

BIANCA BOURA BELLINI

**Estudo prospectivo, placebo-controlado, randomizado e
duplo-cego, para avaliar segurança e eficácia do uso de
Estimulação Magnética Transcraniana Profunda (EMTp)
na cessação do tabagismo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Prof.^a Dra. Jaqueline Ribeiro
Scholz

São Paulo

2022

BIANCA BOURA BELLINI

**Estudo prospectivo, placebo-controlado, randomizado e
duplo-cego, para avaliar segurança e eficácia do uso de
Estimulação Magnética Transcraniana Profunda (EMTp)
na cessação do tabagismo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Prof.^a Dra. Jaqueline Ribeiro
Scholz

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bellini, Bianca Boura

Estudo prospectivo, placebo-controlado, randomizado e duplo-cego, para avaliar segurança e eficácia do uso de Estimulação Magnética Transcraniana Profunda (EMTp) na cessação do tabagismo / Bianca Boura Bellini. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientadora: Jaqueline Ribeiro Scholz.

Descritores: 1.Abandono do uso de tabaco
2.Dependência de nicotina 3.Estimulação magnética transcraniana 4.Estimulação magnética transcraniana profunda 5.Córtex pré-frontal 6.Córtex insular

USP/FM/DBD-335/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico este trabalho a meus pais, **Valéria e Jaques**, e a meus irmãos, **Bruno e Daniel**, por serem constantes incentivadores nesse longo processo, pelo amor incondicional, carinho e acolhimento nos momentos mais árduos.

A vocês, minha admiração e amor eternos!

Agradecimentos

À minha orientadora Prof^a. Dra. Jaqueline Ribeiro Scholz, por todo o apoio e suporte ao longo desta jornada. Pelos valiosos ensinamentos e inestimável motivação para alcançar sempre o melhor para o estudo.

Ao Prof. Dr. Marco Antônio Marcolin, pelo suporte a este projeto desde o seu nascimento; sobretudo por tantos anos de ensinamentos e compartilhamento de experiências na bela estrada da Estimulação Magnética Transcraniana.

À colega Dra. Tânia Marie Ogawa Abe, pelo imenso comprometimento em cada etapa deste processo.

À neuropsicóloga Débora Arnaut, pelo esmero na coordenação e realização das atividades neuropsicológicas, ferramentas essenciais em todas as fases do estudo.

Ao Dr. Rodrigo Lancelote Alberto, colega e amigo, pelo engajamento profundo, sempre positivo e incentivador.

Homenageio postumamente o querido colega neuropsicólogo Cauê Luvisotto Ferrari e agradeço sua dedicada participação, disposição e comprometimento.

Parabenizo e sou grata ao Programa de Tratamento do Tabagismo do Instituto do Coração (InCor). Em especial à secretária Regina Enedina da Silva pela atenção com cada pessoa que se propusesse a integrar o estudo, sua dedicação aos participantes, carinho e empenho nos momentos mais áridos que um processo de seleção enfrenta, especialmente em tempos de COVID.

Ao departamento de Neurologia, em nome do Professor titular Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, inclusive pelo suporte às questões materiais do estudo.

O presente trabalho foi realizado com suporte da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001; portanto, sou grata, também, ao programa CAPES-PROEX que apoiou a execução deste projeto.

Ao suporte estatístico fornecido por Mitti Koyama e Júlia Fukushima.

Sinceros agradecimentos à comissão de pós-graduação da Cardiologia do InCor pelo suporte, sempre.

Gratidão especial aos participantes que possibilitaram a realização deste estudo.

“Cada pessoa deve trabalhar para o seu aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, participar da responsabilidade coletiva por toda a humanidade.”

Marie Curie

Este processo me proporcionou integralmente esta experiência. Engrandecimento e amadurecimento acadêmico e pessoal imensuráveis; mas, sobretudo, a produção de frutos para a Ciência.

Bianca B. Bellini

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta apresentação.

Referências: adaptado de *International Committees of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3ªed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2012.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Sumário

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xi
LISTA DE TABELAS	xiv
LISTA DE FIGURAS	xvi
RESUMO	xviii
ABSTRACT	xix
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Tabagismo: perfil epidemiológico e socioeconômico.....	2
1.2 Diagnóstico e morbimortalidade	4
1.3 Nicotina	5
1.4 Dependência e suscetibilidade	7
1.5 Estratégias terapêuticas	8
1.6 Neuromodulação no tratamento do tabagismo.....	10
1.6.1 Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) – Histórico	10
1.6.2 Princípios básicos da EMT	13
1.6.3 Mecanismos de ação da EMTr	15
1.6.4 EMTr no tabagismo.....	16
1.6.5 Estimulação Magnética Transcraniana Profunda.....	19
1.6.6 Indução de fissura por ferramenta de provocação	21
2 JUSTIFICATIVA.....	23
3 OBJETIVOS.....	25
3.1 Objetivo primário	26
3.2 Objetivos secundários	26
3.3 Objetivos de segurança.....	27
4 MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1 Delineamento do estudo.....	29
4.2 Contexto	29
4.3 Randomização e cegamento.....	30
4.4 Elegibilidade	30
4.4.1 Critérios de inclusão	31

4.4.2	Critérios de exclusão do estudo.....	31
4.4.3	Terapêutica concomitante.....	33
4.5	Processo de seleção	34
4.6	Linha de base (T0)	36
4.7	Protocolo de sessões de EMTp/sham.....	37
4.8	Procedimentos nas visitas de tratamento.....	38
4.9	Avaliações adicionais nas visitas	40
4.9.1	Escala Minnesota de Abstinência de Nicotina (MNWS) (Anexo 6)	41
4.9.2	Questionário de Fissura por Tabaco (TCQ-SF) (Anexo 7)....	41
4.9.3	Escala PAF (Anexo 8).....	41
4.9.4	Controle de peso	42
4.10	Grade de procedimentos do estudo	42
4.11	Orientação comportamental/aconselhamento	44
4.12	Parâmetros da EMTr no estudo	44
4.13	Descrição do aparelho.....	45
4.13.1	Bobina HADD ou H4	46
4.13.2	Bobina <i>sham</i>	46
4.14	Monitoramento do consumo de cigarros	47
4.15	Avaliações de segurança	48
4.16	Avaliação neuropsicológica.....	48
4.17	Estatística	49
4.17.1	Hipóteses.....	49
4.17.2	Tamanho da amostra.....	50
4.17.3	Conjuntos de análise de dados.....	50
4.17.4	Análise estatística	50
5	RESULTADOS.....	53
5.1	Composição da amostra.....	54
5.2	Características da amostra.....	56
5.2.1	Caracterização sociodemográfica.....	56
5.2.2	Perfil tabágico	58
5.2.3	Comorbidades clínicas e psiquiátricas.....	59
5.3	Análise <i>Intention to treat</i> (ITT) - avaliação de eficácia da intervenção.....	60

5.4	Perda de seguimento (<i>Drop out</i>)	61
5.5	Análise <i>Per Treatment</i> – adesão à intervenção.....	62
5.6	Avaliação do impacto do protocolo estendido de 12 semanas.....	64
5.7	Marcadores de consumo de tabaco	67
5.8	Instrumentos de avaliação de abstinência.....	70
5.9	Escala de humor e ansiedade	73
5.10	Escala Visual Numérica (EVN).....	76
5.11	Avaliação cognitiva.....	80
5.12	Seguimento tardio para os que cessaram o tabagismo.....	81
5.13	Segurança e eventos adversos	82
6	DISCUSSÃO.....	84
7	CONCLUSÕES.....	91
8	REFERÊNCIAS	93
	ANEXOS	106
	Anexo 1 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP) - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 795.309.....	107
	Anexo 2 - Formulário de Avaliação Preliminar	108
	Anexo 3 - Escore Issa de Consumo Situacional	110
	Anexo 4 - Auto teste para graduação de dependência à nicotina	111
	Anexo 5 - Questionário para avaliação de feitos colaterais nas sessões de EMTp	112
	Anexo 6 - Escala de abstinência de Minnessota.....	113
	Anexo 7 - Questionário de fissura por tabaco	114
	Anexo 8 - Escala PAF de Conforto de Tratamento	116
	Anexo 9 - Comparação de dados deste ensaio clínico e de Zangen et al.....	119

