, California USA) and adopted a significance level of 0.05. Paired *t*-tests were used to assess paradigm validity (baseline smoking-related vs. neutral cue-reactive craving) and perform pre-/post-rTMS within-group analyses. Main outcomes (change in cue-reactive craving and HR reactivity) were analyzed by 2x2 ANOVAs using “Group” (FPC vs. control) and “Cue type” (neutral vs. smoking-related) as factors, followed by *post-hoc* Benjamini-Krieger-Yekutieli correction for multiple comparison and unpaired *t*-tests when applicable (BENJAMINI; KRIEGER; YEKUTIELI, 2006; CRAMER *et al.*, 2016). Follow-up measures were compared between groups by unpaired *t*- or Mann-Whitney U tests, according to variable type and data normality. Spearman's or Pearson's correlations, as appropriate, were performed between relevant independent variables (BIS-11 and subscales, age, years a smoker, MoCA and subscales, baseline FTND and baseline QSU-B) and main outcome measures.

3. Results

3.1 Participants characteristics

One participant in the control group was not exposed to the pre-rTMS cue exposure due to human error and was not considered for analyses, which therefore included 12 FPC rTMS and 11 control subjects. There was a trend for higher depressive symptoms (PHQ-9) and a significant difference for higher impulsivity (total BIS-11 score) in the FPC group. Detailed information on group matching and demographics can be found in Table 1.

Variable	FPC	PMC (control)	Baseline difference (<i>p</i>)
Sex	6 F / 6 M	3 F / 8 M	0.400
Age	46.42±15.55	44.91±14.16	0.811
Years of education	16.08±3.50	16.18±3.46	0.947
Years a smoker	29.08±17.38	26.27±15.22	0.685
FNDT	7.17±0.94	7.64±1.29	0.334
QSU-B	50.67±14.47	49.27±11.10	0.799
Daily cigarettes^a	21-30	21-30	0.857
Smoking cue-reactive craving	4.33±1.36	4.22±1.27	0.836
Neutral cue-reactive craving	3.77±1.40	3.37±1.47	0.518
Smoking cue HR reactivity	0.12±0.71	-0.09±1.23	0.649
Neutral cue HR reactivity	0.27±1.04	-0.19±0.55	0.210
ASSIST	11.67±6.51	9.27±7.27	0.414
PHQ-9	9.08±3.34	6.55±3.56	0.094 ^b
GAD-7	9.67±3.53	8.55±4.16	0.492
MoCA	26.33±1.50	25.82±1.72	0.451
Visuospatial	4.33±0.49	4.09±0.70	0.413
Naming	2.92±0.29	2.91±0.30	0.952
Attention	5.58±0.67	5.36±1.21	0.884
Language	2.42±0.67	2.46±0.69	0.890
Abstraction	1.83±0.58	1.55±0.69	0.379
Recall	3.58±0.80	3.27±1.10	0.402
Orientation	5.83±0.39	6.00±0.00	0.478
BIS-11	67.83±6.39	62.45±4.30	0.029 ^c
Attention	19.42±3.00	17.73±2.10	0.136
Motor	21.25±3.77	19.46±2.29	0.187

Non-planning	27.17±3.64	25.273±2.80	0.179
^a = item 4 of the FNDT ^b = statistical trend ^c = statistical significance			

ASSIST = Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test; BIS-11 = Barratt Impulsiveness Scale; FNDT = Fagerström Nicotine Dependency Test; GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Screener; HR = heart rate; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire; QSUB = Questionnaire of Smoking Urges - Brief

Table 1. Participant's characteristics.

3.2 Safety and tolerability

There were no serious adverse events reported and all participants completed the rTMS session. The most frequent and highest rated event reported was drowsiness (thirteen participants, maximum intensity of 3 in a scale of 10). Reports for FPC and PMC groups were similar (see *Supplementary material* for details).

3.3 Paradigm validity and reliability

Baseline cue-reactive craving measures were significantly higher following exposure to smoking-related than to neutral images for the whole sample (4.23 ± 1.29 vs. 3.53 ± 1.41 , $p < 0.001$, $t = 3.966$, $df = 23$) and for each allocation group (FPC: 4.33 ± 1.36 vs. 3.77 ± 1.40 , $p = 0.007$, $t = 3.28$, $df = 11$; PMC: 4.22 ± 1.27 vs. 3.37 ± 1.47 , $p = 0.036$, $t = 2.42$, $df = 10$) as can be seen in Figure 3.

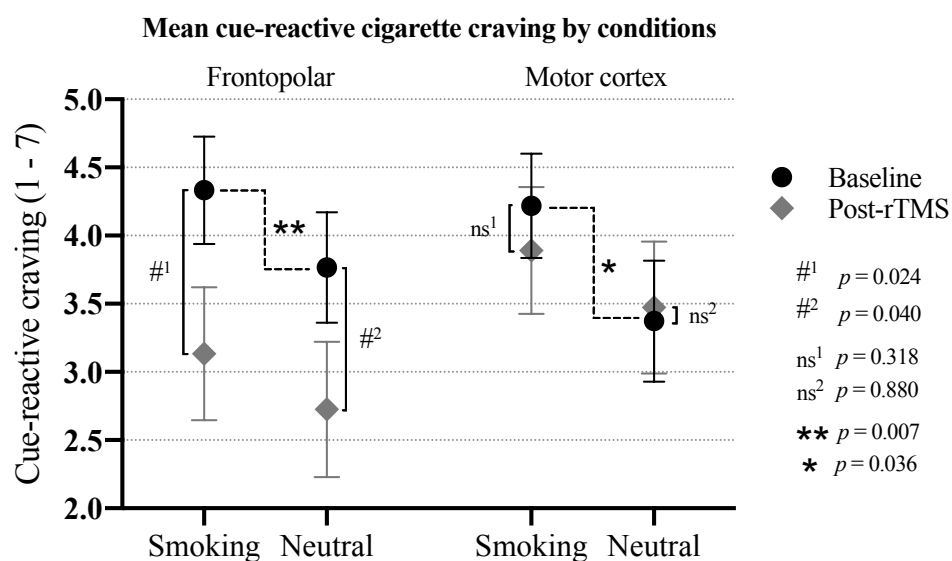


Figure 3. Cue-reactive craving by time, group and cue type presented as mean and standard error of mean.

3.4 Change in cue-reactive craving

Compared to baseline, craving reactive to both cue types was significantly reduced post-rTMS in the FPC group (smoking-related: 4.33 ± 1.36 vs. 3.13 ± 1.69 , $p = 0.024$, $t = 2.62$, $df = 11$; neutral: 3.77 ± 1.40 vs. 2.73 ± 1.72 , $p = 0.040$, $t = 2.33$, $df = 11$) as shown in Figure 3. There were no significant pre-/post-rTMS changes in the control group (smoking-related: 4.2 ± 1.27 vs. 3.89 ± 1.54 , $p = 0.318$, $t = 1.05$, $df = 10$; neutral: 3.47 ± 16.1 vs. 3.37 ± 14.7 , $p = 0.880$, $t = 0.152$, $df = 20$). A 2x2 ANOVA revealed a significant group (FPC vs. control) main effect ($F = 6.738$, $df = 1$, $p = 0.013$). *Post-hoc* correction for multiple comparisons ($p = 0.042$, $t = 2.100$, $df = 42$, $\eta^2 = 0.178$) and unpaired *t*-test ($p = 0.045$, $t = 4.556$, $df = 2$, $d = 0.890$) showed a significant group difference for change in subjective craving following neutral cues, but not smoking-related cues (corrected $p = 0.124$, $t = 1.571$, $df = 42$, $\eta^2 = 0.103$; unpaired *t*-test: $p = 0.136$, $t = 1.549$, $df = 21$, $d = 0.646$) as shown in Figure 4. There was no significant “Group” x “Cue type” interaction ($F = 0.140$, $df = 1$, $p = 0.710$) and no significant main effect ($F = 0.509$, $df = 1$, $p = 0.479$) for cue type (smoking-related vs. neutral).

Change from baseline cue-reactivity after 1 Hz rTMS

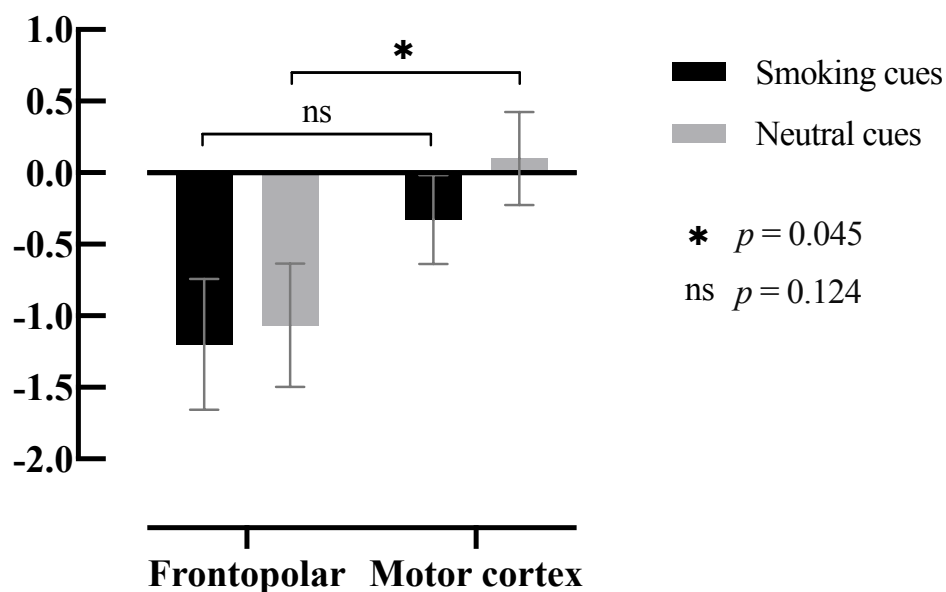


Figure 4. Change in cue-reactive craving from baseline (post- minus pre-rTMS values) presented as mean and standard error of mean.

3.5 Change in HR reactivity

There was no statistical significance for HR data comparisons as a whole. A detailed report can be found in the *Supplementary material*.

3.6 Seven-day follow-up

Three participants did not answer the call on the day scheduled for follow-up measures (one in FPC and 2 in PMC group) and were considered lost to follow-up (LFU). Between-group statistical differences were found neither in LFU nor in intention to treat (ITT) analysis of FNDT (LFU: $U = 38.5$, $p = 0.411$; ITT: $U = 49$, $p = 0.299$) and QSU-B (LFU: $p = 0.188$, $t = 1.37$, $df = 18$; ITT: $p = 0.446$, $t = 0.778$, $df = 21$).

3.7 Correlation studies

Spearman's correlations resulted in one significant robust negative correlation between MoCA recall score and change in cue-reactive craving to neutral cues ($n = 23$, $p = 0.003$, $r = -0.598$). *Post hoc* moderator effect analysis (HOLMBECK, 2002) was performed for age, years of education and total MoCA score. None were significant moderators (age: change in $R^2 = 1.4\%$, $p = 0.532$; years of education: change in $R^2 = 2.4\%$, $p = 0.420$; total MoCA: change in $R^2 = 0.3\%$, $p = 0.790$).

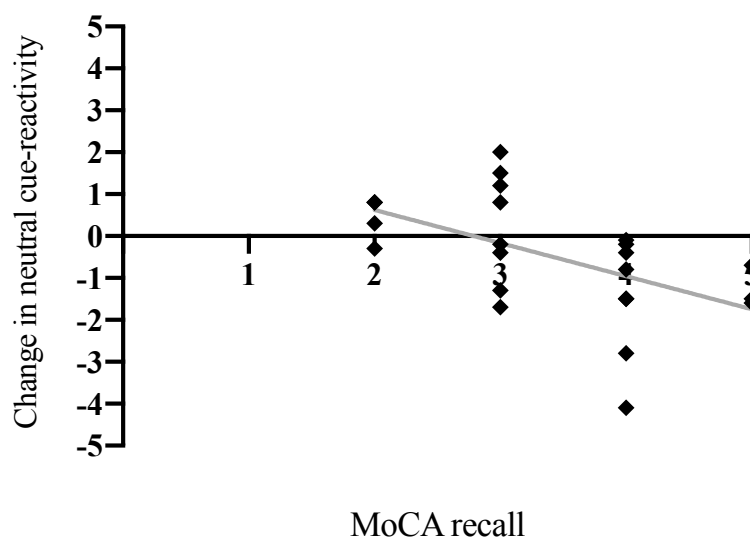


Figure 5. Scatterplot for the correlation of change in neutral cue-reactivity and verbal recall task performance

4. Discussion

The proposed rTMS intervention was feasible, safe and well tolerated. The computer-based cue-reactivity paradigm reliably induced higher craving measures after exposure to smoking-related cues, compared to affectively neutral images. Left FPC 1 Hz rTMS augmented by cue exposure was found to be effective in neutral cue-reactive craving reduction for the FPC group, compared to control PMC stimulation. FPC rTMS caused a statistical reduction in reactivity to both cue types from baseline, while control group saw no significant change. Change in neutral cue-reactive craving and verbal recall task performance showed a robust negative correlation. To our knowledge, this is the first study to demonstrate that 1 Hz rTMS can effectively engage the FPC and modulate cigarette cue-reactivity outcomes.

Nonetheless, two previous trials with similar characteristics can be found. A poster by Bickel *et al* (2017), reporting an FPC cTBS trial with 30 sessions over 5 days, demonstrated effects on withdrawal-related increase in cigarette demand and delay discounting, and also functional neuroimaging showing change in activity of relevant regions such as medial prefrontal cortex, anterior cingulate cortex and insula. Rose *et al* (2011), in a study more set out to investigate superior frontal gyrus function than actually testing for efficacy (GRALL-BRONNEC; SAUVAGET, 2014; HONE-BLANCHET *et al.*, 2015), investigated a 1 Hz FPC rTMS protocol on cigarette craving that showed no effect on cigarette cue-reactivity. This may have been due to not clinically optimized parameters (90% of RMT and only 600 pulses) and a medial (Fpz) coil positioning (HANLON *et al.*, 2017b). Nevertheless, the 10 Hz FPC rTMS reported in this same trial was effective, reducing craving reactivity to neutral cues and causing an increase for smoking cues, compared to 1 Hz FPC and PMC rTMS. Since rTMS craving studies have seen inverse effects on reactivity for excitatory and inhibitory stimulation of other prefrontal regions (e.g. DLPFC), this raised the possibility that 1 Hz FPC rTMS might in fact reduce craving, given different dosing parameters and coil placement²². Indeed, FPC cTBS reduced craving-related scores for other addictions, so it seemed probable that a 1 Hz FPC protocol would reduce cigarette craving measures as well (HANLON *et al.*, 2017b), since 1 Hz rTMS and cTBS seem to exert similar inhibitory effects (DI LAZZARO *et al.*, 2011).

4.1 Cue-reactivity paradigm validity and reliability

Significantly higher reactivity to smoking-related cues, compared to neutral, shows that the paradigm had internal validity and reliability. While other models (e.g. multi-sensorial cues

and/or script-guided craving inducing/augmentation) have been proposed and might be more adaptable for a real-world setting (compared to a lab-based paradigm), in a field where phase II target engagement trials are still warranted, an easily reproducible, cue-reactivity paradigm that can be run on simple equipment may assist in the feasibility of new craving trials (EKHTIARI *et al.*, 2019; HANLON *et al.*, 2017b). Recently, more accessible validated resources for cigarette craving research have been developed to aid in this matter (MANOLIU *et al.*, 2020).

4.2 Cue-reactive craving

Only neutral cue-reactive craving was statistically reduced comparing the FPC group with control. Indeed, previous FPC rTMS findings have demonstrated a dissociation of stimulation effect on craving reactivity based on cue type (ROSE *et al.*, 2011). Nonetheless, large-sized ($\eta^2 = 0.330$ for neutral and 0.385 for smoking) reductions from baseline were significant for both cue conditions in the FPC group. Control group (PMC 1 Hz rTMS) showed no significant changes, with reactivity to neutral cues being numerically increased from baseline, as is expected for control conditions with longer abstinence duration and cue stimuli repetition (PRIPFL *et al.*, 2014; ROSE *et al.*, 2011). Unexpectedly, and contrary to results with very similar rTMS parameters (ROSE *et al.*, 2011), a numerical decrease in smoking cue-reactive craving was seen in the controls. Since no sham condition was included, trial design cannot account for the possibility of PMC stimulation having exerted a non-significant but not irrelevant area-related effect (DUECKER; SACK, 2015) on, at least, smoking cue-reactivity. Motor networks do take part in addiction pathophysiology, and could mediate such an effect, since the ventral striatum-dependent dysfunctional learning triggered by binge/intoxication gradually coopts more dorsal striatal areas, especially the putamen, which are associated to the more automatized, implicitly biased, involuntary behaviors seen in later-phase addiction. Interestingly, smoking cue-reactivity is theoretically more related to motor circuitry, as it may trigger recall of addiction-related motor habits and other forms of implicit memory (WAGNER *et al.*, 2011; YALACHKOV; NAUMER, 2011). However, contrary to this possible PMC group effect over cue-reactivity, several studies have shown this form of stimulation (e.g. PMC, vertex or Cz) as having no relevant influence over craving reduction (PRIPFL *et al.*, 2014; ROSE *et al.*, 2011; ZACK *et al.*, 2016) or dopamine signaling in ventral striatum (CHO *et al.*, 2015). This would also be the more conservative interpretation (less type I, but more type II error risk). All

considered, the authors' conclusion is that 1 Hz FPC rTMS caused a definite effect for reducing neutral cue-reactivity and had a probable effect for smoking cue-reactivity reduction.