Listas

SÍMBOLOS, ABREVIATURAS E SIGLAS

=	Igual
>	Maior
≥	Maior ou igual
<	Menor
≤	Menor ou igual
%	Porcentagem
ACTH	Adenocorticotropina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAPPESQ	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i> (americano)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFM	Conselho Federal de Medicina
CID10	Classificação Internacional das Doenças, décima edição
CPF	Córtex Pré-Frontal
CPFDL	Córtex Pré-Frontal Dorso Lateral
CRH	Hormônio Liberador de Corticotrofina
CO	Monóxido de Carbono
cm	Centímetro
DLP	Dislipidemia
DMII	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5. ^a edição
EAGLES	<i>Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study</i>

ECT	Eletroconvulsoterapia
EMG	Eletromiografia
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva
EMTp	Estimulação Magnética Transcraniana Profunda
EVN	Escala Visual Numérica
FC	Frequência Cardíaca
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTND	Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina
GABA	Ácido Gamma-Aminobutírico
HAM-A	Escala de Hamilton para Ansiedade
HAM-D	Escala de Hamilton para Depressão
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
Hz	Hertz
IMC	Índice de massa corpórea
INCA	Instituto Nacional de Câncer
InCor	Instituto do Coração
Kg/m ³	Quilograma por metro cúbico
LM	Limiar Motor
MEEM	MiniExame do Estado Mental
mL	Mililitro
N ou n	amostra
n ^o	número
MNWS	Escala Minnesota de Abstinência de Nicotina
NMDA	N-Metil D-Aspartato
NAc	Núcleo <i>Accumbens</i>
nAchR	Receptores Colinérgicos Nicotínicos
ng	Nanograma
OMS	Organização Mundial da Saúde
p	Significância estatística
PA	Pressão arterial
PAF	Programa Ambulatorial de Tratamento do Tabagismo
PEM	Potencial evocado motor

ppm	Partes por milhão
RAVLT	Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey
SAHP	Sistema Adrenocortical Hipotálamo-Pituitário
SCID	<i>Structured Clinical Interview for DSM-V</i>
Sem	Semana
SPSS 20.0	<i>Statistical Package for the Social Science, 20th version</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
STATA17	<i>Statistic Data Analysis, 17thversion</i>
T	Temperatura corporal
TC	Taxa de cessação de tabagismo
TCC	Terapia Cognitivo Comportamental
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TCQ	<i>Tobacco Craving Questionnaire</i>
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TEPT	Transtorno de Estresse Pós-Traumático
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo
TRN	Terapia de Reposição de Nicotina
Vigitel	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

TABELAS

Tabela 1 -	Parâmetros de EMTp/ <i>sham</i>	44
Tabela 2 -	Candidatos eliminados por critério de exclusão (formulário inicial)	54
Tabela 3 -	Características sociodemográficas dos grupos (EMTp/ <i>sham</i>)	57
Tabela 4 -	Perfil tabágico dos participantes	58
Tabela 5 -	Comorbidades clínicas, transtornos mentais e IMC	59
Tabela 6 -	Relação de desfecho (sucesso/insucesso) para variáveis grupo de tratamento, TM atual, número de sessões realizadas.....	60
Tabela 7 -	Resultados de regressão logística para grupo de tratamento, transtorno mental atual e número de sessões realizadas	61
Tabela 8 -	Adesão, número de sessões realizadas por protocolo (6 ou 12 semanas)	62
Tabela 9 -	Taxa de adesão ao protocolo por grupo de intervenção, gênero e idade	63
Tabela 10 -	Distribuição do status de tabagismo por momento de avaliação, segundo tratamento ativo ou <i>sham</i> , no grupo que realizou protocolo de 12 semanas (n=72)	64
Tabela 11 -	Status de tabagismo após 6 e 12 semanas, segundo análise ITT, por grupos	65
Tabela 12 -	Média e desvio padrão de número de cigarros, CO e cotinina, no início e no final do tratamento, por grupos.....	67
Tabela 13 -	Estimativa das médias de número de cigarros, CO e cotinina, segundo grupo, tempo e interação entre eles	68
Tabela 14 -	Média e DP dos escores de MNWS, MNWS avaliador e TCQ por momento de avaliação, segundo grupo	70
Tabela 15 -	Estimativa das médias para instrumentos de avaliação de abstinência, análise dos efeitos grupo, tempo e interação entre eles	71

Tabela 16 - Medidas-resumo de escore de HAM-D e HAM-A, por grupos, por momento de avaliação	73
Tabela 17 - Estimativa das médias dos escores de Hamilton por momento de avaliação e por grupo.....	74
Tabela 18 - Médias de escore EVN por momento de avaliação, por grupos	76
Tabela 19 - Estimativa das médias de EVN1, EVN2 e EVN3, segundo modelos com efeitos aleatórios nos 3 momentos de avaliação comparadas por grupos	77
Tabela 20 - Redução no delta entre as Escalas Visuais Numéricas 2 e 3 (EVN2 - EVN3), por grupo, na primeira sessão	79
Tabela 21 - Variações relativas (%) das variáveis cognitivas por grupo	80
Tabela 22 - Eventos adversos por grupo (ativo/ <i>sham</i>)	82

FIGURAS

Figura 1 -	Áreas cerebrais ligadas ao sistema de recompensa e prazer.....	6
Figura 2 -	Experimento de Faraday sobre a indução eletromagnética	13
Figura 3 -	Esquema do protocolo com 6 e 12 semanas	38
Figura 4 -	Representação da Escala Visual Numérica (EVN)	40
Figura 5 -	<i>Timeline</i> , procedimentos do estudo	43
Figura 6 -	Ilustração do sistema Braisnway de EMTp	45
Figura 7 -	Configuração interna das bobinas H dentro do capacete	46
Figura 8 -	Configuração de rolamentos que constituem a bobina HADD.....	47
Figura 9 -	Fluxograma do estudo	55
Figura 10 -	Curva de Kaplan-Meier, a probabilidade de cessação durante o período de intervenção	66
Figura 11 -	Médias de consumo de cigarros por momento de avaliação, por grupos	68
Figura 12 -	Médias de CO por momento de avaliação, por grupos	69
Figura 13 -	Médias de cotinina por momento de avaliação, por grupos	69
Figura 14 -	Médias de escore de MNWS por momento de avaliação, por grupos.....	71
Figura 15 -	Médias de escore MNWS-avaliador por momento de avaliação, por grupos.....	72
Figura 16 -	Médias de escore TCQ por momento de avaliação, por grupos.....	72
Figura 17 -	Médias de escore de HAM-D por momento de avaliação, por grupos.....	75
Figura 18 -	Médias de escore de HAM-A por momento de avaliação, por grupos	75
Figura 19 -	Médias de EVN1 – início da sessão, por momento de avaliação, por grupos.....	77

Figura 20 - Médias de EVN2 (pós provocação), por momento de avaliação, por grupos.....	78
Figura 21 - Médias de EVN3 (final da sessão), por momento de avaliação, por grupos.....	78

Resumo

Bellini BB. Estudo prospectivo, placebo-controlado, randomizado e duplo-cego, para avaliar segurança e eficácia do uso de Estimulação Magnética Transcraniana Profunda (EMTp) na cessação do tabagismo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A Organização Mundial da Saúde considera a epidemia do tabaco uma das maiores ameaças à saúde pública que o mundo já enfrentou. A Estimulação Magnética Transcraniana usa pulsos magnéticos para modular a atividade cerebral. Estudos iniciais sugerem que este método possa ajudar no tratamento de dependências químicas, incluindo o tabagismo, ao estimular o córtex pré-frontal e a ínsula bilateralmente. O principal objetivo deste estudo é avaliar eficácia e segurança da Estimulação Magnética Transcraniana Profunda (EMTp) no tratamento do tabagismo.

Metodologia: Trata-se de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, placebo (*sham*) controlado. O protocolo envolveu 21 sessões distribuídas por 12 semanas de tratamento. Foram usadas ferramentas de avaliação de abstinência: Escala Minnesota de Abstinência de Nicotina e Questionário de Fissura por Tabaco; de humor: Hamilton para depressão e ansiedade; e testes cognitivos. A redução ou cessação do tabagismo foi monitorada por autorrelato de consumo, confirmada por monoximetria de ar expirado (cessação se $CO \leq 3$ ppm) e cotinina sanguínea (cessação se nível sérico menor que 25 ng/mL). **Resultados:** No conjunto Intenção de Tratar ($n=100$), a taxa de cessação em cada braço, ativo e *sham*, foi de 14%, não havendo diferença estatística entre eles ($p= 1,000$; IC 95%: 5,8% a 26,7%). Em ambos os grupos houve redução similar no consumo de cigarros e nos biomarcadores. Os instrumentos de avaliação de abstinência e humor não apontaram diferença significativa entre os grupos. Na avaliação cognitiva observou-se efeito positivo no grupo ativo, sem relação com a cessação do tabagismo. Não houve eventos adversos graves. Os efeitos colaterais relatados foram os esperados para este método de tratamento. **Conclusão:** O tratamento ativo com EMTp não foi eficaz para a cessação do tabagismo. A tendência de efeito encontrada na melhora cognitiva deve ser melhor investigada futuramente. O método de EMTp foi seguro na nossa casuística.

Descritores: Abandono do uso de tabaco, Dependência de nicotina, Estimulação magnética transcraniana, Estimulação magnética transcraniana profunda, Córtex pré-frontal, Córtex Insular.

Abstract

Bellini BB. *Prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study to assess the safety and efficacy of using Deep Transcranial Magnetic Stimulation (dTMS) in smoking cessation* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

Introduction: The World Health Organization considers the tobacco epidemic one of the greatest threats to public health the world has ever faced. Transcranial Magnetic Stimulation modulate brain activity using magnetic pulses. Early studies suggest that it may help treat chemical dependencies, including smoking, by stimulating the prefrontal cortex and insula bilaterally. The main objective of this study is to evaluate efficacy and safety of the Deep Transcranial Magnetic Stimulation (dTMS) on smoking treatment. **Methodology:** This is a double-blind, randomized, sham-controlled clinical trial. The treatment protocol involved 21 sessions spread over 12 weeks of treatment. Withdrawal assessment tools: Minnesota Nicotine Withdrawal Scale and Tobacco Craving Questionnaire; mood scales: Hamilton for Depression and Anxiety, besides cognitive evaluation. Smoking reduction or cessation was monitored by self-report consumption, confirmed by exhaled air monoximetry (cessation value: less than 3 parts per million - ppm) and blood cotinine (cessation value: less than 25 ng/mL). **Results:** In the Intention to Treat set (n=100), the cessation rate in both groups was 14%, with no statistical difference between the groups (p=1.000; 95% CI: 5.8% to 26.7%). In both groups there was a similar reduction in cigarette consumption and in biomarkers. Abstinence and mood scales scores showed no significant statistical difference between groups. In the cognitive assessment, a positive effect was observed in the active group, unrelated to smoking cessation. There were no serious adverse events. The reported side effects were as expected for this treatment method. **Conclusion:** Active dTMS treatment was not effective for smoking cessation. The effect trend found on cognitive improvement should be further investigated. The dTMS was safe in this clinical trial.

Descriptors: Smoking cessation, Nicotine dependence, Transcranial magnetic stimulation, Deep transcranial magnetic stimulation, Prefrontal cortex, Insular cortex.

1 Introdução



1 INTRODUÇÃO

1.1 TABAGISMO: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E SOCIOECONÔMICO

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), 22.3% da população mundial consome tabaco, correspondendo a mais de 1,7 bilhões de fumantes; sendo que no sexo masculino a prevalência é de 36,7% e, no sexo feminino, de 7,8% ¹.

A OMS considera que a epidemia do tabaco é uma das maiores ameaças à saúde pública mundial.

Mais de 80% dos usuários de tabaco em todo o mundo vivem em países de baixa e média renda, onde a carga de doenças e mortes relacionadas ao tabaco é mais pesada. Além disso, o tabagismo contribui para a pobreza, desviando para o tabaco os gastos das necessidades básicas das famílias, como alimentação e moradia.

Em alguns países, as crianças pobres são frequentemente empregadas na produção de tabaco para gerar renda doméstica. Essas crianças são especialmente vulneráveis à "doença da folha verde do tabaco", causada pela nicotina que é absorvida pela pele a partir do manuseio de folhas molhadas de tabaco ².

O impacto financeiro pode ser calculado tanto pelos dados de custos diretos com hospitalização e medicação quanto por meio de recursos perdidos indiretamente, como perda de produtividade por morbimortalidade precoce. Uma análise destes dados em 150 países concluiu que o impacto financeiro direto é de 422 bilhões de dólares (5,7% do gasto global com saúde). No impacto indireto, computando incapacidade, o gasto é de 357 bilhões, mais as perdas econômicas com a mortalidade, totalizando o equivalente a 1,8% do PIB global (cerca de 1,4 trilhão de dólares ao ano) ³.

Um importante levantamento de custos no Brasil, realizado em 2015, apontou que os gastos com assistência médica atribuíveis ao tabagismo totalizavam R\$ 40 bilhões, o que equivalia a cerca de 8,04% de todo o gasto em saúde. Os custos indiretos somavam R\$ 17,5 bilhões devido à produtividade perdida por morte prematura e incapacidade ⁴. As doenças que apresentaram os maiores custos diretos foram doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças cardíacas e neoplasias, principalmente o câncer de pulmão.

O Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária (IECS) atualizou esses dados em 2020 e estimou que no Brasil as doenças causadas pelo tabagismo custaram R\$ 125.148 bilhões ao ano ⁵, o equivalente a 23% do que o país gastou em 2020 para enfrentar a pandemia da Covid-19 (R\$ 524 bilhões) ⁶.

O monitoramento da epidemia do tabaco é a chave para orientar a melhor maneira de adaptar as políticas públicas para reduzir esses números e trabalhar com a prevenção. Apesar disso, os dados da OMS demonstram que apenas um em cada três países monitora o consumo de tabaco ⁷.

No Brasil, nas últimas décadas, houve diminuição expressiva no número de fumantes, segundo o Vigitel. A prevalência global de fumantes reduziu de 15,6% em 2006 para 9,1% em 2021. A frequência de homens predomina: 11,8%, enquanto as mulheres fumantes representam 6,7%. O percentual diminui com o aumento da escolaridade, homens com até oito anos de estudo têm prevalência de 15,7% ⁸.

O Brasil figura como referência internacional na implementação de políticas públicas de combate ao tabagismo, segundo apontou a própria OMS na conferência de 2019 ⁹.

1.2 DIAGNÓSTICO E MORBIMORTALIDADE

O tabagismo é reconhecido como uma doença crônica causada pela dependência à nicotina e está codificado na Revisão da Classificação Internacional das Doenças – décima primeira edição (CID 11). A dependência de nicotina integra o grupo de "transtornos mentais, comportamentais ou do neurodesenvolvimento em razão do uso de substância psicoativa", sob o código 6C4A.2 ¹⁰. No DSM V (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais americano, 5.^a edição) está codificado na seção 571 ¹¹.

O tabagismo reduz, em média, dez anos a expectativa de vida dos homens, como demonstrado pelo Estudo dos Médicos Ingleses ¹². Entre as mulheres, a avaliação do *Centers for Disease Control and Prevention* americano (CDC) de 2002 mostrou que a expectativa de vida das mulheres fumantes foi reduzida em uma média de 14 anos de vida em comparação com mulheres não fumantes ¹³.

Jha et al. ¹⁴, em 2013, atualizaram alguns desses dados na população norte-americana, concluindo que os fumantes perdem, pelo menos, uma década de expectativa de vida, em comparação com aqueles que nunca fumaram, exatamente como demonstrado por Doll et al., no Estudo dos Médicos Ingleses ¹².

Fumar mata mais de 8 milhões de pessoas por ano no mundo, sendo 7 milhões de óbitos resultados do uso direto do tabaco, enquanto cerca de 1,2 milhão de falecimentos são não fumantes expostos ao tabagismo passivo ⁵.