Neuroimaging findings suggest that salience-network regions are differentially activated by smoking vs. neutral cues, while executive and motor networks are associated to smoking cue processing in smokers when compared with healthy volunteers (LIN *et al.*, 2020). Environment-related smoking cue-reactivity also seems to involve the hippocampus and default-mode network regions (MCCLERNON *et al.*, 2016). This difference in stimulus response represents the varied cue-reactive mechanisms that may trigger substance-related behaviors in addicted subjects, which include goal-directed and habit-like learning and biased bottom-up (automatic) and top-down (appraisal) cue-processing (ROSE *et al.*, 2013). rTMS has been shown to differentially access several of these circuits and to affect conditioning and other learning processes (CHEN *et al.*, 2013; DOWNAR; BLUMBERGER; DASKALAKIS, 2016; LISTON *et al.*, 2014; NODA *et al.*, 2015; PETERS; DUNLOP; DOWNAR, 2016). Therefore, rTMS aimed at specific target circuits combined with exposure to predetermined cue types may possibly act on different pathophysiological mechanisms related to craving and addiction. In a precision rTMS study (BAKER *et al.*, 2017), tightly coupling visual cues exposure to 10 Hz or 1 Hz rTMS trains over left DLPFC temporarily reversed the dysfunctional valuation seen in smokers towards smoking and non-smoking reward cues. Chen *et al.* (CHEN *et al.*, 2020) explored inhibitory left FPC and excitatory left DLPFC individually or in combination for metamphetamine use disorder. While no craving-induction technique was used, FPC group was significantly superior to DLPFC, and the combination group was numerically superior to both. Better understanding of circuitry associated to reactivity to each cue type and how this could guide rTMS protocols may further improve effects on cue-reactivity and possibly clinical outcomes.

4.3 Recall task performance and change in neutral cue-reactive craving correlation

The negative correlation of recall task performance with change in neutral cue-reactive craving argues that normal memory performance can be associated with greater reduction (more negative values) for this outcome. Importantly, the effect was not moderated by the participant's age, years of education or overall cognitive performance. The most straightforward interpretation would be that the chosen cue-reactivity/augmentation procedure depends on memory retrieval, and therefore lower recall task performance could interfere with craving-

induction by this method. Recall task performance could be an important screening item to improve cue-reactivity paradigm reliability and FPC rTMS augmentation effects, especially when using neutral cues.

5. Conclusions

While n being >20 (23 for outcome analyses) fulfilled pre-trial sample estimation based on expert consensus (NODA *et al.*, 2015), the largest between-groups effect size ($d = 0.89$ for change in neutral cue-reactivity) only achieved a power of 66%, considering $\alpha = 0.05$. A power of 80% would be reached with a sample of 35. An unexpected numerical reduction in smoking cue-reactivity from baseline in the control group raised the suspicion of control intervention being not optimal and increased type II error. While the cue-reactivity paradigm demonstrated adequate validity and reliability for the present purpose, its design needs further investigation and adaptation for different populations. Single-session rTMS trials have limited effects and may not represent the actual clinical impact of an intervention. Nonetheless, this format is useful for phase II exploratory studies, such as the case of the present trial.

Regarding the study's strengths, this was the first trial to demonstrate FPC engagement by 1 Hz rTMS with effects on cigarette cue-reactivity. The proposed cue exposure paradigm was feasible and internally valid and reliable. While the unexpected numerical reduction in smoking cue-reactivity for the control group, may indicate increased type II error, it may also reduce type I error, meaning that the reported between-groups effect sizes can actually be underestimated. A good safety and tolerability profiles were reported for 1 Hz FPC rTMS. The reported correlation of recall task performance and decrease in neutral cue-reactive craving can aid in better participant screening and may shed insight into memory mechanisms that take part in cue-reactivity. Taken together, these positive aspects of the study indicate that this intervention may be further investigated for craving reduction and possibly clinical use in drug addictions, especially tobacco use disorder.

6. Acknowledgements

To Daniela Teles and Mayara Barros for logistic support, and Prof. Katia Monte-Silva, Prof. Abrahão Baptista and Lorena Melo for the teachings on neuromodulation. There was no external funding or grants conceded for this research.

7. Disclosures

Authors R.C.M, D.M., L.V. and A.C. have no conflicts of interest to disclose.

8. References

- AMIAZ, R. *et al.* Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. **Addiction**, Zangen, Abraham: Department of Neurobiology, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel, a.zangen@weizmann.ac.il, v. 104, n. 4, p. 653–660, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02448.x>
- ARAUJO, R. B. *et al.* Validação da versão brasileira do Questionnaire of Smoking Urges-Brief. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, [S. l.], v. 34, n. 4, p. 166–175, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832007000400002>
- ARAUJO, R. B. *et al.* Craving e dependência química: conceito, avaliação e tratamento. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [S. l.], v. 57, n. 1, p. 57–63, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0047-20852008000100011>
- ARAUJO, R. B.; PEDROSO, R. S.; CASTRO, M. da G. T. de. Adaptação transcultural para o idioma português do Cocaine Craving Questionnaire - Brief. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, [S. l.], v. 37, n. 5, p. 195–198, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832010000500002>
- BAKER, T. E. *et al.* Reversing the Atypical Valuation of Drug and Nondrug Rewards in Smokers Using Multimodal Neuroimaging. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 82, n. 11, p. 819–827, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.01.015>
- BALBINOT, A. D.; ARAÚJO, R. B.; LUCENA-SANTOS, P. Variação na frequência cardíaca e intensidade do craving durante a exposição a estímulo em dependentes de crack. **Revista Brasileira de Psicologia Comportamental e Cognitiva**, [S. l.], v. 16, n. 3, p. 23–33, 2014.
- BÁRTOLO, A.; MONTEIRO, S.; PEREIRA, A. Factor structure and construct validity of the Generalized Anxiety Disorder 7-item (GAD-7) among Portuguese college students. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 33, n. 9, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00212716>

BENJAMINI, Y.; KRIEGER, A.; YEKUTIELI, D. Adaptive linear step-up procedures that control the false discovery rate. **Biometrika**, [S. l.], v. 93, n. 3, p. 491–507, 2006.

BENOWITZ, N. L. Nicotine Addiction. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 362, n. 24, p. 2295–2303, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0809890>

BERLIM, M. T. *et al.* Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. **Psychological Medicine**, [S. l.], v. 44, n. 02, p. 225–39, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0033291713000512>

BETTS, J. M. *et al.* A Meta-Analysis of Cue Reactivity in Tobacco Cigarette Smokers. **Nicotine & Tobacco Research**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 249–258, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa147>

BICKEL, W. *et al.* Continuous theta burst TMS as a tool to change decision-making in smokers. **Brain Stimulation**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 487, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.426>

BRUNONI, A. R.; FREGNI, F. Clinical trial design in non-invasive brain stimulation psychiatric research. **International Journal of Methods in Psychiatric Research**, [S. l.], v. 20, n. 2, p. e19–e30, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mpr.338>

CALDERÓN-MOCTEZUMA, A. R. *et al.* Improvement in borderline personality disorder symptomatology after repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsomedial prefrontal cortex: preliminary results. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 00, n. 00, p. 1–5, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0591>

CARMI, L. *et al.* Efficacy and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Prospective Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. **American Journal of Psychiatry**, [S. l.], p. appi.ajp.2019.1, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101180>

CARTER, B. L.; TIFFANY, S. T. Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. **Addiction (Abingdon, England)**, [S. l.], v. 94, n. 3, p. 327–40, 1999. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10605857>

CHEN, A. C. *et al.* Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [S. l.], v. 110, n. 49, p. 19944–19949, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1311772110>

CHEN, T. *et al.* The exploration of optimized protocol for repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of methamphetamine use disorder: A randomized sham-controlled study. **EBioMedicine**, [S. l.], v. 60, p. 103027, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103027>

CHO, S. S. *et al.* Investing in the future: Stimulation of the medial prefrontal cortex reduces discounting of delayed rewards. **Neuropsychopharmacology**, CAMH-Research Imaging Centre, Toronto Western Research Institute, University of Toronto, Toronto, ON, Canada, v. 40, n. 3, p. 546–553, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/npp.2014.211>

COENEN, V. A. *et al.* The anatomy of the human medial forebrain bundle: Ventral tegmental area connections to reward-associated subcortical and frontal lobe regions. **NeuroImage: Clinical**, [S. l.], v. 18, n. January, p. 770–783, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.03.019>

COLEMAN, J.; DELA CRUZ, A.; WAKHLU, S. Neurostimulation for treatment of addiction: State of the evidence. **American Journal on Addictions**, J. Coleman, v. 28, n. 3, p. 184, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajad.12887>

CONTI, C. L.; NAKAMURA-PALACIOS, E. M. Bilateral Transcranial Direct Current Stimulation Over Dorsolateral Prefrontal Cortex Changes the Drug-cued Reactivity in the Anterior Cingulate Cortex of Crack-cocaine Addicts. **Brain Stimulation**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 130–132, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.09.007>

COSTA, A. *et al.* Keeping Memory for Intentions: A cTBS Investigation of the Frontopolar Cortex. **Cerebral Cortex**, Costa, Alberto: IRCCS Fondazione Santa Lucia, Via Ardeatina, Roma, Italy, 306-00179, a.costa@hsantalucia.it, v. 21, n. 12, p. 2696–2703, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr052>

COSTA, A. *et al.* The Right Frontopolar Cortex Is Involved in Visual-Spatial Prospective

Memory. **PLoS ONE**, United States, v. 8, n. 2, p. e56039, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056039>

CRAMER, A. O. J. *et al.* Hidden multiplicity in exploratory multiway ANOVA: Prevalence and remedies. **Psychonomic Bulletin & Review**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 640–647, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3758/s13423-015-0913-5>

D'SOUZA, M. S.; MARKOU, A. Neuronal Mechanisms Underlying Development of Nicotine Dependence: Implications for Novel Smoking-Cessation Treatments. **ADDICTION SCIENCE & CLINICAL PRACTICE**, [S. l.], 2011.

DE LA VEGA, A. *et al.* Large-Scale Meta-Analysis of Human Medial Frontal Cortex Reveals Tripartite Functional Organization. **The Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 36, n. 24, p. 6553–6562, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4402-15.2016>

DE PISAPIA, N. *et al.* The role of medial prefrontal cortex in processing emotional self-referential information: a combined TMS/fMRI study. **Brain imaging and behavior**, United States, v. 13, n. 3, p. 603–614, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9867-3>

DEBARNOT, U. *et al.* Intermittent theta burst stimulation over left BA10 enhances virtual reality-based prospective memory in healthy aged subjects. **Neurobiology of Aging**, United States, v. 36, n. 8, p. 2360–2369, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.001>

DENG, Z.-D.; LISANBY, S. H.; PETERCHEV, A. V. Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: Simulation comparison of 50 coil designs. **Brain Stimulation**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 1–13, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.02.005>

DI LAZZARO, V. *et al.* Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. **Journal of Neurophysiology**, [S. l.], v. 105, n. 5, p. 2150–2156, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/jn.00781.2010>

DIELER, A. C. *et al.* Can Intermittent Theta Burst Stimulation as Add-On to Psychotherapy

Improve Nicotine Abstinence? Results from a Pilot Study. **European Addiction Research**, Dieler, Alica C.: Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, University Hospital, Ludwig Maximilians University Munich, Nussbaumstrasse 5a, Munich, Germany, DE 80336, alica.dieler@med.uni-muenchen.de, v. 20, n. 5, p. 248–253, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000357941>

DINUR-KLEIN, L. *et al.* Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: A prospective, randomized controlled trial. **Biological Psychiatry**, Beer Yaakov Mental Health Center, Tel Aviv University, Israel, v. 76, n. 9, p. 742–749, 2014 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.020>

DINUR-KLEIN, L. *et al.* Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: A prospective, randomized controlled trial. **Biological Psychiatry**, Beer Yaakov Mental Health Center, Tel Aviv University, Israel, United States, v. 76, n. 9, p. 742–749, 2014 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.020>

DOBEK, C. E. *et al.* Risk of seizures in transcranial magnetic stimulation: a clinical review to inform consent process focused on bupropion. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [S. l.], p. 2975, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/NDT.S91126>

DOWNAR, J.; BLUMBERGER, D. M.; DASKALAKIS, Z. J. The Neural Crossroads of Psychiatric Illness: An Emerging Target for Brain Stimulation. **Trends in Cognitive Sciences**, [S. l.], v. 20, n. 2, p. 107–120, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.10.007>

DREVETS, W. C.; PRICE, J. L.; FUREY, M. L. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. **Brain Struct Funct**, [S. l.], v. 213, n. 1–2, p. 93–118, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00429-008-0189-x>

DUECKER, F.; SACK, A. T. Rethinking the role of sham TMS. **Frontiers in Psychology**, [S. l.], v. 6, n. FEB, p. 1–5, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00210>

DUNLOP, K.; HANLON, C. A.; DOWNAR, J. Noninvasive brain stimulation treatments for addiction and major depression. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S. l.], v.

1394, n. 1, p. n/a-n/a, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/nyas.12985>

EICHHAMMER P KHARRAZ A, BINDER H, PITTROW D, WODARZ N, HAJAK G, J. M. *et al.* High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. **The Journal of clinical psychiatry**, [S. l.], v. 64, n. 8, p. 951, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0815>

EKHTIARI, H. *et al.* Transcranial electrical and magnetic stimulation (tES and TMS) for addiction medicine: A consensus paper on the present state of the science and the road ahead. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 104, p. 118–140, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.06.007>

ENGELMANN, J. M. *et al.* Neural substrates of smoking cue reactivity: a meta-analysis of fMRI studies. **NeuroImage**, United States, v. 60, n. 1, p. 252–262, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.024>

FERGUSON, S. G.; SHIFFMAN, S. The relevance and treatment of cue-induced cravings in tobacco dependence. **Journal of Substance Abuse Treatment**, [S. l.], v. 36, n. 3, p. 235–243, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2008.06.005>

FLORES-LEAL, M. *et al.* Primed low frequency transcranial magnetic stimulation effects on smoking cue-induced craving. **Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica**, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 17–26, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.17488/RMIB.37.1.3>

GOLDSTEIN, R. Z.; VOLKOW, N. D. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. **Nature Reviews Neuroscience**, [S. l.], v. 12, n. 11, p. 652–669, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn3119>

GRALL-BRONNEC, M.; SAUVAGET, A. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation for modulating craving and addictive behaviours: A critical literature review of efficacy, technical and methodological considerations. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 47, p. 592–613, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.10.013>

GROPPA, S. *et al.* A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. **Clinical Neurophysiology**, [S. l.], v. 123, n. 5, p. 858–882, 2012.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>

HALTY, L. S. *et al.* Análise da utilização do Questionário de Tolerância de Fagerström (QTF) como instrumento de medida da dependência nicotínica. **Jornal de Pneumologia**, [S. l.], v. 28, n. 4, p. 180–186, 2002 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-35862002000400002>

HALTY, L. S. *et al.* Análise da utilização do Questionário de Tolerância de Fagerström (QTF) como instrumento de medida da dependência nicotínica. **Jornal de Pneumologia**, [S. l.], v. 28, n. 4, p. 180–186, 2002 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-35862002000400002>

HANLON, C. A. *et al.* Probing the Frontostriatal Loops Involved in Executive and Limbic Processing via Interleaved TMS and Functional MRI at Two Prefrontal Locations: A Pilot Study. **PLoS ONE**, Department of Psychiatry, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, United States, United States, v. 8, n. 7, p. e67917, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067917>

HANLON, C. A. *et al.* What goes up, can come down: Novel brain stimulation paradigms may attenuate craving and craving-related neural circuitry in substance dependent individuals. **Brain Research**, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Medical University of South Carolina, United States, v. 1628, p. 199–209, 2015 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.02.053>

HANLON, C. A. *et al.* What goes up, can come down: Novel brain stimulation paradigms may attenuate craving and craving-related neural circuitry in substance dependent individuals. **Brain Research**, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Medical University of South Carolina, United States, v. 1628, p. 199–209, 2015 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.02.053>

HANLON, C. A. *et al.* Mobilization of Medial and Lateral Frontal-Striatal Circuits in Cocaine Users and Controls: An Interleaved TMS/BOLD Functional Connectivity Study. **Neuropsychopharmacology**, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Medical University of South Carolina, Center for Advanced Imaging Research, Charleston, SC, United States, v. 41, n. 13, p. 1–10, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/npp.2016.114>

HANLON, C. A. *et al.* Left frontal pole theta burst stimulation decreases orbitofrontal and insula activity in cocaine users and alcohol users. **Drug and Alcohol Dependence**, [S. l.], v. 178, p. 310–317, 2017 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.03.039>

HANLON, C. A. *et al.* Developing Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) as a Treatment Tool for Cocaine Use Disorder: a Series of Six Translational Studies. **Current Behavioral Neuroscience Reports**, [S. l.], v. 4, n. 4, p. 341–352, 2017 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40473-017-0135-4>