No Brasil, 443 pessoas morrem a cada dia por causa do tabagismo, por ano seriam 161.853 óbitos que poderiam ser evitados ⁵. Quanto às mortes anuais atribuíveis ao tabagismo, 37.686 correspondem à DPOC; 33.179, às doenças cardíacas; 24.443, ao câncer de pulmão; 25.683, a outros cânceres; 18.620, ao tabagismo passivo; 12.201, à pneumonia; 10.041, ao acidente vascular cerebral ⁵.

Além de estar associado a diversos tipos de câncer e a doenças crônicas não transmissíveis, o tabagismo também contribui para o desenvolvimento de outras enfermidades, como tuberculose, infecções respiratórias, úlcera gastrointestinal, impotência sexual, infertilidade em mulheres e homens, osteoporose, catarata ³

Os efeitos cardiovasculares do cigarro são intensos e, na medida em que envelhecemos, perdemos a capacidade de reagir a partir dos mecanismos fisiológicos de defesa. Geralmente, após 20 anos de exposição, a curva de risco se comporta de forma crescente ^{14, 15}. A importância da cessação precoce tem impacto relevante para redução de risco¹⁴. Além disso, fumar é considerada a maior causa evitável isolada de adoecimento e morte precoce em todo o mundo ¹⁶.

1.3 NICOTINA

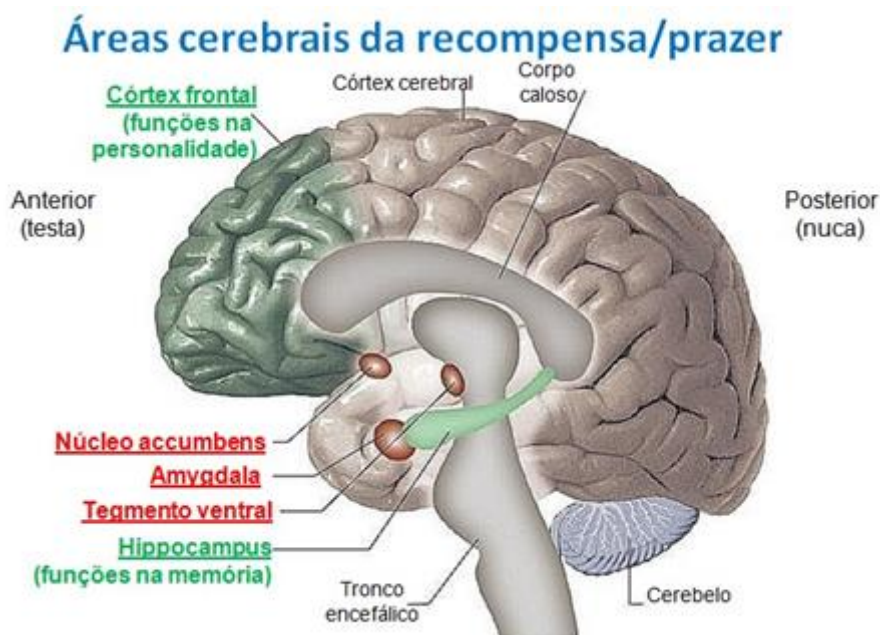
A nicotina é produzida a partir dos produtos à base de tabaco. Ela foi isolada, em 1828 da folha do tabaco por Posselt e Reiman ¹⁷. A fumaça do cigarro contém mais de 4 mil substâncias químicas, muitas das quais podem contribuir para os efeitos reforçadores do tabaco; contudo, a maioria dos estudos pré-clínicos e clínicos demonstra que a nicotina é o principal agente responsável pelo desenvolvimento da dependência ao tabaco ¹⁸.

Cerca de 25% da nicotina inalada durante o ato de fumar chega à corrente sanguínea, atingindo o cérebro em 15 segundos e mantendo meia-vida de duas horas ¹⁹.

Os aspectos farmacológicos e comportamentais do processo que determinam a dependência são semelhantes àqueles que causam dependência de outras drogas, como heroína e cocaína ¹⁸.

Wise e Bozarth ²⁰ (1987) sugeriram que o efeito reforçador positivo das drogas é decorrente da ativação do sistema dopaminérgico mesocorticolímbico. Este sistema é parte do sistema de prazer/ recompensa

e tem como principais componentes a área tegmental ventral e suas projeções para regiões do sistema límbico, incluindo o núcleo *accumbens*, o tubérculo olfativo, a amígdala e o córtex frontal e límbico ²¹.



FONTE: <http://aumagic.blogspot.com/2019/04/neurobiologia-mecanismos-de-reforco-e.html>

Figura 1 - Áreas cerebrais ligadas ao sistema de recompensa e prazer

No cérebro, a nicotina interage com receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR), preferencialmente nos sistemas dopaminérgicos límbicos. Em linhas gerais, seu efeito estimulante aumenta a disponibilidade de neurotransmissores e neuromoduladores cerebrais, tais como: dopamina, acetilcolina, epinefrina, norepinefrina, serotonina, beta-endorfina, vasopressina e GABA; sendo a dopamina a mais estudada. Além deste mecanismo principal, ligado à produção de sensações prazerosas, outros dois mecanismos no Sistema Nervoso Central (SNC) reforçam os comportamentos de dependência ligados à droga: tolerância e abstinência.

O uso contínuo de tabaco promove o fenômeno dessensibilização, ou aumento (*up-regulation*) dos receptores de nAChRs, causando tolerância e diminuição dos efeitos de recompensa naturais. Como resultado, o indivíduo experimenta os efeitos de abstinência na ausência de nicotina: ansiedade,

humor deprimido e irritabilidade. Esta sensação desconfortável é aliviada pelo aumento no consumo de nicotina ²¹.

Segundo Martin-Soelch ²², os fatores acima contribuem para o mecanismo de dependência à nicotina. Os efeitos hedônicos estão mais relacionados com o processo de iniciação do consumo de tabaco, enquanto os efeitos negativos da falta da nicotina estão mais associados à manutenção do tabagismo ²².

O córtex insular, ou ínsula, tem recebido particular interesse no estudo de diversas dependências. Pesquisas de imagem funcional têm revelado ativação da ínsula durante o impulso consciente na decisão de consumir ou buscar a droga, embora nenhum desses trabalhos tenha focado especificamente a ínsula ²³. A ativação insular causaria um efeito de “urgência” consciente, motivando o consumo, o que indica que ela tem um papel na geração do sentimento consciente de desejo ²³. Embora pareça evidente que outros impulsos, processos motivacionais implícitos (ou seja, não conscientes) também devam ter importância na promoção da dependência química ^{23, 24}. Contudo, os autores propõem um modelo que aponta para a ínsula (e as funções cognitivas ligadas a ela) como alvos potenciais para tratamento de dependências.

1.4 DEPENDÊNCIA E SUSCETIBILIDADE

A tríade de efeitos orgânicos da nicotina: prazer, tolerância e abstinência reforçam a dependência e dificultam a cessação do tabagismo. Entretanto, múltiplos fatores contribuem para o uso do tabaco e a manutenção da dependência.

A contribuição genética pode ter papel significativo no comportamento tabágico, sendo possivelmente responsável por 40% a 60% da variabilidade no risco de dependência, incluindo a contribuição das interações genéticas e ambientais combinadas ²⁴.

O ambiente pode influenciar o consumo de tabaco de diversas formas. Em relação a fatores socioculturais, aceitabilidade social e modelagem familiar (por exemplo, convivência com outros dependentes) ²⁵; além destes, outros elementos como a disponibilidade dos produtos ligados ao tabaco, seu custo e a proibição de fumar em ambientes fechados também exercem influência no consumo de cigarros.

Besson e Forget ²⁶ reforçam a importância da cognição e das emoções como variações interindividuais que também contribuem para a manutenção da dependência de nicotina.

Desse modo, o tabagismo é uma doença complexa e multifatorial, cuja associação de elementos físicos, psíquicos e comportamentais é determinante tanto para a iniciação como para a manutenção da dependência ²⁴.

Portanto, o tabagismo deve ser enfrentado com estratégias multidirecionais para promover a cessação do consumo de tabaco e a manutenção da abstinência em longo prazo.