HANLON, C. A. *et al.* Cortical substrates of cue-reactivity in multiple substance dependent populations: transdiagnostic relevance of the medial prefrontal cortex. **Translational Psychiatry**, United States, v. 8, n. 1, p. 186, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0220-9>

HANLON, C. A. *et al.* A Case for the Frontal Pole as an Empirically Derived Neuromodulation Treatment Target. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 85, n. 3, p. e13–e14, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.07.002>

HANLON, C. A. *et al.* Brain stimulation as an emerging treatment for addiction. *In*: **Cognition and Addiction**. [S. l.]: Elsevier, 2020. p. 295–302. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815298-0.00022-8>

HANLON, C. A.; DOWDLE, L. T.; HENDERSON, J. S. Modulating Neural Circuits with Transcranial Magnetic Stimulation: Implications for Addiction Treatment Development. **Pharmacological Reviews**, [S. l.], v. 70, n. 3, p. 661–683, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/pr.116.013649>

HAUER, L. *et al.* Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on nicotine consumption and craving: A systematic review. **Psychiatry Research**, [S. l.], v. 281, p. 112562, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112562>

HAYASHI, T. *et al.* Dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex interactions during self-control of cigarette craving. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, United States, v. 110, n. 11, p. 4422–4427, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1212185110>

- HE, W.; FAN, C.; LI, L. Transcranial Magnetic Stimulation Reveals Executive Control Dissociation in the Rostral Prefrontal Cortex. **Frontiers in Human Neuroscience**, [S. l.], v. 11, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00464>
- HEILBRONNER, S. R.; SAFADI, Z.; HABER, S. N. Neurocircuits commonly involved in psychiatric disorders and their stimulation and lesion therapies. In: **Neuromodulation in Psychiatry**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2016. p. 27–48. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9781118801086.ch3>
- HENRIQUE, I. F. S. *et al.* Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S. l.], v. 50, n. 2, p. 199–206, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302004000200039>
- HERMAND, E. *et al.* Validation of a Photoplethysmographic Heart Rate Monitor: Polar OH1. **International Journal of Sports Medicine**, [S. l.], v. 40, n. 07, p. 462–467, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/a-0875-4033>
- HERRMANN, M. J. *et al.* Medial prefrontal cortex stimulation accelerates therapy response of exposure therapy in acrophobia. **Brain Stimulation**, Department of Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Center of Mental Health, University of Würzburg, Würzburg, Germany, v. 10, n. 2, p. 291–297, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.11.007>
- HETTIARACHCHI, I. *et al.* Towards More Accessible Physiological Data for Assessment of Cognitive Load - A Validation Study. In: 2018, **2018 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC)**. : IEEE, 2018. p. 3045–3050. Disponível em: <https://doi.org/10.1109/SMC.2018.00517>
- HOLMBECK, G. N. Post-hoc Probing of Significant Moderational and Mediatlional Effects in Studies of Pediatric Populations. **Journal of Pediatric Psychology**, [S. l.], v. 27, n. 1, p. 87–96, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/27.1.87>
- HONE-BLANCHET, A. *et al.* Noninvasive brain stimulation to suppress craving in substance use disorders: Review of human evidence and methodological considerations for future work. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 59, p. 184–200, 2015. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.10.001>

IBRAHIM, C. *et al.* The Insula: A Brain Stimulation Target for the Treatment of Addiction. **Frontiers in Pharmacology**, [S. l.], v. 10, 2019. Disponível em:

<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00720>

ISSERLES, M. *et al.* Effectiveness of Deep Transcranial Magnetic Stimulation Combined with a Brief Exposure Procedure in Post-Traumatic Stress Disorder – A Pilot Study. **Brain Stimulation**, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 377–383, 2013. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.07.008>

IZILDA CAROLINA DE MENESES-GAYA, ANTONIO WALDO ZUARDI, SONIA REGINA LOUREIRO, J. A. de S. C. **As propriedades psicométricas do Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina.** [S. l.: s. n.]

KARMANN, A. J. *et al.* The Role of Prefrontal Inhibition in Regulating Facial Expressions of Pain: A Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Study. **The Journal of Pain**, Karmann, Anna Julia: Department of Physiological Psychology, University of Bamberg, Markusplatz 3, Bamberg, Germany, 96045, anna.karmann@uni-bamberg.de, v. 17, n. 3, p. 383–391, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.002>

KEARNEY-RAMOS, T. E. *et al.* Transdiagnostic Effects of Ventromedial Prefrontal Cortex Transcranial Magnetic Stimulation on Cue Reactivity. **Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging**, United States, v. 3, n. 7, p. 599–609, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.03.016>

KEARNEY-RAMOS, T. E. *et al.* State-Dependent Effects of Ventromedial Prefrontal Cortex Continuous Thetaburst Stimulation on Cocaine Cue Reactivity in Chronic Cocaine Users. **Frontiers in Psychiatry**, Switzerland, v. 10, p. 317, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00317>

KHAZAAL, Y.; ZULLINO, D.; BILLIEUX, J. The Geneva Smoking Pictures: Development and Preliminary Validation. **European Addiction Research**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 103–109, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000335083>

KOOB, G. F. The Dark Side of Addiction. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, [S.

l.], v. 205, n. 4, p. 270–272, 2017. Disponível em:
<https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000551>

KOZAK, K. *et al.* Effects of short-term, high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to bilateral dorsolateral prefrontal cortex on smoking behavior and cognition in patients with schizophrenia and non-psychiatric controls. **Schizophrenia Research**, [*S. l.*], v. 197, p. 441–443, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.015>

KREUZER, P. M. *et al.* A Comprehensive Review of Dorsomedial Prefrontal Cortex rTMS Utilizing a Double Cone Coil. **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**, United States, v. 22, n. 8, p. 851–866, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ner.12874>

KUMAR, S. *et al.* The Effect of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation at Orbitofrontal Cortex in the Treatment of Patients With Medication-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. **The Journal of ECT**, United States, v. 34, n. 2, p. e16–e19, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000462>

LAROWE, S. D. *et al.* Is Cocaine Desire Reduced by N -Acetylcysteine? **American Journal of Psychiatry**, [*S. l.*], v. 164, n. 7, p. 1115–1117, 2007 a. Disponível em:
<https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.7.1115>

LAROWE, S. D. *et al.* Reactivity to nicotine cues over repeated cue reactivity sessions. **Addictive Behaviors**, [*S. l.*], v. 32, n. 12, p. 2888–2899, 2007 b. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2007.04.025>

LEFAUCHEUR, J. P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clin Neurophysiol**, [*S. l.*], v. 125, n. 11, p. 2150–2206, 2014. Disponível em: [https://doi.org/S1388-2457\(14\)00296-X](https://doi.org/S1388-2457(14)00296-X)
 [pii]r10.1016/j.clinph.2014.05.021 [doi]

LI, X. *et al.* Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex Reduces Nicotine Cue Craving. **Biological Psychiatry**, Li, Xingbao: Brain Stimulation Laboratory, Department of Psychiatry, Medical University of South Carolina IOP, 502 N, 67 President Street, Charleston, SC, US, 29425, lixi@musc.edu, v. 73, n. 8, p. 714–720, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.003>

LI, X. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex reduces resting-state insula activity and modulates functional connectivity of the orbitofrontal cortex in cigarette smokers. **Drug and Alcohol Dependence**, [S. l.], v. 174, n. 1, p. 98–105, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.02.002>

LIN, X. *et al.* Neural substrates of smoking and reward cue reactivity in smokers: a meta-analysis of fMRI studies. **Translational Psychiatry**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 97, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0775-0>

LISTON, C. *et al.* Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 76, n. 7, p. 517–526, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.01.023>

LOO, C. K. *et al.* High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients. **Psychological Medicine**, England, v. 33, n. 6, p. 997–1006, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0033291703007955>. Acesso em: 10 set. 2016.

MAHONEY, J. J. *et al.* Transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation, and other forms of neuromodulation for substance use disorders: Review of modalities and implications for treatment. **Journal of the Neurological Sciences**, J.J. Mahoney, West Virginia University School of Medicine, Rockefeller Neuroscience Institute, Department of Behavioral Medicine and Psychiatry, Department of Neuroscience, 930 Chestnut Ridge Road, Morgantown, WV, United States, v. 418, p. 117149, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117149>

MAITI, R.; MISHRA, B. R.; HOTA, D. Effect of high-frequency transcranial magnetic stimulation on craving in substance use disorder: A meta-analysis. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, [S. l.], v. 29, n. 2, p. 160–171, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16040065>

MALLOY-DINIZ, L. F. *et al.* Tradução e adaptação cultural da Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [S. l.], v. 59, n. 2, p. 99–105, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0047-20852010000200004>

MALLOY-DINIZ, L. F. *et al.* Normative data of the Barratt Impulsiveness Scale 11 (BIS-11)

for Brazilian adults. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 37, n. 3, p. 245–248, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1599>

MANOLIU, A. *et al.* SmoCuDa: A Validated Smoking Cue Database to Reliably Induce Craving in Tobacco Use Disorder. **European Addiction Research**, [S. l.], p. 1–8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000509758>

MARQUES, R. C. *et al.* Transcranial magnetic stimulation of the medial prefrontal cortex for psychiatric disorders: a systematic review. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 41, n. 5, p. 447–457, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0344>

MCCLERNON, F. J. *et al.* Hippocampal and Insular Response to Smoking-Related Environments: Neuroimaging Evidence for Drug-Context Effects in Nicotine Dependence. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 41, n. 3, p. 877–885, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.214>

MEMÓRIA, C. M. *et al.* Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, [S. l.], v. 28, n. 1, p. 34–40, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/gps.3787>

MENDOZA, J. E.; CAPLAN, B. Edinburgh Handedness Inventory. *In: Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Cham: Springer International Publishing, 2018. p. 1269–1271. *E-book*. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-57111-9_684

MENON, V. Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. **Trends in Cognitive Sciences**, [S. l.], v. 15, n. 10, p. 483–506, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>

MENON, V. Salience Network. *In: Brain Mapping*. [S. l.]: Elsevier, 2015. v. 2p. 597–611. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00052-X>

MIRON, J.-P. *et al.* The role of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: A call to increase the evidence base. **Brain Stimulation**, [S. l.], v. 13, n. 5, p. 1296–1297, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.06.013>

MOELLER, S. J.; KONOVA, A. B.; GOLDSTEIN, R. Z. Multiple ambiguities in the

measurement of drug craving. **Addiction**, [S. l.], v. 110, n. 2, p. 205–206, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/add.12726>

NAQVI, N. H.; BECHARA, A. The hidden island of addiction: the insula. **Trends in Neurosciences**, [S. l.], v. 32, n. 1, p. 56–67, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.09.009>

NAUCZYCIEL, C. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex for obsessive-compulsive disorder: a double-blind, crossover study. **Translational Psychiatry**, United States, v. 4, n. 9, p. e436–e436, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/tp.2014.62>

NODA, Y. *et al.* Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in depression: a systematic review. **Psychological Medicine**, [S. l.], v. 45, n. 16, p. 3411–3432, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0033291715001609>

NOËL, X.; BREVERS, D.; BECHARA, A. A triadic neurocognitive approach to addiction for clinical interventions. **Frontiers in Psychiatry**, [S. l.], v. 4, n. DEC, p. 1–14, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00179>

PETERS, S. K.; DUNLOP, K.; DOWNAR, J. Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment. **Frontiers in Systems Neuroscience**, [S. l.], v. 10, n. DEC, p. 1–23, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2016.00104>

POTVIN, S. *et al.* Cigarette Cravings, Impulsivity, and the Brain. **Frontiers in Psychiatry**, [S. l.], v. 6, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00125>

PRIPFL, J. *et al.* Transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex decreases cue-induced nicotine craving and EEG delta power. **Brain Stimulation**, [S. l.], v. 7, n. 2, p. 226–233, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.11.003>

REGNER, M. F. *et al.* The insula in nicotine use disorder: Functional neuroimaging and implications for neuromodulation. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 103, n. May, p. 414–424, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.06.002>

REYNOLDS, E. K.; MONTI, P. M. The Cue Reactivity Paradigm in Addiction Research. *In: The Wiley-Blackwell Handbook of Addiction Psychopharmacology*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2013. p. 381–410. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9781118384404.ch14>

RICHARDS, J. E. The Statistical Analysis of Heart Rate: A Review Emphasizing Infancy Data. *Psychophysiology*, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 153–166, 1980. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1980.tb00129.x>

ROSE, A. K. *et al.* Cue Reactivity. *In: Principles of Addiction*. [S. l.]: Elsevier, 2013. p. 413–423. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398336-7.00043-7>

ROSE, J. E. *et al.* Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Superior Frontal Gyrus Modulates Craving for Cigarettes. *Biological Psychiatry*, Rose, Jed E.: Center for Nicotine and Smoking Cessation Research, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Duke University Medical Center, Durham, NC, US, 27705, rose0003@mc.duke.edu, v. 70, n. 8, p. 794–799, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.031>

ROSENBERG, H. Clinical and laboratory assessment of the subjective experience of drug craving. *Clinical Psychology Review*, [S. l.], v. 29, n. 6, p. 519–534, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.06.002>

ROSENBERG, H. Defining and Assessing Drug Craving. *In: Principles of Addiction*. [S. l.]: Elsevier, 2013. p. 381–393. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398336-7.00040-1>

ROSSI, S. *et al.* Screening questionnaire before TMS: an update. Netherlands: [s. n.], 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.12.037>

ROSSI, S. *et al.* Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology*, [S. l.], v. 132, n. 1, p. 269–306, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>

ROTH, Y. *et al.* Deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder is efficacious even in patients who failed multiple medications and CBT. *Psychiatry Research*,

[S. l.], v. 290, p. 113179, 2020. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113179>

ROTH, Y.; PELL, G. S.; ZANGEN, A. Transcranial magnetic stimulation. *In: Neuromodulation in Psychiatry*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2016. p. 125–153. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9781118801086.ch8>

SALAMONE, J. D. *et al.* Mesolimbic Dopamine and the Regulation of Motivated Behavior. *In: [S. l.: s. n.]*. p. 231–257. *E-book*. Disponível em: https://doi.org/10.1007/7854_2015_383

SANDRINI, M.; COHEN, L. G.; CENSOR, N. Modulating reconsolidation: a link to causal systems-level dynamics of human memories. **Trends in Cognitive Sciences**, [S. l.], v. 19, n. 8, p. 475–482, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.06.002>

SANTOS, I. S. *et al.* Sensibilidade e especificidade do Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) entre adultos da população geral. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 29, n. 8, p. 1533–1543, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00144612>

SARMENTO, A. L. R. Apresentação e Aplicabilidade da Versão Brasileira da MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para Rastreamento de Comprometimento Cognitivo Leve. **Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo**, [S. l.], p. 82, 2009. Disponível em:
https://scholar.google.com.br/scholar?cluster=15695541383152390735&hl=pt-BR&as_sdt=2005&scioldt=0,5#0

SAYETTE, M. A. *et al.* The measurement of drug craving. **Addiction**, [S. l.], v. 95, n. 8, p. 189–210, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09652140050111762>

SAYETTE, M. A. The Role of Craving in Substance Use Disorders: Theoretical and Methodological Issues. **Annual Review of Clinical Psychology**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 407–433, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-021815-093351>

SAYETTE, M. A.; GRIFFIN, K. M.; SAYERS, W. M. Counterbalancing in Smoking Cue Research: A Critical Analysis. **Nicotine & Tobacco Research**, [S. l.], v. 12, n. 11, p. 1068–1079, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntq159>

SAYETTE, M. A.; TIFFANY, S. T. Peak provoked craving: an alternative to smoking cue-

reactivity. **Addiction**, [S. l.], v. 108, n. 6, p. 1019–1025, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.04013.x>

SCHUBERT, M.; CLARK, A.; DE LA ROSA, A. The Polar® OH1 Optical Heart Rate Sensor is Valid during Moderate-Vigorous Exercise. **Sports Medicine International Open**, [S. l.], v. 02, n. 03, p. E67–E70, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/a-0631-0920>

SCHWABE, L.; NADER, K.; PRUESSNER, J. C. Reconsolidation of human memory: brain mechanisms and clinical relevance. **Biological psychiatry**, [S. l.], v. 76, n. 4, p. 274–80, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.008>

SHAHBABAIE, A. *et al.* State dependent effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on methamphetamine craving. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 17, n. 10, p. 1591–1598, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S1461145714000686>

SHEFFER, C. E. *et al.* Preventing relapse to smoking with transcranial magnetic stimulation: Feasibility and potential efficacy. **Drug and Alcohol Dependence**, [S. l.], v. 182, n. September 2017, p. 8–18, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.09.037>

SHEPHARD, E. *et al.* Toward a neurocircuit-based taxonomy to guide treatment of obsessive–compulsive disorder. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41380-020-01007-8>

SHIFFMAN, S. *et al.* Smoker reactivity to cues: Effects on craving and on smoking behavior. **Journal of Abnormal Psychology**, [S. l.], v. 122, n. 1, p. 264–280, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/a0028339>

SPEER, A. M. *et al.* Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 48, n. 12, p. 1133–1141, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01065-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01065-9)

STAGG, C. J.; O’SHEA, J.; JOHANSEN-BERG, H. Imaging the effects of rTMS-induced cortical plasticity. **Restorative Neurology and Neuroscience**, [S. l.], v. 28, n. 4, p. 425–436, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/RNN-2010-0553>

STULTZ, D. J. *et al.* Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety with Respect to Seizures: A Literature Review. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [S. l.], v. Volume 16, p. 2989–3000, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/NDT.S276635>

TEIXEIRA, L. A.; PAROLI, R. Assimetrias Laterais em Ações Motoras: Preferência Versus Desempenho. **Motriz**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 1–8, 2000.