1.5 ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Estudos epidemiológicos mostram que a maioria dos tabagistas desejam parar de fumar; entretanto menos de 10% alcançam esse objetivo por conta própria, pois o desconforto da abstinência de nicotina e a fissura pelo cigarro fazem com que a maior parte apresente recaída ²⁷. Recaídas são comuns e a maioria dos indivíduos motivados a cessar o tabagismo já fez mais de duas ou três tentativas ²⁸. Identificar variáveis associadas à manutenção de abstinência prolongada de nicotina pode contribuir para aumentar a eficácia, a adesão ao tratamento e as taxas de remissão do tabagismo ²⁸.

A terapêutica farmacológica é uma importante ferramenta no tratamento. Medicações como vareniclina, bupropiona e terapia de reposição

de nicotina demonstraram melhorar substancialmente a taxa de cessação do tabagismo em comparação ao placebo. Inúmeros ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais de vida real comprovam a eficácia destes produtos, com taxas que variam de 30% a 40% ²⁹.

a) Farmacoterapia

O uso de medicações para tratamento do tabagismo aumenta de três a cinco vezes a chance de o tabagista parar de fumar (evidência A) e reduz a probabilidade de recaída precoce, sintomas de fissura e ganho de peso. Terapia de reposição de nicotina (TRN), bupropiona e vareniclina são consideradas terapias de primeira linha.

O estudo EAGLES ³⁰ avaliou cerca de 8 mil fumantes, metade com doença psiquiátrica estável e metade sem, comparou a eficácia e a segurança da vareniclina, da bupropiona e de adesivos de nicotina *versus* placebo. Os resultados apontaram taxa de eficácia da vareniclina superior aos demais, ao redor de 40%, embora todos se mostrassem seguros. Contudo, com a expectativa de aumentar a taxa de cessação, a prática clínica considera o uso de combinações destes medicamentos, conforme a experiência da equipe do ambulatório de tratamento de tabagismo do Incor, que prevê a introdução gradual e escalonada desses medicamentos, obtendo taxas otimizadas ao redor de 50% ³¹.

b) Abordagens não farmacológicas

Dentre as linhas psicoterápicas, o método baseado na Terapia Cognitiva Comportamental (TCC) é apoiado consensualmente na literatura como aquele que apresenta maior eficácia ³².

A estratégia comportamental adicional adotada pela equipe de tabagismo do Incor inclui o aconselhamento para que, quando o fumante sinta desejo intenso de fumar (fissura), faça-o sempre sozinho, em pé, de frente para uma parede, sem nenhum outro estímulo que não seja o cigarro

(sem bebida, comida, acessórios, celular ou outros). Esta técnica é chamada “fumar de castigo” (*cue restricted smoking*) e foi desenvolvida pela equipe de tratamento de tabagismo do Incor, como complemento à medicação para a cessação do tabagismo ³³.

c) Atividade física regular

Vários estudos na literatura dão suporte à associação de atividade física no auxílio à cessação de tabagismo, chegando a afirmar que há fortes evidências de que a atividade física reduz os sintomas de abstinência, desejo, afeto negativo e ganho de peso durante a cessação do tabagismo ³⁴.

1.6 NEUROMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DO TABAGISMO

Métodos de estimulação cerebral estão ganhando interesse crescente como possíveis terapias para dependência de nicotina. Apesar de ainda ser escassa a literatura nesse tema, a Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) é o método de neuromodulação mais estudado para cessação do tabagismo e desponta como ferramenta promissora dentre as possibilidades de estimulação cerebral, invasivas e não invasivas ³⁵.

1.6.1 Estimulação Magnética Transcraniana – Histórico

Em 1985, os ingleses Barker, Jalinous e Freeston ³⁶ foram os pioneiros em promover estimulação cerebral por meio do uso de um campo magnético de grande intensidade e oscilação, transmitido por uma bobina colocada sobre o escalpe, de maneira a induzir alterações elétricas no córtex cerebral. Este experimento marcou o nascimento da EMT. Estes cientistas usavam a chamada EMT de pulso único ou pulso simples para fazer pesquisas em condução neuronal. Posteriormente, passou-se a conhecer mais duas formas de emissão de pulsos magnéticos: pulso pareado e

repetitivo. A repetição de pulsos é a forma de EMT que tem a propriedade de modular a atividade cerebral e, assim, produzir efeitos terapêuticos. A este modo chamamos Estimulação Magnética Transcraniana de Repetição (EMTr).

Com a publicação dos primeiros estudos, na década de 1990, confirmando os dados iniciais e demonstrando o papel da EMT repetitiva (EMTr) na modulação da atividade cerebral, houve um grande interesse no uso desta técnica para tratamento de distúrbios psiquiátricos e neurológicos, além de outras áreas de interesse como otorrinolaringologia, oftalmologia e neuropsicologia. Simultaneamente, o aumento do entendimento da neurofisiopatologia dos distúrbios psiquiátricos e neurológicos por meio das novas técnicas de neuroimagem ajudaram a reorientar melhor os alvos e parâmetros da EMTr.

A EMTr foi liberada para uso não experimental, primeiramente, para tratamento da depressão, cuja literatura era mais condensada. Em 2008, a agência reguladora americana *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de EMTr em casos de Transtorno Depressivo Maior (TDM) em pacientes adultos que não obtiveram melhora satisfatória por terapêutica farmacológica antidepressiva anterior ao episódio atual ³⁷.

Em condições semelhantes, outros países e regiões também aprovaram o uso terapêutico da EMTr: Canadá, Austrália, Nova Zelândia, União Europeia e Israel ³⁸.

No Brasil, a Anvisa (*Agência Nacional de Vigilância Sanitária*) regulamentou o uso do aparelho para Estimulação Magnética Transcraniana em 2006. Em 2012, o Conselho Federal de Medicina (CFM) aprovou o uso clínico da EMTr ³⁹: “Art. 1º Reconhecer a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) superficial como ato médico válido para utilização na prática médica nacional, com indicação para depressões uni e bipolar, alucinações auditivas nas esquizofrenias e planejamento de neurocirurgia.” Em nosso país, como nos demais, os parâmetros de segurança para as sessões são especificados nos documentos de aprovação. Entretanto, o

CFM não incluiu a exigência de uma tentativa de tratamento farmacológico prévia à indicação de EMTr para depressão.

No tratamento da depressão, revisões sistemáticas da literatura apontam o tratamento desta condição como nível de evidência A1 (Níveis de Evidência do Centro de Medicina Baseada em Evidências da Universidade de Oxford) ⁴⁰.

Até recentemente, a aparelhagem de EMT era capaz de estimular de forma direta somente áreas superficiais do cérebro, em profundidades de 1,5 a 2 centímetros (cm) abaixo do couro cabeludo. Outras áreas corticais mais profundas e subcorticais seriam atingidas apenas pela interconexão neuronal. Em 2005, pesquisadores israelenses desenvolveram um equipamento capaz de atingir diretamente até 5,5 cm em profundidade ⁴¹. Esta forma de EMT passou a ser chamada de Estimulação Magnética Transcraniana profunda (EMTp), e a EMTr passou a ser referida como padrão ou superficial.

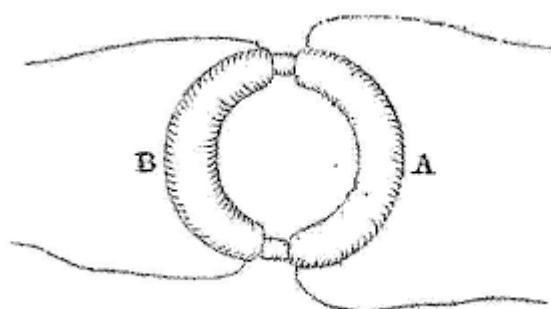
Em janeiro de 2013, o FDA aprovou a indicação de EMTp para o tratamento de depressão em pacientes adultos que sofrem de Transtorno Depressivo Maior com a mesma ressalva de resistência a um tratamento farmacológico prévio ^{38, 40}. Em agosto de 2018, houve aprovação pelo FDA do uso da EMTp também para tratamento de Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) ⁴².

No Brasil a EMTp continua restrita à pesquisa clínica ³⁹.

Tanto a EMTr como a EMTp têm sido amplamente utilizadas, em diversos países, em estudos sobre tratamento de outras condições neuropsiquiátricas. Em alguns, sobretudo na Europa, já se utiliza EMTr clinicamente para afecções como transtornos alimentares e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT); mas também em patologias neurológicas: dor crônica, demência de Alzheimer, acidente vascular cerebral, entre outras ⁴³.

1.6.2 Princípios básicos da EMT

A estimulação magnética baseia-se em um princípio físico descrito por Michael Faraday para a Royal Society, em Londres, no século XIX (1831) ⁴⁴. Suas experiências permitiram a observação do que se convencionou chamar de indução eletromagnética. Trata-se da geração de uma força eletromotriz sobre um enrolamento quando ele é atravessado por um campo magnético variável. Com esse experimento (Figura 2), ele mostrou que a variação da corrente no circuito A gerava uma corrente no circuito B, que estava eletricamente isolado de A. Faraday percebeu que o responsável pela indução era o campo magnético gerado pelo circuito A, que atravessava o circuito B.



FONTE: Faraday M. *Philosophical Transactions*. 1832, p. 125

Figura 2 - Experimento de Faraday sobre a indução eletromagnética

Na EMT, a aplicação prática desta lei funciona da seguinte forma: a corrente elétrica passa pelo enrolamento interno da bobina, a mudança constante da orientação da corrente elétrica dentro da bobina é convertida em potente campo magnético (semelhante ao usado nas ressonâncias nucleares magnéticas – 2 Tesla), a variação do campo magnético é transmitida pela bobina ao cérebro, induzindo o aparecimento de correntes elétricas nos neurônios, que são repassadas para os neurônios adjacentes e circuitos interneuronais; ou seja, a atividade cerebral muda conforme a oscilação do campo magnético.

O campo magnético atravessa alguns materiais relativamente isolantes como a pele e os ossos, com atenuação quase inexistente.

Esse campo magnético gera uma corrente elétrica nos neurônios, restrita a pequenas áreas (característica de focalidade), dependendo da geometria e forma da bobina ⁴⁵. Quando a EMTr é aplicada sobre o córtex motor, uma corrente elétrica é induzida nessa região, produzindo uma resposta muscular no membro contralateral. Analogamente, quando a EMT é aplicada sobre outras regiões do córtex cerebral, os resultados irão depender da função da área escolhida e, com isso, efeitos cognitivos e emocionais são possíveis ⁴⁵.

A frequência dos pulsos repetitivos da EMTr é o que direciona especificamente a ação que será produzida no córtex. Frequências de um pulso por segundo (1 Hz), ou menores, promoverão redução na atividade cerebral local e são chamadas estimulação de baixa frequência ou inibitória ⁴⁶.

Por outro lado, qualquer estímulo superior a 1 Hz (mais estímulos por segundo) incentivará o aumento da atividade neuronal local, ou seja, provoca ativação neuronal. Quanto maior a frequência e intensidade de estimulação, maior será a interferência na função cortical no sentido de ativá-la, promovendo facilitação da condução cerebral durante e após o período de estimulação. Este modo é chamado EMTr rápida ou de alta frequência ou, ainda, excitatória ⁴⁶.

Estudos sugerem que exista uma relação proporcional entre número de sessões de EMTr e duração de efeito; enquanto uma sessão de EMTr modula a atividade cortical por minutos ⁴⁶, sessões repetidas de EMTr podem ter efeito sustentado por meses ⁴⁷.

Os parâmetros utilizados nos tratamentos com EMTr estão sumarizados abaixo, cada qual tem sua relevância na obtenção do desfecho desejado:

- Frequência
- Intensidade dos pulsos
- Número de pulsos por *train* (série), também chamado de tempo *on*
- Duração do *train*
- Número de *trains* por sessão (= total de pulsos por sessão)
- Intervalo entre *trains*, também chamado de tempo *off*
- Local de aplicação
- Número de sessões
- Tipo de bobina

A intensidade utilizada no tratamento com EMTr é calculada em função do *Limiar Motor* (LM) individual. LM corresponde à menor intensidade de estímulo capaz de provocar potencial evocado motor (PEM) de amplitude de, no mínimo, 50 mV, na eletromiografia (EMG); ou leves contrações involuntárias nos dedos observáveis a olho nu, após, pelo menos, cinco dentre dez pulsos magnéticos administrados com intervalo de alguns segundos, quando o músculo alvo está em repouso. Quanto maior o LM, menor a excitabilidade neuronal e maior será a intensidade dos pulsos no tratamento.

1.6.3 Mecanismos de ação da EMTr

A EMTr causa inúmeras alterações nos circuitos neuronais demonstradas a partir de estudos em animais e em humanos pelo auxílio de métodos de imagem funcional.

Sistema dopaminérgico: o sistema transmissor dopaminérgico é direta e seletivamente modulado pela EMT em regiões frontais. Strafella et al.⁴⁸, pesquisando ação de EMTr no comportamento da dopamina, utilizaram pacientes com doença de Parkinson e encontraram aumento da liberação de dopamina em diversas áreas, o que foi corroborado por outros estudos⁴⁹.

Sistema serotoninérgico: foi observado um aumento seletivo dos receptores de serotonina (5-HT_{1A}) no córtex frontal, giro cingulado e núcleo olfatório anterior em resposta a um único *train* de EMTr a 20 Hz ⁴⁹.

Baeken et al. ⁴⁹ descreveram os efeitos neuroquímicos da EMTr no número de receptores NMDA (N-metil D-aspartato), no sistema GABA (ácido gamma-aminobutírico), no padrão sérico de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF -*brain-derived neurotrophic factor*), entre outros.

Além dos efeitos neuronais, a EMTr pode influenciar o fluxo sanguíneo e o metabolismo cerebral, conforme apontam métodos de neuroimagem funcional ⁵⁰.

A literatura também aponta a ação da EMTr na expressão gênica a partir do suporte destes achados neuroquímicos. A conjunção dos efeitos citados, dentre outros, sustenta as ações de neuroplasticidade e neuroproteção da EMTr ⁵⁰.

1.6.4 EMTr no tabagismo

A administração repetida de drogas está associada à modificação da atividade da dopamina e neuroadaptações dentro do circuito mesocorticolímbico ⁵¹.

A nicotina ativa o circuito dopaminérgico mesolímbico que tem importante projeção para áreas relacionadas à recompensa, tais como córtex pré-frontal (CPF), núcleo *accumbens* (NAc), amígdala e hipocampo ⁵². A diminuição da atividade cerebral no sistema de recompensa durante a ausência da nicotina tem sido estreitamente associada a desejo de fumar, recaída e consumo de nicotina ⁵³.

Uma série de evidências mostra que o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) pode afetar processos envolvidos na dependência de nicotina ⁵⁴. Estudos com animais demonstraram que EMTr na região frontal de ratos aumentou a liberação de dopamina no hipocampo e NAc ^{55, 56}.

Strafella et al.⁴⁸ demonstraram que EMTr de alta frequência na região do CPF humano induz a liberação de dopamina no núcleo caudado, sugerindo que a EMTr de alta frequência possa ser útil em transtornos associados a disfunções dopamínicas subcorticais, tais como dependências químicas⁴⁸.

Também foi demonstrado que várias sessões de EMTr no CPFDL esquerdo produzem efeito de diminuição do desejo induzido por provocações relacionadas ao cigarro⁵⁴.

O CPFDL estaria envolvido na adição, não apenas pelos aspectos neuroquímicos da dependência, enfatizados até aqui, mas também pela relevância desta área no processo cognitivo, pois é uma região relacionada aos processos de tomada de decisão⁵⁷. A adição é associada com comportamento de risco e impulsividade que promovem alterações no processo de tomada de decisões⁵⁸. Desta forma, a EMTr de alta frequência na região do CPFDL pode reduzir a impulsividade e aumentar o controle inibitório, levando à diminuição do consumo de cigarros⁵⁹.

Com base nessas possibilidades, estudos experimentais e clínicos preliminares sugeriram que a EMTr direcionada ao DLPFC reduziria tanto o desejo espontâneo como o induzido por nicotina^{60, 61}. Outros autores não encontraram mudança expressiva no desejo, no entanto, houve redução no tabagismo⁶².

Em 2003, estudos clínicos começaram a avaliar os efeitos de EMTr, usando geralmente o CPF ou CPFDL como alvos, no intuito de reduzir fissura e consumo de nicotina.