TROJAK, B. *et al.* Transcranial Magnetic Stimulation Combined With Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial. **Brain Stimulation**, Trojak, Benoit: Department of Psychiatry and Addictology, University Hospital of Dijon, B.P. 1519, Dijon, France, 21000, benoit.trojak@chu-dijon.fr, v. 8, n. 6, p. 1168–1174, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.06.004>

VOLKOW, N. D.; MICHAELIDES, M.; BALER, R. THE NEUROSCIENCE OF DRUG REWARD AND ADDICTION. **PHYSIOLOGICAL REVIEWS**, [S. l.], v. 99, n. 4, p. 2115–2140, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>

VOLKOW, N. D.; MORALES, M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. **Cell**, [S. l.], v. 162, n. 4, p. 712–725, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046>

WAGNER, D. D. *et al.* Spontaneous Action Representation in Smokers when Watching Movie Characters Smoke. **Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 31, n. 3, p. 894–898, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5174-10.2011>

WING, V. C. *et al.* High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, [S. l.], v. 139, n. 1–3, p. 264–266, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.006>

YALACHKOV, Y.; NAUMER, M. J. Involvement of action-related brain regions in nicotine addiction. **Journal of Neurophysiology**, [S. l.], v. 106, n. 1, p. 1–3, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/jn.00195.2011>

ZACK, M. *et al.* Effects of High Frequency Repeated Transcranial Magnetic Stimulation and Continuous Theta Burst Stimulation on Gambling Reinforcement, Delay Discounting, and Stroop Interference in Men with Pathological Gambling. **Brain Stimulation**, Zack, Martin: Neuroscience Research Department, Centre for Addiction and Mental Health, 33 Russell

Street, Toronto, ON, Canada, M5S 2S1, martin.zack@camh.ca, United States, v. 9, n. 6, p. 867–875, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.003>

ZAJKOWSKI, W. K.; KOSSUT, M.; WILSON, R. C. A causal role for right frontopolar cortex in directed, but not random, exploration. **eLife**, England, v. 6, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.7554/eLife.27430>

ZANGEN, A.; GEORGE, M. 3-Weeks of Prefrontal and Insular Deep TMS Combined With Cue-Induced Craving Significantly Increases Smoking Abstinence: Results From an International, Multi-Site, Randomized, Sham Controlled Trial. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 87, n. 9, p. S129, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.02.348>

APÊNDICE B – SUBMISSÃO DE ARTIGO ORIGINAL (MATERIAL SUPLEMENTAR)

PARADIGM DESIGN AND EXPERIMENTAL SETUP

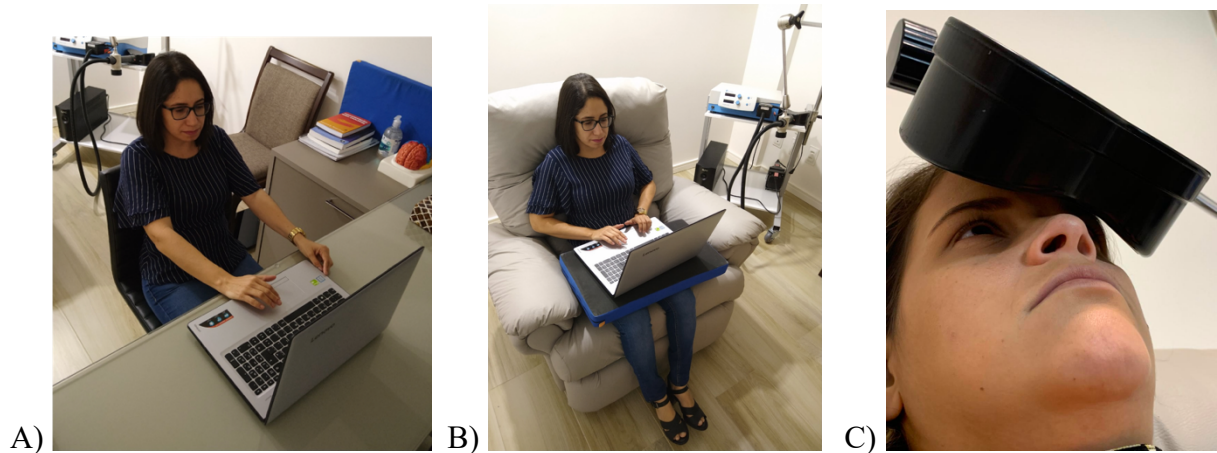


Figure S1. Lab staff members stage the setup for paradigm presentation and rTMS procedure: a) positioning for baseline and post-rTMS paradigm presentation and craving responses; b) positioning for pre-rTMS “boost” cue exposure; c) Fp1 coil positioning, with handle pointed at 12 o’clock and mechanical arm holding the coil.

Geneva Smoking Pictures images were obtained at:

https://figshare.com/articles/Supplementary_Material_for_The_Geneva_Smoking_Pictures_Development_and_Preliminary_Validation/4781005 . (KHAZAAL; ZULLINO; BILLIEUX, 2012)

International Affective Picture System authorization was conceded to author A.C. and the images were obtained at <http://csea.phhp.ufl.edu/downloadiaps.html>.

Blocks	Image number	Mean reactivity values	<i>P</i> value (baseline vs. post)
GSP baseline	1, 2, 12, 17, 20, 22, 31, 43, 45, 46.	Arousal: 5.5210 Dominance: 5.8210	Arousal: 0.7432 Dominance: 0.7656
GSP post-session	4, 8, 13, 15, 19, 21, 30, 40, 42, 44.	Arousal: 5.5760 Dominance: 5.7270	
GSP pre-session boost	5, 7, 26, 39, 41	Arousal: 5.938 Dominance: 5.3	
IAPS baseline	7000, 7004, 7014, 7018, 7019, 7025, 7026, 7030, 7031, 7035.	Arousal: 2.8710 Valence: 4.9850	Arousal: 0.7999 Valence: 0.2894
IAPS post-session	7002, 7010, 7012, 7016, 7020, 7021, 7041, 7090, 7100, 7490.	Arousal: 2.7960 Valence: 5.1350	

Table S1. Images chosen from each picture set and their respective normative reactivity values, and baseline vs. post-rTMS matching (paired *t*-tests).

The following paragraphs contain a detailed argumentation for the cue-reactivity paradigm's development, taking into account several theoretical and methodological issues.

Since carry over effects are not completely controlled for irrespective of cue presentation order being fixed or counterbalanced, and that the highest possible cue-reactivity for all cue types would increase overall craving (and associated augmentation effect) for the whole of the experiment, an unconventional smoking-first fixed order presentation was chosen, assuming that this would bias neutral cue blocks into being more craving-eliciting, especially in a severely addicted, craving-prone smoker population. Therefore, a cue block sequence effect was expected to happen and was used to possibly enhance augmentation. This decision trusted restrictive sampling and minimal withdrawal and expectancy periods to control for individual variability and thus minimize (expected) carry over and (possible) ceilings effects, so that cue groups were sufficiently different to assess instrument validity and reliability.

Based on previous models and discussion of methodological issues (AMIAZ *et al.*, 2009; BETTS *et al.*, 2021; CONTI; NAKAMURA-PALACIOS, 2014; DINUR-KLEIN *et al.*, 2014a; HANLON *et al.*, 2017b; LAROWE *et al.*, 2007a; LI *et al.*, 2013; REYNOLDS; MONTI, 2013; ROSENBERG, 2013; SAYETTE *et al.*, 2000; SAYETTE, 2016; SHIFFMAN *et al.*, 2013), some assumptions were considered for paradigm development: 1) an incentive-sensitization model of craving was adopted, considering it an acute, context-driven state (ROSENBERG, 2013), indicating that a brief paradigm would be sufficient and also useful in avoiding assessment fatigue (SHIFFMAN *et al.*, 2013); 2) lab-based exposure to picture sets has a large effect size on craving-reactivity and have been used in several trials (BETTS *et al.*, 2021); 3) paradigm presentation should be optimally timed for augmentation effect, as craving induction can be expected to last at least 15 minutes and have been shown to last up to 40 minutes (SAYETTE; GRIFFIN; SAYERS, 2010; SHIFFMAN *et al.*, 2013); 4) higher cue-reactivity yields better augmentation effect (AMIAZ *et al.*, 2009; DINUR-KLEIN *et al.*, 2014a; ROSE *et al.*, 2011); 5) especially in severe smokers, affectively neutral cues elicit more reactivity and do not act as truly neutral stimuli (REYNOLDS; MONTI, 2013; ROSENBERG, 2013); 6) priming of neutral with smoking-related stimuli further increases neutral cue-reactivity (REYNOLDS; MONTI, 2013; ROSENBERG, 2013); 7) restrictive sampling with high-craving, non-treatment seeking, severe smokers and minimal withdrawal and expectancy periods would reduce individual variability, background craving and possible ceiling effects (ROSENBERG, 2013; SAYETTE; GRIFFIN; SAYERS, 2010; SAYETTE; TIFFANY, 2013).

STASTICAL ANALYSES OUTPUT AND COMPLEMENTARY RESULTS

1. Paradigm validity and reliability

	Craving	
	Smoking	Neutral
Valid	24	24
Missing	0	0
Mean	4.225	3.529
Std. Deviation	1.289	1.409
Minimum	1.800	1.200
Maximum	6.200	5.500

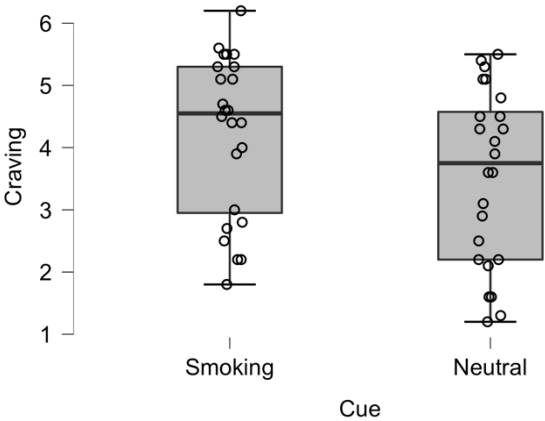


Table S2.
Descriptive statistics for whole sample
baseline craving values

Figure S2.
Boxplots for detection of outliers

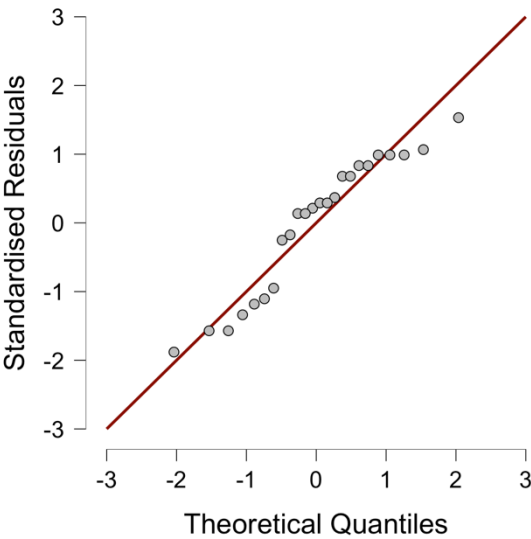


Figure S3.
Q-Q plot for baseline smoking cue-reactive
craving values (paired *t*-test).

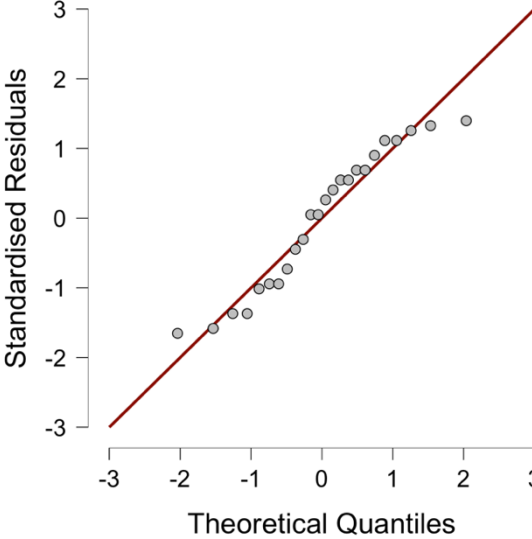


Figure S4.
Q-Q plot for baseline neutral cue-reactive
craving values (paired *t*-test).

2. Change in cue-reactive craving (2x2 ANOVA output)

Source of Variation	% of total variation	P value	P value summary	Significant?
Interaction	0,2836	,710	ns	No
Cue	1,031	,479	ns	No
Group	13,65	,013	*	Yes

ANOVA table	SS (Type III)	DF	MS	F (DFn, DFd)
Interaction	24,79	1	24,79	F (1, 42) = 0,1400
Cue	90,18	1	90,18	F (1, 42) = 0,5092
Group	1193	1	1193	F (1, 42) = 6,738
Residual	7439	42	177,1	

Post-hoc two-stage linear step-up

procedure (Benjamini, Krieger and Yekutieli)	Predicted (LS) mean diff,	Individual P Value
FPC - CTRL		
SMOK	-8,727	,124
NEUT	-11,67	,042*

Post-hoc unpaired t test

P value	0,0449
P value summary	*
Significantly different (P < 0.05)?	Yes
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
t, df	t=4,556, df=2

Test for normal distribution	FPC SMOK	FPC NEUT	CZ SMOK	CZ NEUT
Shapiro-Wilk test				
W	0,8689	0,9304	0,8771	0,9208
P value	0,06	0,38	0,10	0,33
Passed normality test (alpha=0.05)?	Yes	Yes	Yes	Yes
P value summary	ns	ns	ns	ns
Number of values	12	12	11	11

Detection of outliers	FPC			
	SMOK	FPC NEUT	CZ SMOK	CZ NEUT
Method ROUT (Q = 1%)				
n	12	12	11	11
Outliers	0	0	0	0

3. Change in HR reactivity (2x2 ANOVA output)

Source of Variation	% of total variation	P value	Summary	Significant?
Interaction	0,3881	,689	ns	No
Cue	0,06895	,866	ns	No
Group	3,889	,210	ns	No

ANOVA table	SS	DF	MS	F (DFn, DFd)	P value
Interaction	0,2995	1	0,2995	F (1, 40) = 0,1623	P=,689
Cue	0,05320	1	0,05320	F (1, 40) = 0,02883	P=,866
Group	3,000	1	3,000	F (1, 40) = 1,626	P=,210
Residual	73,81	40	1,845		

Detection of outliers	HR			
	FPC	HR FPC	HR CZ	HR CZ
	SMOK	NEUT	SMOK	NEUT
Method				
ROUT (Q = 1%)				
n	11	11	11	11
Outliers	0	0	0	0

	HR FPC	HR FPC	HR CZ	HR CZ
	SMOK	NEUT	SMOK	NEUT
Test for normal distribution				
Shapiro-Wilk test				
W	0,9174	0,9680	0,8526	0,8782
P value	0,30	0,87	0,05	0,10
Passed normality test (alpha=0.05)?	Yes	Yes	No	Yes
P value summary	ns	ns	*	ns
Number of values	11	11	11	11

4. Correlations and moderator effect analysis

Other than the MoCA recall x Change in neutral cue-reactivity correlation reported in the main text two other correlations were significant but with $r < 0.5$: Pearson's correlations found a moderate negative correlation between BIS-11 motor impulsivity items and change in cue-reactive craving to neutral cues ($n = 23$, $p = 0.024$, $r = -0.409$) and a positive moderate correlation between baseline QSU-B and change in HR reactivity to neutral cues ($n = 22$, $p = 0.049$, $r = 0.424$). There were no outliers detected for any of the reported variables by the ROUT method (Q = 1%) and continuous variables were all normality distributed (lowest p for Shapiro-Wilk = 0.35).