Amiaz et al.⁵⁴, em 2009, conduziram estudo duplo-cego, controlado por placebo no qual randomizaram 48 fumantes divididos em quatro grupos: dois receberiam tratamento ativo e os outros dois, placebo. A subdivisão referia-se a receber provocação com cenas sobre tabagismo e outro, com cenas neutras. Foram realizadas dez sessões diárias de EMTr de alta frequência (10 Hz) sobre o CPFDL esquerdo. Os resultados apontaram redução no consumo de cigarros pela redução de cotinina na urina,

diminuição de fissura e bloqueio no desejo induzido pelas provocações de tabaco. No entanto, o efeito tendeu a se dissipar após as dez sessões, e a redução no consumo de cigarros não foi significativa por período prolongado. Somente 10% dos que responderam ao tratamento pararam totalmente de fumar ⁵⁴.

Junto a outros estudos, a literatura aponta que a EMTr de alta frequência no CPFDL esquerdo pode atenuar o consumo de nicotina ^{54, 61} e, ou fissura ^{59, 60}. Entretanto, outros estudos com EMTr padrão não foram consistentes em associar mudanças no desejo de fumar com alteração de consumo de tabaco ⁶³.

Rachid et al. ⁶⁴ conduziram, em 2016, uma revisão das técnicas de neuromodulação no tratamento da dependência à nicotina. Os autores concluíram que a heterogeneidade dos dados tornava complexa a comparação de eficácia dos métodos na dependência nicotínica. Os diferentes parâmetros de EMTr (padrão ou superficial) e a variabilidade no seguimento, acrescidos das disparidades metodológicas (diferentes alvos de tratamento, questionamentos sobre as condições placebo, pequenas amostras, seguimentos curtos, ferramentas de avaliação diversas) impossibilitaram uma conclusão consistente sobre esses métodos. Entretanto, foi apontado que a EMTr tem sido a técnica mais estudada e desponta como ferramenta promissora.

A revisão sistemática realizada por Hauer et al. ⁶⁵, em 2019, realça a mesma conclusão dos autores supracitados sobre a heterogeneidade dos estudos e indica possível eficácia (nível de evidência C) da EMTr de alta frequência em CPFDL esquerdo na diminuição de desejo (*craving*) e consumo de nicotina.

Tseng et al. ⁶⁶ conduziram uma revisão sistemática de estudos com intervenção de estimulação cerebral não invasiva, randomizada, controlada por placebo, em dependentes de nicotina. A realização de meta-análise incluindo 710 participantes demonstrou que a EMTr de 10 Hz sobre o

CPFDL esquerdo foi associado às maiores mudanças no consumo de tabagismo.

1.6.5 Estimulação Magnética Transcraniana Profunda

A dependência química envolve um processo neurofisiopatológico complexo com a participação de diversos *locus* cerebrais. Uma estrutura de interesse crescente no que concerne ao tratamento das dependências químicas é o córtex insular, que desponta na literatura como possível novo alvo terapêutico, uma vez que esta região implica a ligação entre dependência química e processos neurofisiológicos de recompensa e prazer ²³.

Em 2007, Naqvi et al. ⁶⁷ exploraram o papel do dano da ínsula na adição em estudo retrospectivo em que se verificaram mudanças no uso do cigarro após dano cerebral. Os resultados revelaram que fumantes com dano cerebral envolvendo a ínsula foram mais propícios a interromper a adição ao cigarro do que aqueles em que o dano não envolveu esta estrutura. Este achado é consistente com o papel crucial da ínsula no desejo para comida, cocaína e cigarros, como foi demonstrado por estudos de neuroimagem ^{68, 69, 70}; e com o papel da ínsula no processo de tomada de decisão ⁷¹.

Estimulação Magnética Transcraniana Profunda (EMTp) é uma forma de EMTr que permite estimulação direta de circuitos neuronais mais profundos do que a EMT padrão. Esta modalidade de EMT utiliza a Bobina-H que foi desenhada para permitir que os pulsos magnéticos atingissem regiões mais profundas do cérebro. No caso da bobina HADD (ou H4), o estímulo visa a estruturas especificamente relacionadas ao controle de motivação, recompensa e prazer, como também a fibras conectando CPF e ínsula.

Em estudo piloto conduzido por grupo israelense ⁷², 115 sujeitos foram randomizados em seis grupos: EMTp ativa com 1 Hz e 10 Hz, além de *sham*, cada grupo com e sem provocação para o cigarro. O objetivo principal

deste trabalho foi avaliar a eficácia e a segurança da EMTp para cessação do tabagismo em pacientes com DPOC. Durante o protocolo, os pacientes receberam uma sessão diária de EMTp durante duas semanas e mais uma sessão semanal por três semanas, totalizando 13 sessões em cinco semanas de seguimento. A eficácia do tratamento com EMTp foi verificada tanto por níveis urinários de cotinina/ creatinina como por autorrelato do número de cigarros consumidos. Os resultados incluíram 77 sujeitos e indicaram redução significativa nos níveis de cotinina urinária nos grupos de tratamento com 10 Hz (com e sem provocação para o cigarro). Grupos *sham* e com frequência de 1 Hz não mostraram redução significativa quando comparados com o grupo de 10 Hz sem provocação de cigarro. O melhor resultado foi observado no grupo ativo de 10 Hz com provocação de cigarro prévia à sessão (n=16). Neste grupo, a taxa de abstinência foi de 44% no final do tratamento; no seguimento tardio, após 24 semanas, por meio de contato telefônico, a taxa de abstinência era de 33%. O tratamento foi bem tolerado e nenhum efeito adverso grave foi relatado. O efeito colateral mais comum foi dor de cabeça, nas frequências de 10 Hz, 1 Hz e *sham*, respectivamente 36%, 42% e 24%. Este estudo demonstrou a segurança do tratamento com EMTp bem como os efeitos terapêuticos na dependência de nicotina.

Zangen et al.⁷³, em 2021, publicaram um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado por placebo. Foram incluídos 262 participantes distribuídos no grupo ativo e grupo *sham*, respectivamente com 123 e 139 pacientes. Os participantes receberam três semanas de sessões diárias de EMTp/ *sham*, mais três sessões semanais, totalizando 18 sessões em seis semanas. Aqueles que cessaram o tabagismo foram monitorados por mais 12 semanas. Em análise *intention-to-treat (ITT)*, com n. de 234, a taxa de cessação até a sexta semana foi de 17,6% (19/ 108) no grupo EMT ativo e de 4,8% (6/ 126) no grupo *sham* (p=0,0015 pelo teste Qui-quadrado). A redução no consumo de cigarro e desejo foi significativamente maior no grupo ativo do que no grupo *sham* após duas semanas de tratamento. No seguimento tardio, após 12 semanas, por contato telefônico, a análise *ITT* no

grupo ativo apresentava taxa de abstinência de 19,4% (21/ 108) e, no grupo *sham*, de 8,7% (11/ 126) ($p=0,0174$ pelo teste Qui-quadrado).

Os eventos adversos relatados neste estudo multicêntrico ⁷³ foram típicos de EMT. O mais frequente foi cefaleia (24,4% no grupo ativo e 18% no *sham*); em seguida, dor ou desconforto no local da aplicação, ou outras dores (mandíbula, face e pescoço). Houve diferença significativa na frequência de efeitos colaterais entre os grupos ativo e *sham*, respectivamente 53,7% e 36% ($p=0,004$), porém o perfil de efeitos foi semelhante, exceto por desconforto no local de aplicação. Um evento adverso grave de zumbido foi relatado como possivelmente relacionado ao tratamento, e a participação foi encerrada pelo investigador. Houve resolução posterior do sintoma.

1.6.6 Indução de fissura por ferramenta de provocação

A literatura em EMTr apoia de modo consensual o uso de ferramentas de provocação para diversos tipos de dependências químicas e mesmo em outros transtornos como TOC e compulsão alimentar.