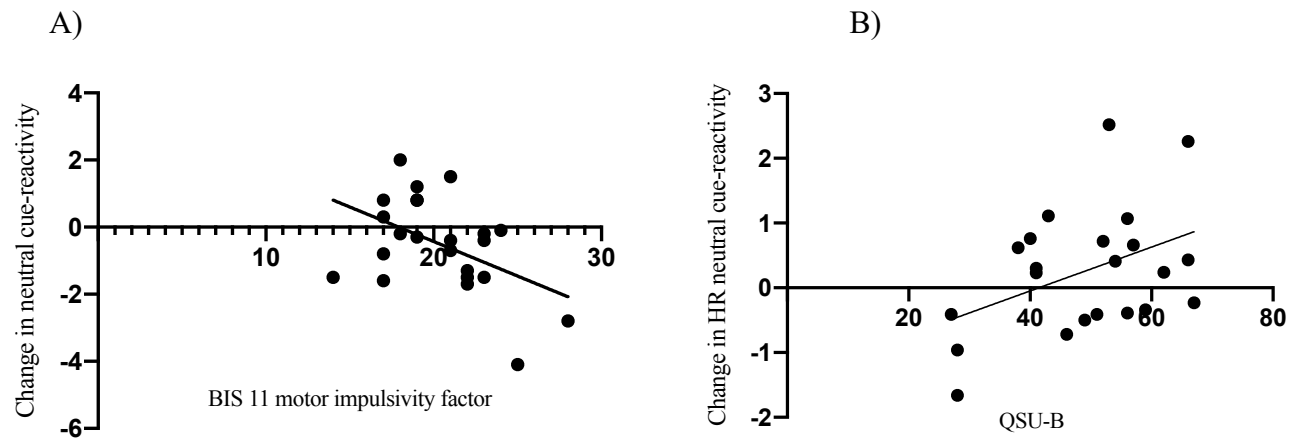


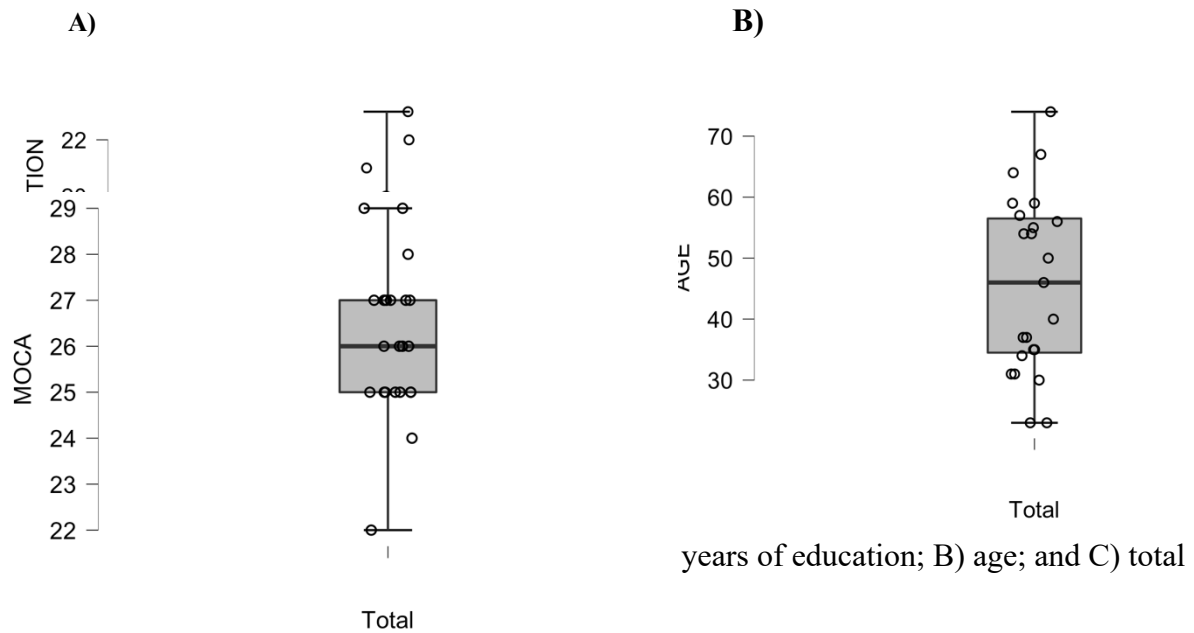
Figure S5. A) Correlation between effects of rTMS on craving neutral cue-reactivity and BIS-11 motor impulsivity items score. B) Correlation between effects of rTMS on heart rate neutral cue-reactivity and baseline QSU-B score. BIS-11 = Barratt Impulsiveness Scale; QSU-B = Questionnaire of smoking urges - brief

Output and assumptions check for the moderator effect analyses of age, years of education and total MoCA score for the MoCA recall x Change in neutral cue-reactivity correlation (dependent variable) can be seen below. Additionally, there was homoscedasticity, as assessed by visual inspection of the studentized residuals plotted against the predicted values.

Descriptive Statistics

	YEARS OF EDUCATION	AGE	MOCA
Valid	23	23	23
Missing	0	0	0
Mean	16.130	45.696	26.087
Std. Deviation	3.402	14.583	1.593
Shapiro-Wilk	0.927	0.949	0.931
P-value of Shapiro-Wilk	0.093	0.276	0.113

Figure S6. Descriptives for variables included in moderator effect analysis for the MoCA recall x Change in neutral cue-reactivity association.



A)

Coefficients

Model		Unstandardized	Standard Error	Standardized	t	p	95% CI		Collinearity Statistics	
							Lower	Upper	Tolerance	VIF
H ₀	(Intercept)	2.203	0.985		2.235	0.036	0.153	4.252		
	MOCA RECALL	-0.789	0.277	-0.528	-2.849	0.010	-1.365	-0.213	1.000	1.000
H ₁	(Intercept)	3.009	1.615		1.863	0.077	-0.361	6.378		
	MOCA RECALL	-0.859	0.302	-0.575	-2.848	0.010	-1.488	-0.230	0.869	1.151
	AGE	-0.012	0.020	-0.128	-0.635	0.532	-0.053	0.028	0.869	1.151

B)

Coefficients

Model		Unstandardized	Standard Error	Standardized	t	p	95% CI		Collinearity Statistics	
							Lower	Upper	Tolerance	VIF
H ₀	(Intercept)	2.203	0.985		2.235	0.036	0.153	4.252		
	MOCA RECALL	-0.789	0.277	-0.528	-2.849	0.010	-1.365	-0.213	1.000	1.000
H ₁	(Intercept)	1.432	1.364		1.050	0.306	-1.413	4.277		
	MOCA RECALL	-0.896	0.308	-0.599	-2.912	0.009	-1.537	-0.254	0.824	1.214
	YEARS OF EDUCATION	0.070	0.085	0.170	0.824	0.420	-0.108	0.249	0.824	1.214

C)

Model		Unstandardized	Standard Error	Standardized	t	p	95% CI		Collinearity Statistics	
							Lower	Upper	Tolerance	VIF
H ₀	(Intercept)	2.203	0.985		2.235	0.036	0.153	4.252		
	MOCA RECALL	−0.789	0.277	−0.528	−2.849	0.010	−1.365	−0.213	1.000	1.000
H ₁	(Intercept)	1.043	4.411		0.236	0.816	−8.158	10.243		
	MOCA RECALL	−0.814	0.298	−0.544	−2.735	0.013	−1.435	−0.193	0.906	1.103
	MOCA	0.048	0.177	0.054	0.270	0.790	−0.321	0.416	0.906	1.103

Figure S8. Linear regression output for the moderator effect analysis with collinearity data for: A) age; B) years of education; C) total MoCA score.

5. Baseline differences between groups and follow-up data statistical analyses plan

Baseline differences between FPC and control groups were investigated by unpaired *t* or Mann-Whitney U tests, as appropriate according to variable type and data distribution. Seven-day follow-up measures were compared between groups (FPC vs. control) by unpaired *t* or Mann-Whitney U tests, according to variable type and data normality.

HEART RATE DATA

1. Measurement and data handling procedures

The Polar OH1 device was placed on the participant's left forearm (position as specified by maker). Visual inspection of heart rate (HR) data revealed significant interference during the first minute of most recordings and only the data for the last two blocks (one neutral and one smoking-related) was considered for analysis. This interference was attributed to low quality of recording by the chosen device, since it did not happen for every participant and there was no identifiable cause for this artifact, considering the sensor's optical technology. For each cue presentation a 10-second HR epoch was created, starting 3 seconds before the presentation of the actual cue. This procedure resulted in 20 epochs (5 for each cue type before and after rTMS). The initial 3 seconds of each epoch corresponded to the gaze fixation slide presentation and were used as baseline, in a procedure similar to Larowe *et al*, 2007 (LAROWE *et al.*, 2007b). Thus, HR reactivity was calculated subtracting the mean HR of the remaining 7 seconds from the mean baseline HR.



Figure S9. Example of HR armband sensor positioning on left forearm.

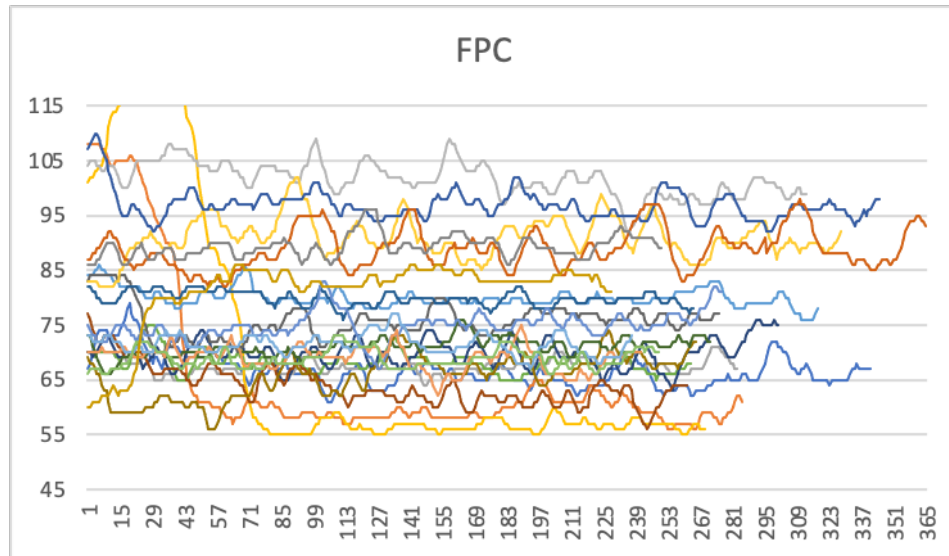


Figure S10. Sample raw HR data for the whole duration of the cue-reactivity paradigm for FPC group. Both pre- and post-rTMS data are plotted. Notice extreme variability (artifact) usually occurring up to 60 – 70 seconds from the beginning of recording for some participants.

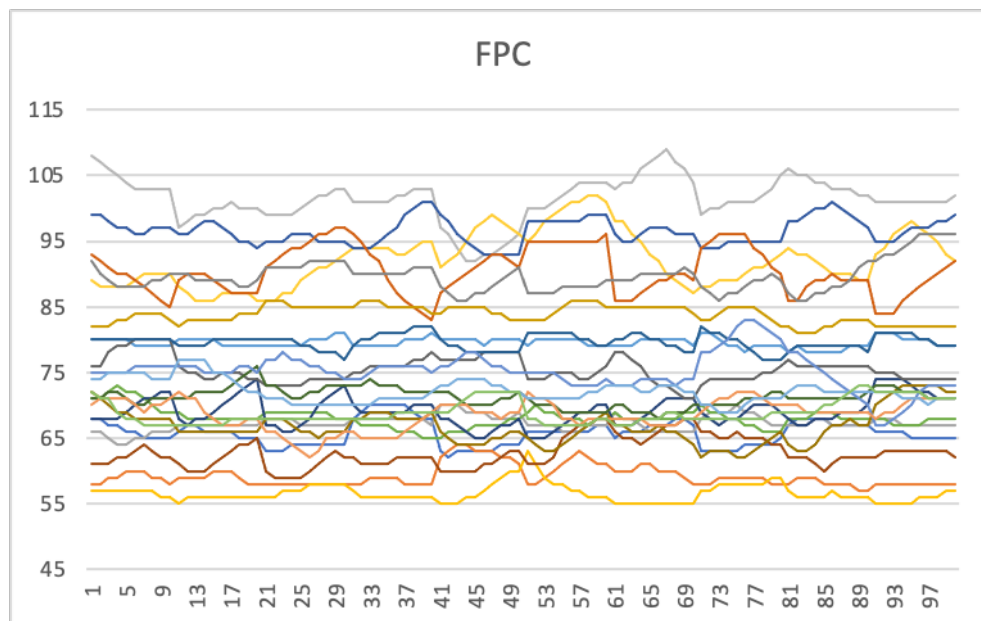


Figure S11. Data after trimming to include only the epochs corresponding to the second neutral and smoking-related cue blocks (five 10 seconds epochs for each cue type, 100 seconds total).

2. Statistical analysis and results

Mean and change values were used similar to the cue-reactive craving data procedure in this experiment and also based on previous studies (BALBINOT; ARAÚJO; LUCENA-SANTOS, 2014; ROSENBERG, 2009). HR data for one participant in the FPC group was lost due to technical problems and was not included in the analysis. As mentioned in the previous section regarding the statistical analysis of HR data and in the main text, there were no significant differences between or within groups.

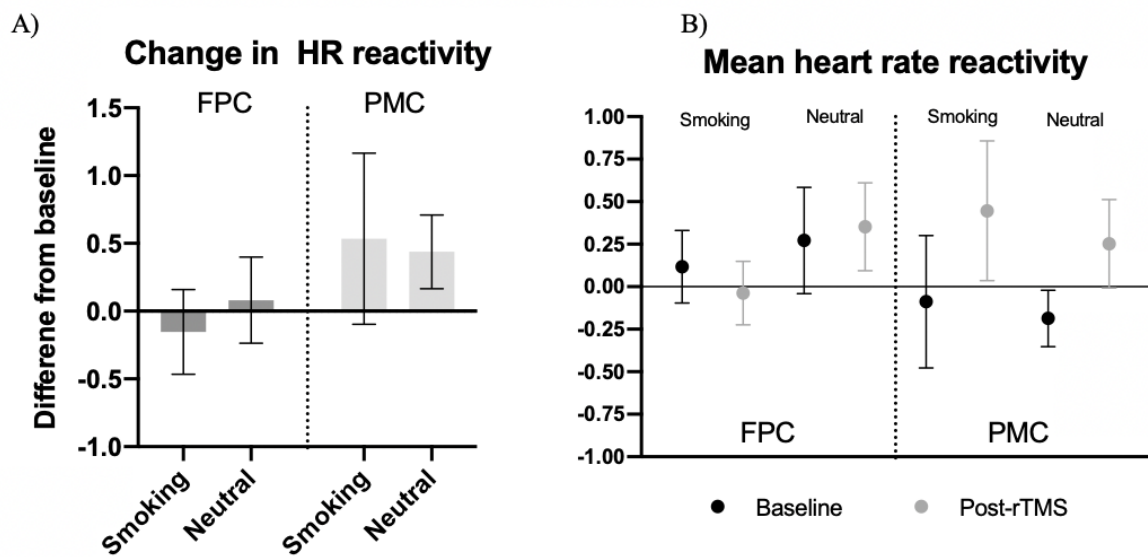


Figure S12. A) Mean change (post-rTMS – baseline) in HR reactivity by conditions; B) Mean HR reactivity by time, group and cue type. Data below is plotted as mean and standard error of mean.

ADVERSE EVENTS REPORT AND PARTICIPANT BLINDING CONFIRM

	Headache	Neck pain	Scalp pain	Itching	Tingling	Burning	Rash	Drowsiness	Inattention	Mood change	Extra	TOTAL (max = 110)
FPC	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	0	12
FPC	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	11
FPC	1	2	3	1	2	1	1	2	1	2	0	16
FPC	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	10
FPC	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	10
FPC	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	0	12
FPC	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0	11
FPC	2	2	1	1	1	1	1	2	2	1	0	14
FPC	1	2	1	1	1	1	1	3	1	1	2 (dizziness)	15
FPC	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	0	12
FPC	1	1	2	1	2	1	1	2	1	1	2 (impatience)	15
FPC	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	0	12
PMC	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0	12
PMC	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0	11
PMC	2	1	1	1	1	1	2	3	1	1	0	14
PMC	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	10
PMC	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	0	12
PMC	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	10
PMC	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	0	12
PMC	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	10
PMC	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	10
PMC	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	10
PMC	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	10
PMC	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	0	11

Table S3. Detailed adverse events report for each participant. All items could be scored from 1 – 10 and an extra item with an open space for additional events was also included.

ID	Group	Perceived allocation
23	FPC	Control
8	PMC	Intervention
26	PMC	Control
27	PMC	Intervention
10	PMC	Intervention
28	PMC	Intervention
49	FPC	Intervention
96*	PMC	Intervention
20	PMC	Intervention
111	FPC	Intervention
89	PMC	Intervention
73	PMC	Intervention
99	FPC	Intervention
72	FPC	Intervention
63	PMC	Intervention
123	PMC	Intervention
126	FPC	Intervention
129	FPC	Intervention
128	FPC	Intervention
130	FPC	Intervention
132	FPC	Intervention
134	PMC	Intervention
127	FPC	Intervention
119	PMC	Intervention

Table S4. Perceived group allocation (intervention or control) reported by each participant. * = participant 96 was not exposed to the pre-rTMS cue-reactivity paradigm and was excluded from statistical analysis.

MOCA PERMISSION FOR USE AND CERTIFICATION

RE: MoCA© Permission Request

De : MoCa <info@mocatest.org> Qua, 13 de jun de 2018 16:35
Assunto : RE: MoCA© Permission Request 2 anexos
Para : rodrigo cmarques <rodrigo.cmarques@ufpe.br>
Cc : Ziad Nasreddine <ziad.nasreddine@mocaclinic.ca>

Hello,

Thank you for your interest in the MoCA©.

You are welcome to use the MoCA© Test as you described below with no further permission requirements.

No changes or adaptations to the MoCA© Test and instructions are permitted.

All the best,



Kathleen Gallant, MSOT
 Occupational Therapist/ Psychometrician
 On behalf of Dr Ziad Nasreddine, Neurologist, MoCA© Copyright Owner
 MoCA Clinic & Institute
 4896 Taschereau Blvd, suite 230
 Greenfield Park, Quebec, Canada, J4V 2J2
 Tel : (450) 672-7766 #222 Fax : (450) 672-3899
kathleen.gallant@mocaclinic.ca
www.mocatest.org / www.alzheimer.TV

Get the latest Alzheimer News, brought to you by the MoCA Clinic and Institute:



De : MoCa Test [mailto:info@mocatest.org]
Envoyé : 2 juin 2018 19:54
À : info@mocatest.org
Objet : MoCA© Permission Request

Study Title*	Dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for craving in tobacco use disorder
Study Objectives*	A clinical trial to investigate the effects of a dorsomedial rTMS protocol on cue-induced craving. MoCA in Brazilian Portuguese will be used as a general cognitive assessment for patient selection.
Source of Funding*	Personal
Name of Principal Investigator*	Rodrigo Coelho Marques
Institution*	Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
Country*	Brazil

Figure S13. Permission for using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in research granted to author R.C.M.



Figure S14. Certificate of completion of training for MoCA administration granted to author R.C.M.

CALL FOR PARTICIPANTS



Figure S15. University website (<https://www.ufpe.br/>) news section with call for participants in the research.

A similar note was published both in physical and online versions of a local newspaper, as can be seen in the following link:

<https://blogs.ne10.uol.com.br/casasaudavel/2019/01/27/tabagismo-psiquiatra-da-ufpe-convoca-voluntarios-para-avaliar-efeito-de-tecnica-na-reducao-do-desejo-de-fumar/>

Você gostaria de participar de uma **pesquisa experimental** sobre o uso de uma modalidade terapêutica inovadora (**Estimulação Magnética Transcraniana - EMT**) para o **tabagismo**?

Por favor, leia os itens abaixo e veja se você (ou alguém que você conhece) poderia participar!

- Não estar em tratamento para o tabagismo no momento;
- Não ter história de epilepsia ou crise convulsiva;
- Ter no mínimo 18 anos;
- Ensino médio completo;
- Destro (uso predominante da mão direita);
- Não estar grávida;
- Não usar medicações: bupropiona, vareniclina ou nortriptilina.

Caso tenha interesse e se enquadre nas características acima descritas, por favor entrar em contato através do e-mail pesquisa.tabagismo.emt@gmail.com ou através do WhatsApp pelo número 81 999987851 (Rodrigo), iremos responder com mais detalhes sobre o estudo e dar início ao processo de triagem.

Obrigado!

Figure S16. Sample of one of the calls for participants published on social media by the researchers stating general eligibility criteria and directing possible volunteers to the first steps of the screening process.

APÊNDICE C – PUBLICAÇÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO (REVISÃO SISTEMÁTICA)

> [Braz J Psychiatry](#). 2019 May 30;41(5):447-457. doi: 10.1590/1516-4446-2019-0344. eCollection 2019.

Transcranial magnetic stimulation of the medial prefrontal cortex for psychiatric disorders: a systematic review

Rodrigo C Marques ^{1 2}, Larissa Vieira ^{2 3}, Déborah Marques ^{2 3}, Amaury Cantilino ^{1 2}

Affiliations + expand

PMID: 31166547 PMCID: [PMC6796817](#) DOI: [10.1590/1516-4446-2019-0344](#)

[Free PMC article](#)

Abstract

Objective: The medial prefrontal cortex (mPFC) is a highly connected cortical region that acts as a hub in major large-scale brain networks. Its dysfunction is associated with a number of psychiatric disorders, such as schizophrenia, autism, depression, substance use disorder (SUD), obsessive-compulsive disorder (OCD), and anxiety disorders. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) studies targeting the mPFC indicate that it may be a useful therapeutic resource in psychiatry due to its selective modulation of this area and connected regions.

Methods: This review examines six mPFC rTMS trials selected from 697 initial search results. We discuss the main results, technical and methodological details, safety, tolerability, and localization strategies.

Results: Six different protocols were identified, including inhibitory (1 Hz) and excitatory (5, 10, and 20 Hz) frequencies applied therapeutically to patient populations diagnosed with major depressive disorder, OCD, autistic spectrum disorder, SUD, specific phobia, and post-traumatic stress disorder (PTSD). In the OCD and acrophobia trials, rTMS significantly reduced symptoms compared to placebo.

Conclusion: These protocols were considered safe and add interesting new evidence to the growing body of mPFC rTMS literature. However, the small number and low methodological quality of the studies indicate the need for further research.

APÊNDICE D – PUBLICAÇÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO (CARTA AO EDITOR)

[Braz J Psychiatry](#). 2020 Jan-Feb; 42(1): 109–110.

PMCID: PMC6986491

Published online 2020 Jan 24. doi: [10.1590/1516-4446-2019-0707](https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0707)

PMID: [32022167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32022167/)

Comment on “Transcranial magnetic stimulation of the medial prefrontal cortex for psychiatric disorders: a systematic review”

[Rodrigo C. Marques](#),¹ [Amaury Cantilino](#),^{1,2} and [Abraham Zangen](#)³

► [Author information](#) ▼ [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

Received 2019 Sep 12; Accepted 2019 Dec 9.

In a recent issue, the *Brazilian Journal of Psychiatry* published a systematic review on transcranial magnetic stimulation of the medial prefrontal cortex for psychiatric disorders conducted by two of the authors of this letter (RCM and AC).¹ It has since come to our attention that a multicenter clinical trial of great relevance to the topic was not included in the review. This unfortunate oversight was due to the trial's publication taking place after acceptance of the review. Nonetheless, the importance of this trial is such that it would have influenced our overall analysis of the literature on medial prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation (mPFC TMS), which motivated this correspondence.

The study in question, conducted by Carmi et al.,² is the largest randomized controlled trial to date investigating the use of mPFC TMS in the treatment of a psychiatric disorder. In 11 centers across the United States, Canada, and Israel, the researchers tested the efficacy of 20 Hz mPFC TMS in 99 patients with obsessive-compulsive disorder (OCD). The main outcome measure was the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS). Repetitive TMS was performed with an H-coil, which produces deeper and larger stimulation volumes than those of regular coils. Before and during the TMS session, a personalized OCD symptom provocation technique was used to activate the relevant neural circuitry being targeted. The trial design and sample size were based on a pilot study previously completed by part of the same group.³

The intervention resulted in a significantly different decrease in YBOCS measures between the active and sham groups ($p = 0.01$), with an effect size of 0.69. The between-group difference was maintained at 1-month follow-up, with a response rate of 45.2% in the active treatment group vs. 17.8% in the sham group. Had it been included in the review, this trial would have a low risk of bias according to the quality assessment tool. It would also have changed the tone of our conclusions, since it figures as the first high-quality mPFC TMS trial with a relatively large sample, offering solid evidence for the clinical application of this intervention, expanding on findings from pilot trials and smaller studies.

Other than the clinical importance of this publication, the successful therapeutic use of mPFC TMS emphasizes the value of a circuit-based approach to mental illness, and how neuromodulation interventions such as TMS can be effectively used for this purpose.⁴ Greater understanding of the neurobiology of

APÊNDICE E – PUBLICAÇÃO DE CAPÍTULO DE LIVRO

13 - Neuroanatomia das emoções: do lobo límbico às redes neurais

Neuroanatomy of emotions: from the
limbic lobe to brain networks

Rodrigo Coelho Marques¹, Larissa Vieira², Amaury Cantilino

Abstract

The scientific literature often uses terms such as “limbic structures” or “limbic system” to describe regions of the nervous system that participate in emotional processes. Nonetheless, these concepts have been thoroughly revised over the last 150 years and there is no clear consensual definition for which regions are actually “limbic” or otherwise. This chapter will summarize the evolution of the concept of a limbic system and discuss the main neural structures that are credited as taking part in the elaboration and perception of emotional states.

Keywords: Limbic system, emotions, large scale brain networks.

Introdução

Atualmente é comum encontrarmos na literatura termos como “sistema límbico” ou “estruturas límbicas”, os quais se referem a regiões do sistema nervoso que possuem alguma participação na produção dos estados afetivos. Essa terminologia, apesar de bastante disseminada, não é consistente em sua definição e apresenta fragilidades conceituais importantes. Contudo, a noção de sistema límbico tem sido um paradigma importante para guiar a pesquisa neurocientífica, possuindo valor heurístico relevante. Este capítulo revisará a evolução teórica que ampara a definição desse sistema, assim como os principais achados relativos às estruturas individuais que o compõem.

¹ Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil.

² Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, UFPE, Recife, PE, Brazil.

ANEXO A – DECLARAÇÃO DE VÍNCULO COM PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO

CNPJ: 24.134.488/0001-08
Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE
coord.strictosensu@ufpe.br

DECLARAÇÃO

Declaramos, para os fins a que se fizerem necessários, que **RODRIGO COELHO MARQUES** é aluno(a) REGULAR vinculado(a) a este(a) universidade, sob o número **20193001170**, no programa de **NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO - DOUTORADO - DOUTORADO - RECIFE**.

PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
do(a) UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, em Recife, 03 de março de 2021.

Código de verificação:
b6236faf4c

Para verificar a autenticidade deste documento acesse <https://sigaa.ufpe.br/sigaa/documentos>, informando a matrícula, data de emissão do documento e o código de verificação.

ATENÇÃO

ESTE DOCUMENTO NÃO É VÁLIDO PARA FINS DE SOLICITAÇÃO DE VAGA EM OUTRA INSTITUIÇÃO DE ENSINO SUPERIOR. CASO SEJA NECESSÁRIO TAL DOCUMENTO, É NECESSÁRIO COMPARECER AO DAE.

ANEXO B – CARTA DE ANUÊNCIA**Carta de Anuência**

Declaro para os devidos fins que o pesquisador **Rodrigo Coelho Marques**, está autorizado a desenvolver o seu projeto de pesquisa do mestrado **"Estimulação magnética transcraniana inibitória do córtex pré-frontal dorsomedial esquerdo para redução do craving no tabagismo"**, sob orientação do Prof. Dr. Amaury Cantilino da Silva Júnior, nas dependências da Singular – Psiquiatria e Neuromodulação, situada no empresarial Clinical Center Karla Patrícia, av. Eng. Domingos Ferreira, 646, sala 204, Pina, Recife-PE, da qual o pesquisador é proprietário. Essa autorização inclui livre acesso ao uso do espaço físico da clínica e dos equipamentos necessários, sobretudo o estimulador magnético MagPro R20.

Essa anuência tem como pressuposto o cumprimento dos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os dados pessoais dos sujeitos da pesquisa exclusivamente para fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou comunidades.

Antes de iniciar a coleta de dados, o pesquisador estará de posse do parecer consubstanciado devidamente aprovado, emitido pelo Comitê de ética em Pesquisa envolvendo seres humanos, credenciado ao sistema CEP/CONEP.

Recife, 07 de janeiro de 2019

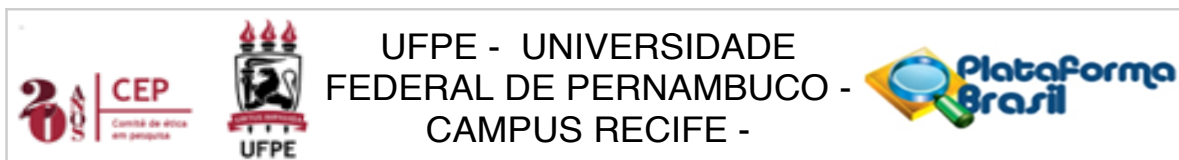
Dr. Rodrigo Marques

Diretor da Singular – Psiquiatria e Neuromodulação

(81) 3097.5880
(81) 9 9741.5557

Avenida Domingos Ferreira, nº 636, Sala
204 Edif. Clinical Center, Pina Recife-PE.
CEP 51011-050

ANEXO C – TERMO CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estimulação magnética transcraniana inibitória do córtex pré-frontal dorsomedial esquerdo para redução do craving no tabagismo

Pesquisador: Rodrigo Coelho Marques

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 93930318.1.0000.5208

Instituição Proponente: Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Continuação do Parecer: 3.114.912

pacientes que sofrem do transtorno por uso de substâncias.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As cartas de anuências, termo de confidencialidade, currículos e termo de consentimento livre e esclarecido estão devidamente anexados. A folha de rosto está devidamente assinada e carimbada pela Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). O orçamento de aproximadamente 1.700,00 reais será de responsabilidade do pesquisador principal. O cronograma é compatível para a execução do projeto e consta que a coleta de dados só começará após aprovação pelo comitê de ética.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

A emenda foi avaliada e APROVADA pelo colegiado do CEP.

ANEXO D – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE EM PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E
CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

Título do projeto: Estimulação magnética transcraniana inibitória do córtex pré-frontal dorsomedial esquerdo para redução do *craving* no tabagismo

Pesquisador responsável: Rodrigo Coelho Marques

Instituição de origem do pesquisador: Universidade Federal de Pernambuco

Telefone para contato: (81) 999987851

E-mail: rodrigocoelho@ufpe.br

Endereço: Rua Silvino Lopes 125, apto 603, Casa Forte, Recife-PE 52061-490

O pesquisador do projeto acima identificado assume o compromisso de:

- Preservar o sigilo e a privacidade dos voluntários cujos dados serão coletados (informações sócio-demográficas e resultados de medidas por escalas ou questionários);
- Assegurar que as informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do projeto em questão;

O pesquisador declara que os dados coletados nesta pesquisa (entrevistas, questionários e avaliações) ficarão armazenados em pastas de arquivo e computadores pessoais dos pesquisadores, sob a responsabilidade dos participantes envolvidos, pelo período mínimo de cinco anos, no endereço acima citado.

O pesquisador declara ainda que antes de iniciar a coleta de dados, deverá haver o parecer consubstanciado devidamente aprovado, emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos, credenciado ao sistema CEP/CONEP.

Recife, 02 de julho de 2018

A handwritten signature in black ink, reading 'Rodrigo Coelho Marques', is written over a horizontal line.

Rodrigo Coelho Marques
Pesquisador responsável

ANEXO E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Modelo para maiores de 18 anos; de acordo com a Resolução 466/12 - CNS)

Convidamos o (a) Sr. (a) a participar, como voluntário (a), da pesquisa “Estimulação magnética transcraniana inibitória do córtex pré-frontal dorsomedial esquerdo para redução do craving no tabagismo”, que está sob a responsabilidade do pesquisador Rodrigo Coelho Marques, mestrando do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da UFPE. Endereço do pesquisador responsável: Rua Silvino Lopes, 125, apto 603, 52061-490, Casa Forte, Recife-PE. Telefone: (81) 999987851. E-mail: rodrigocoelhoamarques@gmail.com Também participam desta pesquisa: Amaury Cantilino da Silva Júnior – orientador. Telefone: (81) 34634706, e-mail: cantilino@hotmail.com.

Este termo de consentimento pode conter informações que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre sua participação na pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Objetivo da pesquisa: investigar os efeitos de um dispositivo de estimulação magnética sobre uma região frontal do cérebro (córtex pré-frontal dorsomedial) na intensidade do craving (“fissura”) em tabagistas.

Procedimentos da Pesquisa: se concordar em participar, o Sr. (a) precisará preencher, no ato do recrutamento, a dez questionários breves, além de uma entrevista clínica com médico psiquiatra: 1) um questionário demográfico e sobre critérios de elegibilidade para a participação na pesquisa, em que serão perguntadas algumas informações pessoais gerais e outras relevantes para a pesquisa; 2) o questionário de segurança para estimulação magnética transcraniana, para afastar possíveis fatores de risco pessoais que podem ser aumentados pelo procedimento; 3) um questionário para determinar o uso preferencial das mão esquerda ou direita (Inventário de Lateralidade de Edinburgh); 4) avaliação para risco de transtorno depressivo (Patient Health

Questionnaire-9, PHQ-9); 5) avaliação para presença de sintomas de ansiedade (Generalized Anxiety Disorder Screener – GAD-7); 6) teste para triagem de comprometimento cognitivo (Montreal Cognitive Assessment - MoCA), o qual é realizado por um entrevistador; 8) uso de drogas (Questionário para Uso de Tabaco, Álcool e Outras Drogas – ASSIST), contendo questões sobre o uso de oito classes de substâncias psicoativas (álcool, maconha, cocaína, estimulantes, sedativos, inalantes, alucinógenos e opiáceos); 9) avaliação da gravidade do tabagismo (Teste de Dependência à Nicotina de Fagerström); e 10) questionário para verificar a presença de fissura (craving) por cigarro (Questionnaire of Smoking Urges-Brief).

Caso o resultado dos questionários de triagem permita sua inclusão no estudo, em seguida o (a) Sr (a). será familiarizado com uma apresentação de imagens relacionadas ao uso do tabaco, as quais são exibidas através de um programa de computador que também coleta respostas sobre como o (a) Sr (a). se sente em relação às imagens através de um teclado numérico. Essa apresentação é semelhante à que será aplicada durante o experimento, portanto essa etapa também possui a finalidade de tirar possíveis dúvidas e esclarecer detalhes sobre como o experimento será realizado.

O experimento será realizado até 7 dias após a triagem. Antes do experimento, o Sr (a). passará por uma exposição de imagens relacionadas ao tabagismo acompanhadas de perguntas. Depois desse período, novamente haverá uma apresentação contendo imagens relacionadas ao tabagismo e, logo após, iniciar-se-á o experimento com a estimulação magnética transcraniana.

O experimento consiste em uma sessão de estimulação magnética transcraniana com duração de aproximadamente 20 minutos. O tipo exato de estímulo será determinado através de sorteio e não será conhecido pelo (a) Sr. (a). Depois da estimulação, haverá um terceiro e último momento de exposição às imagens relacionadas ao tabagismo com perguntas. Após esta fase, será apresentada uma escala de efeitos adversos da estimulação transcraniana aplicada pelo pesquisador. Depois o (a) Sr. (a) estará liberado (a). 7 dias após o experimento o pesquisador entrará em contato para avaliar o impacto do procedimento sobre a gravidade do tabagismo, realizando uma pequena série de perguntas que durarão por volta de 5 minutos.

Todos esses procedimentos já foram utilizados anteriormente e oferecem riscos mínimos à saúde dos indivíduos submetidos a eles.

Possíveis riscos àqueles submetidos à pesquisa: o estudo oferece poucos riscos à saúde dos participantes, uma vez que as técnicas que serão empregadas já são bem estabelecidas na literatura científica e serão realizadas sob a supervisão de pesquisadores experientes na área.

Pode-se considerar um risco que alguns questionamentos propostos para avaliação dos voluntários possam deixá-los constrangidos ou desconfortáveis, porém todas as informações obtidas mediante a coleta serão mantidas em sigilo, respeitando assim a privacidade dos indivíduos. Além disso, os voluntários podem relatar alguns efeitos adversos comuns durante ou após a aplicação da estimulação magnética transcraniana, principalmente incômodo no local da estimulação e dor de cabeça; no entanto, esses sintomas são leves e passageiros e o (a) Sr (a). poderá interromper o procedimento a qualquer momento, caso o deseje. O único efeito adverso considerado potencialmente grave é a convulsão, evento muito raro (<0.1%). O risco de convulsão será minimizado através da triagem, excluindo indivíduos que possuam risco aumentado para essa complicação.

Possíveis benefícios àqueles submetidos à pesquisa: através da sua participação na pesquisa, o (a) Sr. (a) poderá reduzir a intensidade do craving (fissura) pelo cigarro, o que também pode diminuir a gravidade do tabagismo. A diminuição tabagismo possui inúmeros benefícios para a saúde física e mental, a curto e longo prazo. Além disso, os resultados do estudo poderão contribuir para o maior conhecimento das bases neurais da dependência, dos efeitos da estimulação magnética transcraniana nesse processo e, possivelmente, para o desenvolvimento futuro de novos recursos terapêuticos para esse transtorno.

O (a) Sr. (a) poderá desistir de sua participação na pesquisa a qualquer momento, caso o deseje. As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre alguns dos responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (entrevistas, questionários e avaliações) ficarão armazenados em pastas de arquivo e computadores pessoais dos pesquisadores, sob a responsabilidade dos participantes envolvidos, pelo período mínimo de cinco anos, no endereço acima citado.

O(a) senhor(a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de despesas). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da UFPE no endereço: Avenida da Engenharia s/n – 1 andar sala 4 – Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br.

Assinatura do pesquisador

Eu, _____ -

_____, CPF _____, idade _____, declaro que fui devidamente informado e esclarecido sobre a pesquisa **“Estimulação magnética transcraniana inibitória do córtex pré-frontal dorsomedial esquerdo para redução do *craving* no tabagismo”**, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade. Estou ciente que os resultados deste estudo poderão ser aproveitados para fins de ensino e pesquisa, desde que minha identidade não seja revelada. Enfim, tendo sido orientado quanto à natureza e o objetivo do estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Local e data: _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar (2 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____

Nome: _____

Assinatura: _____

Assinatura: _____

ANEXO F – QUESTIONÁRIO DE SEGURANÇA

Questionário de Triagem para EMTr

- (1) Você já teve epilepsia ou convulsões? Caso sim, por favor forneça detalhes. **SIM / NÃO**
-
- (2) Você já teve desmaio ou síncope? Caso sim, por favor descreva os episódios. **SIM / NÃO**
-
- (3) Você já sofreu trauma crânio-encefálico (TCE), por exemplo uma pancada forte na cabeça? Já recebeu diagnóstico de concussão ou TCE associado a perda da consciência? **SIM / NÃO**
- (4) Você já se submeteu a algum procedimento de neurocirurgia? **SIM / NÃO**
- (5) Você está grávida ou existe risco de gravidez no momento? **SIM / NÃO**
- (6) Você possui algum tipo de objeto metálico no cérebro, crânio ou outra parte do corpo (resíduos, fragmentos, cliques, etc)? Se sim, por favor especifique. **SIM / NÃO**
-
- (7) Você já sofreu alguma lesão cerebral, como infecções, derrame ou tumor? **SIM / NÃO**
- (8) Você possui algum implante neuroestimulador (cerebral, epidural/subdural, nervo vago)? **SIM / NÃO**
- (9) Você possui implantado marcapasso cardíológico ou cateter intracardiaco? **SIM / NÃO**
- (10) Quais medicações você faz uso no momento? (Por favor liste as substâncias e doses atuais)
-
-
-
- (11) Você já se submeteu à Estimulação Magnética Transcraniana no passado? Houve algum problema?
-
- (12) Você já se submeteu a procedimento de Eletroconvulsoterapia?
-

**ANEXO G – INVENTÁRIO DE LATERALIDADE DE EDINBURGH (VERSÃO
BRASILEIRA)**

		<i>Esquerda</i>	<i>Direita</i>
1	Escrever		
2	Desenhar		
3	Arremessar		
4	Uso de tesouras		
5	Escovar os dentes		
6	Uso de faca (sem garfo)		
7	Uso de colher		
8	Uso de vassoura (mão superior)		
9	Acender um fósforo (mão do fósforo)		
10	Abrir uma caixa (mão da tampa)		

Adaptado de Teixeira & Paroli, 2000.

**ANEXO H – PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE (PHQ-9) (VERSÃO
BRASILEIRA)**

**QUESTIONÁRIO SOBRE A SAÚDE DO/A
PACIENTE-
(PHQ-9)**

Durante as últimas 2 semanas, com que frequência você foi incomodado/a por qualquer um dos problemas abaixo?

(Marque sua resposta com "✓")

	Nenhuma vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1. Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas	0	1	2	3
2. Se sentir "para baixo", deprimido/a ou sem perspectiva	0	1	2	3
3. Dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, ou dormir mais do que de costume	0	1	2	3
4. Se sentir cansado/a ou com pouca energia	0	1	2	3
5. Falta de apetite ou comendo demais	0	1	2	3
6. Se sentir mal consigo mesmo/a — ou achar que você é um fracasso ou que decepcionou sua família ou você mesmo/a	0	1	2	3
7. Dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler o jornal ou ver televisão	0	1	2	3
8. Lentidão para se movimentar ou falar, a ponto das outras pessoas perceberem? Ou o oposto – estar tão agitado/a ou irrequieto/a que você fica andando de um lado para o outro muito mais do que de costume	0	1	2	3
9. Pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto/a	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + + +

=Total Score:

Se você assinalou qualquer um dos problemas, indique o grau de dificuldade que os mesmos lhe causaram para realizar seu trabalho, tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas?

Nenhuma dificuldade ☐	Alguma dificuldade ☐	Muita dificuldade ☐	Extrema dificuldade ☐
--	---	--	--

**ANEXO I – GENERAL ANXIETY DISORDER SCREENER (GAD-7) (VERSÃO
BRASILEIRA)**

GAD-7

Durante as <u>últimas 2 semanas</u> , com que frequência você foi incomodado/a pelos problemas abaixo?	Nenhuma vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
(Marque sua resposta com "✓")				
1. Sentir-se nervoso/a, ansioso/a ou muito tenso/a	0	1	2	3
2. Não ser capaz de impedir ou de controlar as preocupações	0	1	2	3
3. Preocupar-se muito com diversas coisas	0	1	2	3
4. Dificuldade para relaxar	0	1	2	3
5. Ficar tão agitado/a que se torna difícil permanecer sentado/a	0	1	2	3
6. Ficar facilmente aborrecido/a ou irritado/a	0	1	2	3
7. Sentir medo como se algo horrível fosse acontecer	0	1	2	3

(For office coding: Total Score T ____ = ____ + ____ + ____)

ANEXO J – MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (VERSÃO BRASILEIRA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos
		☐ Contorno ☐ Números ☐ Ponteiros	____/5	
NOMEAÇÃO				Pontos
			____/3	
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras. O sujeito deve repetir a, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.		Pontos
		1ª tentativa: _____ 2ª tentativa: _____	Sem Pontuação	
ATENÇÃO		Leia a sequência de números (1 número por segundo). O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2		Pontos
		____/2		
ATENÇÃO		Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.		Pontos
		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB		
		____/1		
ATENÇÃO		Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		Pontos
		4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto		
		____/3		
LINGUAGEM		Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. [] O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala. []		Pontos
		____/2		
FLUÊNCIA VERBAL		Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)		Pontos
		____/1		
ABSTRAÇÃO		Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [] trem - bicicleta [] relógio - régua		Pontos
		____/2		
EVOCAÇÃO TARDIA		Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Pontos
		Rosto [] Veludo [] Igreja [] Margarida [] Vermelho []	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS	
OPCIONAL		Pista de categoria _____ Pista de múltipla escolha _____		Pontos
		____/5		
ORIENTAÇÃO		[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade		Pontos
		____/6		
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)				Pontos
TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade ____/30				

ANEXO K – PERMISSÃO PARA USO EM PESQUISA MOCA TEST

RE: MoCA© Permission Request

De : MoCa <info@mocatest.org>
Assunto : RE: MoCA© Permission Request
Para : rodrigo cmarques <rodrigo.cmarques@ufpe.br>
Cc : Ziad Nasreddine <ziad.nasreddine@mocaclinic.ca>

Qua, 13 de jun de 2018 16:35

2 anexos

Hello,

Thank you for your interest in the MoCA©.

You are welcome to use the MoCA© Test as you described below with no further permission requirements.

No changes or adaptations to the MoCA© Test and instructions are permitted.

All the best,



Kathleen Gallant, MSOT
 Occupational Therapist/ Psychometrician
 On behalf of Dr Ziad Nasreddine, Neurologist, MoCA© Copyright Owner
 MoCA Clinic & Institute
 4896 Taschereau Blvd, suite 230
 Greenfield Park, Quebec, Canada, J4V 2J2
 Tel : (450) 672-7766 #222 Fax : (450) 672-3899
kathleen.gallant@mocaclinic.ca
www.mocatest.org / www.alzheimer.tv

Get the latest Alzheimer News, brought to you by the MoCA Clinic and Institute:



De : MoCa Test [mailto:info@mocatest.org]

Envoyé : 2 juin 2018 19:54

À : info@mocatest.org

Objet : MoCA© Permission Request

Study Title*	Dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for craving in tobacco use disorder
Study Objectives*	A clinical trial to investigate the effects of a dorsomedial rTMS protocol on cue-induced craving. MoCA in Brazilian Portuguese will be used as a general cognitive assessment for patient selection.
Source of Funding*	Personal
Name of Principal Investigator*	Rodrigo Coelho Marques
Institution*	Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
Country*	Brazil

ANEXO L – CERTIFICAÇÃO DE TREINAMENTO MOCA *TEST*

CERTIFICATE OF COMPLETION

This certificate acknowledges that

Rodrigo Marques

has successfully completed a one hour training and certification to administer and score the Montreal Cognitive Assessment, MoCA. Only health professionals with expertise in cognition can interpret test results.

Completion date: 2017/10/21

Expiration date: 2019/10/21

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Z. Nasreddine', written over a horizontal line.

Dr Nasreddine, Ziad

Copyright © 2018
Z.Nasreddine MD FRCP(C)

ANEXO M – ASSIST 3.0

Nome: _____ Registro: _____
 Entrevistador: _____ DATA: ____/____/____

ASSIST - OMS

1. Na sua vida qual(is) dessa(s) substâncias você já usou? (somente uso não prescrito pelo médico)	NÃO	SIM
a. derivados do tabaco	0	3
b. bebidas alcoólicas	0	3
c. maconha	0	3
d. cocaína, crack	0	3
e. anfetaminas ou êxtase	0	3
f. inalantes	0	3
g. hipnóticos/sedativos	0	3
h. alucinógenos	0	3
i. opióides	0	3
j. outras, especificar	0	3

- Se "NÃO" em todos os itens investigue: Nem mesmo quando estava na escola?

- Se "NÃO" em todos os itens, pare a entrevista

- Se "SIM" para alguma droga, continue com as demais questões

3. Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir? (primeira droga, segunda droga, etc)	NUNCA	1 OU 2 VEZES	MENSALMENTE	SEMANALMENTE	DIARIAMENTE OU QUASE TODOS OS DIAS
a. derivados do tabaco	0	3	4	5	6
b. bebidas alcoólicas	0	3	4	5	6
c. maconha	0	3	4	5	6
d. cocaína, crack	0	3	4	5	6
e. anfetaminas ou êxtase	0	3	4	5	6
f. inalantes	0	3	4	5	6
g. hipnóticos/sedativos	0	3	4	5	6
h. alucinógenos	0	3	4	5	6
i. opióides	0	3	4	5	6
j. outras, especificar	0	3	4	5	6

QUESTIONÁRIO PARA TRIAGEM DO USO DE ÁLCOOL, TABACO E OUTRAS SUBSTÂNCIAS.

2. Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou essa(s) substância(s) que mencionou? (primeira droga, depois a segunda droga, etc)	NUNCA	1 OU 2 VEZES	MENSALMENTE	SEMANALMENTE	DIARIAMENTE OU QUASE TODOS OS DIAS
a. derivados do tabaco	0	2	3	4	6
b. bebidas alcoólicas	0	2	3	4	6
c. maconha	0	2	3	4	6
d. cocaína, crack	0	2	3	4	6
e. anfetaminas ou êxtase	0	2	3	4	6
f. inalantes	0	2	3	4	6
g. hipnóticos/sedativos	0	2	3	4	6
h. alucinógenos	0	2	3	4	6
i. opióides	0	2	3	4	6
j. outras, especificar	0	2	3	4	6

- Se "NUNCA" em todos os itens da questão 2 pule para a questão 6, com outras respostas continue com as demais questões

4. Durante os três últimos meses, com que frequência o seu consumo de (primeira droga, depois a segunda droga, etc) resultou em problema de saúde, social, legal ou financeiro?	NUNCA	1 OU 2 VEZES	MENSALMENTE	SEMANALMENTE	DIARIAMENTE OU QUASE TODOS OS DIAS
a. derivados do tabaco	0	4	5	6	7
b. bebidas alcoólicas	0	4	5	6	7
c. maconha	0	4	5	6	7
d. cocaína, crack	0	4	5	6	7
e. anfetaminas ou êxtase	0	4	5	6	7
f. inalantes	0	4	5	6	7
g. hipnóticos/sedativos	0	4	5	6	7
h. alucinógenos	0	4	5	6	7
i. opióides	0	4	5	6	7
j. outras, especificar	0	4	5	6	7

NOMES POPULARES OU COMERCIAIS DAS DROGAS

- a. produtos do tabaco (cigarro, charuto, cachimbo, fumo de corda)
- b. bebidas alcólicas (cerveja, vinho, champagne, licor, pinga uísque, vodca, vermouths, caninha, rum tequila, gin)
- c. maconha (baseado, erva, liamba, diamba, birra, fuminho, fumo, mato, bagulho, pango, manga-rosa, massa, haxixe, skank, etc)
- d. cocaína, crack (coca, pó, branquinha, nuvem, farinha, neve, pedra, caximbo, brilho)
- e. estimulantes como anfetaminas (bolinhas, rebites, bifetamina, moderine, MDMA)
- f. inalantes (solventes, cola de sapateiro, tinta, esmalte, corretivo, verniz, tinner, clorofórmio, tolueno, gasolina, éter, lança perfume, cheirinho da loló)
- g. hipnóticos, sedativos (ansiolíticos, tranquilizantes, barbitúricos, fenobarbital, pentobarbital, benzodiazepínicos, diazepam)
- h. alucinógenos (LSD, chá-de-lírio, ácido, passaporte, mescalina, peiote, cacto)
- i. opiáceos (morfina, codeína, ópio, heroína elixir, metadona)
- j. outras – especificar:

5. Durante os três últimos meses, com que frequência, por causa do seu uso de <i>(primeira droga, depois a segunda droga, etc)</i> , você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas de você?	NUNCA	1 OU 2 VEZES	MENSALMENTE	SEMANALMENTE	DIARIAMENTE OU QUASE TODOS OS DIAS
a. derivados do tabaco	0	5	6	7	8
b. bebidas alcoólicas	0	5	6	7	8
c. maconha	0	5	6	7	8
d. cocaína, crack	0	5	6	7	8
e. anfetaminas ou êxtase	0	5	6	7	8
f. inalantes	0	5	6	7	8
g. hipnóticos/sedativos	0	5	6	7	8
h. alucinógenos	0	5	6	7	8
i. opióides	0	5	6	7	8
j. outras, especificar	0	5	6	7	8

- **FAÇA as questões 6 e 7 para todas as substâncias mencionadas na questão 1**

6. Há amigos, parentes ou outra pessoa que tenha demonstrado preocupação com seu uso de <i>(primeira droga, depois a segunda droga, etc...)</i> ?	NÃO, Nunca	SIM, nos últimos 3 meses	SIM, mas não nos últimos 3 meses
a. derivados do tabaco	0	6	3
b. bebidas alcoólicas	0	6	3
c. maconha	0	6	3
d. cocaína, crack	0	6	3
e. anfetaminas ou êxtase	0	6	3
f. inalantes	0	6	3
g. hipnóticos/sedativos	0	6	3
h. alucinógenos	0	6	3
i. opióides	0	6	3
j. outras, especificar	0	6	3

7. Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de <i>((primeira droga, depois a segunda droga, etc...))</i> e não conseguiu?	NÃO, Nunca	SIM, nos últimos 3 meses	SIM, mas não nos últimos 3 meses
a. derivados do tabaco	0	6	3
b. bebidas alcoólicas	0	6	3
c. maconha	0	6	3
d. cocaína, crack	0	6	3
e. anfetaminas ou êxtase	0	6	3
f. inalantes	0	6	3
g. hipnóticos/sedativos	0	6	3
h. alucinógenos	0	6	3
i. opióides	0	6	3
j. outras, especificar	0	6	3

Nota Importante: Pacientes que tenham usado drogas injetáveis nos últimos 3 meses devem ser perguntados sobre seu padrão de uso injetável durante este período, para determinar seus níveis de risco e a melhor forma de intervenção.

8- Alguma vez você já usou drogas por injeção? (Apenas uso não médico)

NÃO, nunca	SIM, nos últimos 3 meses	SIM, mas não nos últimos 3 meses

Guia de Intervenção para Padrão de uso injetável

Uma vez por semana ou menos
Ou menos de três dias seguidos

Intervenção Breve incluindo cartão de "riscos associados com o uso injetável"

Mais do que uma vez por semana
Ou mais do que três dias seguidos

Intervenção mais aprofundada e tratamento intensivo*

PONTUAÇÃO PARA CADA DROGA

	Anote a pontuação para cada droga. SOME <u>SOMENTE</u> das Questões 2, 3, 4, 5, 6 e 7	Nenhuma intervenção	Receber Intervenção Breve	Encaminhar para tratamento mais intensivo
Tabaco		0-3	4-26	27 ou mais
Alcool		0-10	11-26	27 ou mais
Maconha		0-3	4-26	27 ou mais
Cocaína		0-3	4-26	27 ou mais
Anfetaminas		0-3	4-26	27 ou mais
Inalantes		0-3	4-26	27 ou mais
Hipnóticos/sedativos		0-3	4-26	27 ou mais
Alucinógenos		0-3	4-26	27 ou mais
Opióides		0-3	4-26	27 ou mais

Cálculo do escore de envolvimento com uma substância específica.

Para cada substância (de 'a' a 'j') some os escores obtidos nas questões 2 a 7 (inclusive).

Não inclua os resultados das questões 1 e 8 aqui.

Por exemplo, um escore para maconha deverá ser calculado do seguinte modo: Q2c + Q3c + Q4c + Q5c + Q6c + Q7c.

Note que Q5 para tabaco não é codificada, sendo a pontuação para tabaco = Q2a + Q3a + Q4a + Q6a + Q7a

ANEXO N – TESTE DE DEPENDÊNCIA A NICOTINA DE FAGERSTRÖM

ANEXO 1	
Nome: _____ Nº Registro ou leito: _____	
Local: _____	
Data: ____/____/____ Idade: ____ Sexo: ☐ M ☐ F	
m/a ☐	Motivado a deixar o fumo nos próximos seis meses? Sim ☐ Não ☐
1. Quanto tempo após acordar você fuma a seu primeiro cigarro?	
• dentro de 5 minutos	(3)
• entre 6 e 30 minutos	(2)
• entre 31 e 60 minutos	(1)
• após 60 minutos	(0)
2. Você acha difícil não fumar em locais onde o fumo é proibido (como igrejas, biblioteca, etc.)?	
• sim	(1)
• não	(0)
3. Qual o cigarro do dia que traz mais satisfação (ou que mais detestaria deixar de fumar)?	
• o primeiro da manhã	(1)
• outros	(0)
4. Quantos cigarros você fuma por dia?	
• 10 ou menos	(0)
• 11 a 20	(1)
• 21 a 30	(2)
• 31 ou mais	(3)
5. Você fuma mais freqüentemente pela manhã (ou nas primeiras horas do dia) que no resto do dia?	
• Sim	(1)
• Não	(0)
6. Você fuma mesmo quando está tão doente que precisa ficar de cama a maior parte do tempo?	
• Sim	(1)
• Não	(0)
Total: ☐	
Tabela de Fagerström Conclusão quanto ao grau de dependência • 0 a 2 pontos – muito baixo • 3 a 4 pontos – baixo • 5 pontos – médio • 6 a 7 pontos – elevado • 8 a 10 pontos – muito elevado Uma soma acima de seis pontos indica que provavelmente o paciente terá desconforto (síndrome de abstinência) ao deixar de fumar ⁽⁵⁾ .	

ANEXO O – QUESTIONNAIRE OF SMOKING URGES-BRIEF (QSU-B)**Apêndice****Questionnaire of Smoking Urges Brief-QSU-B – Versão Brasil**

Indique o quanto você concorda com ou discorda das afirmações a seguir, marcando apenas um dos números entre Discordo totalmente e Concordo totalmente. Quanto mais perto estiver sua marca de um dos lados, mais você estará concordando ou discordando. Queremos saber o que você está pensando e sentindo agora, enquanto preenche o questionário.

1. Desejo fumar um cigarro agora.

Discordo totalmente 1: 2: 3: 4: 5: 6: 7 Concordo totalmente

2. Nada seria melhor do que fumar um cigarro agora.

Discordo totalmente 1: 2: 3: 4: 5: 6: 7 Concordo totalmente

3. Se fosse possível, eu provavelmente fumaria agora.

Discordo totalmente 1: 2: 3: 4: 5: 6: 7 Concordo totalmente

4. Eu controlaria melhor as coisas, neste momento, se eu pudesse fumar.

Discordo totalmente 1: 2: 3: 4: 5: 6: 7 Concordo totalmente

5. Tudo o que eu quero agora é fumar um cigarro.

Discordo totalmente 1: 2: 3: 4: 5: 6: 7 Concordo totalmente

6. Eu tenho necessidade de um cigarro agora.

Discordo totalmente 1: 2: 3: 4: 5: 6: 7 Concordo totalmente

7. Fumar um cigarro seria gostoso nesse momento.

Discordo totalmente 1: 2: 3: 4: 5: 6: 7 Concordo totalmente

8. Eu faria praticamente qualquer coisa por um cigarro agora.

Discordo totalmente 1: 2: 3: 4: 5: 6: 7 Concordo totalmente

9. Fumar me faria ficar menos deprimido.

Discordo totalmente 1: 2: 3: 4: 5: 6: 7 Concordo totalmente

10. Eu vou fumar assim que for possível.

Discordo totalmente 1: 2: 3: 4: 5: 6: 7 Concordo totalmente

ANEXO P – ESCALA DE IMPULSIVIDADE DE BARRATT (BIS-11)

Escala de Impulsividade de Barratt - BIS 11

Instruções: As pessoas divergem nas formas em que agem e pensam em diferentes situações. Esta é uma escala para avaliar algumas das maneiras que você age ou pensa. Leia cada afirmação e preencha o círculo apropriado no lado direito da página. Não gaste muito tempo em cada afirmação. Responda de forma rápida e honestamente.

Afirmarões	Raramente ou nunca	De vez em quando	Com frequência	Quase sempre / Sempre
1. Eu planejo tarefas cuidadosamente.	☐	☐	☐	☐
2. Eu faço coisas sem pensar.	☐	☐	☐	☐
3. Eu tomo decisões rapidamente.	☐	☐	☐	☐
4. Eu sou despreocupado (confio na sorte, "desencanado").	☐	☐	☐	☐
5. Eu não presto atenção.	☐	☐	☐	☐
6. Eu tenho pensamentos que se atropelam.	☐	☐	☐	☐
7. Eu planejo viagens com bastante antecedência.	☐	☐	☐	☐
8. Eu tenho autocontrole.	☐	☐	☐	☐
9. Eu me concentro facilmente.	☐	☐	☐	☐
10. Eu economizo (poupo) regularmente.	☐	☐	☐	☐
11. Eu fico me contorcendo na cadeira em peças de teatro ou palestras	☐	☐	☐	☐
12. Eu penso nas coisas com cuidado.	☐	☐	☐	☐
13. Eu faço planos para me manter no emprego (eu cuido para não perder meu emprego).	☐	☐	☐	☐
14. Eu falo coisas sem pensar.	☐	☐	☐	☐
15. Eu gosto de pensar em problemas complexos.	☐	☐	☐	☐
16. Eu troco de emprego.	☐	☐	☐	☐
17. Eu ajo por impulso.	☐	☐	☐	☐
18. Eu fico entediado com facilidade quando estou resolvendo problemas mentalmente.	☐	☐	☐	☐
19. Eu ajo no "calor" do momento.	☐	☐	☐	☐
20. Eu mantenho a linha de raciocínio ("não perco o fio da meada").	☐	☐	☐	☐
21. Eu troco de casa (residência).	☐	☐	☐	☐
22. Eu compro coisas por impulso.	☐	☐	☐	☐
23. Eu só consigo pensar em uma coisa de cada vez.	☐	☐	☐	☐
24. Eu troco de interesses e passatempos ("hobby").	☐	☐	☐	☐
25. Eu gasto ou compro a prestação mais do que ganho.	☐	☐	☐	☐
26. Enquanto estou pensando em uma coisa, é comum que outras idéias me venham à cabeça ou ao mesmo tempo.	☐	☐	☐	☐
27. Eu tenho mais interesse no presente do que no futuro.	☐	☐	☐	☐
28. Eu me sinto inquieto em palestras ou aulas.	☐	☐	☐	☐
29. Eu gosto de jogos e desafios mentais.	☐	☐	☐	☐
30. Eu me preparo para o futuro.	☐	☐	☐	☐

Adaptado de Diemen, 2006

ANEXO Q – TERMO DE USO PARA O IAPS

De: "media" <media@cseamedia.org>
Para: "media" <media@cseamedia.org>
Enviadas: Quarta-feira, 11 de janeiro de 2017 17:18:44
Assunto: IAPS

Dear Colleague: This email regards your request to receive the affective ratings in the International Affective Picture System (IAPS), data that have been collected, analyzed and distributed by researchers at the NIMH Center for the Study of Emotion and Attention at the University of Florida.

Please read the following important points regarding download and use of the IAPS pictures:

1. The IAPS was conceived as a catalog of pictures that represents the entire range of emotional reactions potentially obtainable in this medium. Therefore, users are advised that it contains some images of violence, as well as some images that are judged to be erotic, fear evoking, disgusting, and/or repellent by some viewers. The IAPS is intended exclusively for the research use of applicant investigators. In downloading the IAPS, the investigator is assuming personal responsibility for the download and use of these materials and their subsequent exposure to participant populations.

2. In publications, if possible, we encourage authors to include in a footnote the catalog numbers of the IAPS pictures used in the experiment, as this assists in replication and extension.

3. IAPS pictures should not be published in any print format -- including JOURNALS, newspapers, magazines, etc. -- or in any other media format (TV, films, etc.) and can not be posted on the Internet in any form. IAPS pictures are not in the public domain, and permission can not be given to use IAPS pictures in any published venue. Prior to distributing the IAPS, we ask researchers to sign a statement indicating the pictures will not be published or posted in any format, but we are increasingly receiving more

and more requests for permission to publish IAPS pictures in various venues; on the other hand, they often just appear in journals etc., without permission. Therefore, we would like to remind you that IAPS pictures should not be published in any venue.

If you would like to include examples of the type of pictures used in your experiments in journal publications (or in videos shot in your laboratories for TV/film/internet purposes), we recommend that you download pictures with similar content (e.g., babies, food, violence, etc.) that are in the public domain on the Internet and use these pictures as examples in media outlets. There is nothing unique about the specific PICTURES in the IAPS set. Rather, it is the inclusion of the normative ratings that we have collected, obtained from hundreds of participants, which allows researchers to select pictures with known hedonic valence and arousal properties, as well as the availability of a stimulus set that different researchers can use in their experiments. Because of this, using pictures in the public domain to demonstrate the type of pictures used in an experiment is quite reasonable. There are many other reasons for why the IAPS pictures themselves should not be published or shown on TV, not the least of which is to retain their integrity for use in experimental studies.

We appreciate your attention to these important issues regarding the use of IAPS pictures.

Below, you will find a link and a time-limited (1 week) username and password that enables you to download the IAPS. You will be asked to fill out a brief form prior to the actual download. Please do not share your password with other people.

Thank you,

Margaret Bradley & Peter Lang

CSEA Media Core

link: <http://csea.php.ufl.edu/downloadiaps.html>

username: 2yrwbqblp7

password: 0k4ikrt5w9

ANEXO R – HISTÓRICO ESCOLAR



SIGAA - Sistema Integrado de Gestão de Atividades Acadêmicas
UFPE - UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROPG

Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE

Histórico Escolar - Emitido em: 03/03/2021 às 05:28

Nome: RODRIGO COELHO MARQUES

Matrícula: 20193001170

Componentes Curriculares Obrigatórios Pendentes:2

Código	Componente Curricular	CH
DNP899	TESE DE DOUTORADO	0 h
DNP897	ATIVIDADE DE QUALIFICAÇÃO/PRÉ-BANCA DE DOUTORADO	0 h

Atenção, agora o histórico possui uma verificação automática de autenticidade e consistência, sendo portanto dispensável a assinatura da coordenação do PPG ou da PROPG. Favor, ler instruções no rodapé.

ANEXO S – RELATÓRIO DE ATIVIDADES E PRODUÇÕES

O aluno Rodrigo Coelho Marques concluiu seus requerimentos de crédito para o Doutorado da Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento (Anexo R).

As atividades da pesquisa foram base para várias publicações até o momento, seja na forma de produção direta ou indireta, conforme discriminado a seguir.

- **Produções diretas:**

- Publicação em periódico (Qualis B1 - Medicina II): Marques, R. C., Vieira, L., Marques, D., & Cantilino, A. (2019). Transcranial magnetic stimulation of the medial prefrontal cortex for psychiatric disorders: a systematic review. *Brazilian Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0344> (APÊNDICE C)
- Publicação em periódico (Qualis B1 - Medicina II): Marques, R. C., Cantilino, A., & Zangen, A. (2020). Comment on “Transcranial magnetic stimulation of the medial prefrontal cortex for psychiatric disorders: a systematic review.” *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42(1), 109–110. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0707> (APÊNDICE D)
- Publicação de capítulo de livro: Marques, R. C.; Vieira, L.; Cantilino, A. Neuroanatomia das emoções: do lobo límbico às redes neurais. In: Carlos Augusto Carvalho de Vasconcelos; David Mokler; Pilar Durán Hernandez. (Org.). *NeuroNutri 2019 : Nutrition, Brain and Behavior*. 1ed.: , 2019, v. , p. 143-152. ISBN 978-85-415-1162-9. (APÊNDICE E)

- **Produções indiretas:**

- Publicação em periódico (Qualis A1 - Medicina II): Vieira, L., Marques, D., Melo, L., **Marques, R. C.**, Monte-Silva, K., & Cantilino, A. (2020). Transcranial direct current stimulation effects on cognitive reappraisal: An unexpected result? *Brain Stimulation*, 13(3), 650–652. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.02.010>

- Publicação em periódico (Qualis B1 - Medicina II): **Marques, R. C.**, Marques, D. & Vieira, L. Sustained Remission of Bipolar Depression With Catatonic Features After Intermittent Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation. J. ECT Publish Ah, (2021). DOI: 10.1097/YCT.0000000000000746.
- Publicação em periódico (Qualis B1 - Medicina II): Pina, I., Braga, C. de M., de Oliveira, T. F. R., de Santana, C. N., **Marques, R. C.**, & Machado, L. (2020). Positive psychology interventions to improve well-being and symptoms in people on the schizophrenia spectrum: a systematic review and meta-analysis. Brazilian Journal of Psychiatry. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1164>
- Publicação de capítulo de livro: **Marques, R. C.**, Braga, C. de M., & Interaminense, L. L. (2018). Psicopatologia do exame mental. In A. Meleiro (Ed.), Psiquiatria - estudos fundamentais (1st ed.). Guanabara Koogan. ISBN 978-8527734202.
- Publicação de capítulo de livro: Peregrino, A., Garcia, L. V., **Marques, R. C.**, & Meleiro, A. (2018). Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos. In A. Meleiro (Ed.), Psiquiatria - estudos fundamentais (1st ed.). Guanabara Koogan. ISBN 978-8527734202.
- Publicação de capítulo de livro: **Marques, R. C.**, & Vieira, L. (2020). Neurociência das emoções. In L. Machado & L. S. Matsumoto (Eds.), Psicologia positiva e psiquiatria positiva: A ciência da felicidade na prática clínica (1st ed.). Manole. ISBN 978-8520460511.