Foi demonstrado que fumantes privados de nicotina ativam circuitos de recompensa e atenção pela simples exposição a imagens relacionadas ao fumo, em contraste com imagens neutras ⁷⁴. Os estudos com EMTr padrão apoiam a teoria de que a apresentação de provocações ativa partes do sistema de recompensa e prazer; portanto, assume-se que a indução de fissura pouco antes da sessão rTMS permitiria uma perturbação mais específica dos circuitos associados ao desejo e que várias sessões diárias consecutivas de EMTr mudariam a resposta neural à apresentação de tais pistas ⁷⁵.

O estudo piloto ⁷² com EMTp mostrou que o aumento do desejo de fumar induzido pelas provocações relacionadas ao cigarro logo antes da sessão de EMTp levou a um efeito maior do tratamento, relativamente ao participante tratado com EMTp sem o uso dessa ferramenta.

Propõe-se que apresentar provocações ligadas ao cigarro cause ativação de lembranças relacionadas à nicotina e ao desejo de fumar; e que a sessão de EMTp, realizada em seguida às provocações, facilite a interferência nessas memórias ⁷⁵.

2 Justificativa

2 JUSTIFICATIVA

O tabagismo é a maior causa de morbimortalidade evitável. As complicações clínicas do tabagismo se fazem presentes em diversas esferas clínicas, com alta prevalência. Considerando que a eficácia dos tratamentos atuais precisa ser otimizada, a perspectiva de utilizar uma nova ferramenta tecnológica terapêutica se justifica. Portanto, este estudo pretendeu avaliar se a Estimulação Magnética Transcraniana Profunda poderia ser uma ferramenta eficaz no tratamento do tabagismo.

3 Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

O objetivo primário é comparar a taxa de cessação de tabagismo (TC) entre os grupos EMTp ativa e *sham* durante o período de tratamento.

Cessação é definida como autorrelato de não fumo (0 cigarros/ dia durante a semana toda), confirmado pelo acompanhamento com monoximetria no ar expirado (≤ 3 ppm– partes por milhão), mantida por, pelo menos, duas semanas antes da conclusão das 12 semanas (21 sessões); com confirmação pela cotinina sérica (<25 ng/mL).

Neste estudo vamos testar as hipótese nula (H0) e alternativa (H1):

- H0: $TC_{EMTp} = TC_{sham}$ (hipótese nula)
- H1: $TC_{EMTp} > TC_{sham}$ (EMTp tem eficácia superior ao *sham*)

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Verificar a taxa de adesão ao tratamento.
- Observar a variação no consumo de cigarros (autorrelato e biomarcadores).
- Verificar se a manutenção com EMTp reduz taxas de recaídas entre os que cessaram o tabagismo.
- Identificar os efeitos da EMTp sobre sintomas de abstinência, humor e ansiedade (escalas/ questionários).
- Apossíveis mudanças cognitivas.
- Identificar variáveis preditoras de sucesso ou fracasso.

3.3 OBJETIVOS DE SEGURANÇA

- Avaliar a incidência, severidade e frequência de efeitos adversos.
- Controlar sinais vitais antes e depois das sessões: pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e temperatura (T).

4 Materiais e Métodos

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto de pesquisa foi submetido à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPESQ), obtendo aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/ Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP) em 17/09/2014, sob Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) de número 35068014.4.0000.0068 (Anexo 1).

O número de registro no *Clinical Trials* é NCT03264313.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 (bolsa de doutorado).

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, com grupo controle (*sham*) utilizando como intervenção a EMTp para tratamento de tabagismo. Os participantes foram alocados em dois grupos, na proporção de 1:1.

Todos os pacientes consentiram em participar após anuência e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.2 CONTEXTO

O estudo foi realizado em parceria entre InCor e Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP.

Local de realização das atividades do estudo: Programa de Assistência ao Fumante (PAF) do Instituto do Coração (InCor) do Hospital

das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), coordenado pela Prof.^a Dra. Jaqueline Ribeiro Scholz.

4.3 RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO

Após a triagem e assinatura do TCLE, ao ser considerado elegível, o candidato passava por randomização e era alocado em um dos dois grupos de tratamento, ativo ou *sham*. A ordem de inclusão dos participantes era determinada pela numeração dos cartões de tratamento. Utilizaram-se cem cartões individualizados e idênticos, distintos apenas pela numeração. Uma vez inseridos no equipamento para a sessão, a máquina reproduzia os mesmos ruídos e artefatos para ambos os grupos. No entanto, o estímulo real não era liberado pelo aparelho no caso de um cartão *sham* ou eram liberados os pulsos magnéticos quando o aparelho identificava um cartão ativo.

Nenhum participante ou membro da equipe tinha acesso à lista de randomização que discriminava os cartões em *sham* ou ativo. Se necessário, poderia haver quebra do cegamento em situações adversas excepcionais.

4.4 ELEGIBILIDADE

Os sujeitos foram indicados como elegíveis para o estudo, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão a seguir:

4.4.1 Critérios de inclusão

- Homens ou mulheres com idade entre 22 e 70 anos.
- Fumantes atuais (> 10 cigarros/ dia) e crônicos, que fumassem há mais de um ano, sem período de abstinência superior a três meses durante o ano anterior à inclusão.
- Sujeitos que estivessem motivados a parar de fumar.
- Respostas satisfatórias no questionário de segurança para Estimulação Magnética Transcraniana ⁷⁶.
- Informe de consentimento assinado pelo participante no estudo (TCLE).

4.4.2 Critérios de exclusão do estudo

- Uso de terapia de reposição de nicotina ou drogas para auxílio na interrupção do tabagismo (p. ex. bupropiona, etc.) ou tratamento atual com terapia comportamental para tal fim.
- Transtorno psiquiátrico funcional ou cognitivo, diagnosticado de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição (DSM-5) ¹¹; exceto transtornos depressivos e ansiosos, desde que estáveis.
- Transtorno psiquiátrico ativo no último ano.
- Abuso ou dependência de substâncias ou drogas no presente ou no último ano antes da seleção.
- Fumo de outros tipos de substâncias ou uso de tabaco de outras formas.
- Sujeitos com alto risco de violência ou suicídio avaliado ao longo da entrevista de seleção.

- Presença de doença física instável, como pressão arterial (PA) elevada (PA sistólica >150 mmHg / PA diastólica > 110 mmHg) ou doença cardíaca aguda ou instável.
- Histórico de convulsões epiléticas (com exceção daquelas induzidas por ECT).
- Aumento do risco de convulsões por qualquer motivo (tais como diagnóstico anterior de aumento de pressão intracraniana, infartos extensos ou trauma), ou histórico de trauma cerebral significativo com perda de consciência > 5 minutos.
- Histórico de presença de qualquer tipo de metal na cabeça (exceto na boca).
- Partículas de metal nos olhos, marcapasso ou qualquer tipo de fios intracardíacos, neuroestimuladores implantados, implantes intracranianos (tais como: *clips* para aneurisma, *shunts*, estimuladores, implantes cocleares ou eletrodos), bombas médicas implantadas.
- Indivíduos com transtorno neurológico significativo ou outros problemas incluindo, mas não limitado a:
 - Condição associada ao aumento de pressão intracraniana
 - História de acidente vascular cerebral
 - Isquemia transitória nos dois anos precedentes
 - Aneurisma cerebral
 - Demência
 - Teste minimental com valor menor ou igual a 24
 - Transtorno de Parkinson
 - Coreia de Huntington
 - Esclerose múltipla
- Relato de cefaleias frequentes e, ou severas.

- Perda auditiva ou zumbido conhecidos.
- Uso de substâncias potencialmente provocadoras de convulsões (medicações ou outros).
- Tratamento anterior com EMT.
- Sujeitos com incapacidade de se comunicar adequadamente com o pesquisador ou em desacordo com os requisitos do experimento.
- Participação em outra pesquisa clínica no período de 30 dias antecedentes ao início desta investigação.
- Gravidez ou lactação.
- Mulheres com potencial de engravidar e sem uso de alguma forma de anticoncepção aceita medicamente.

4.4.3 Terapêutica concomitante

Os seguintes medicamentos não eram permitidos no estudo: estimulantes, antipsicóticos e estabilizadores de humor. Seu uso implicava exclusão do participante em qualquer etapa do estudo.

Os seguintes medicamentos foram permitidos ao longo do curso do estudo:

- Zolpidem (até 10 mg/ dia por via oral ou Zolpidem CR (6,25 mg ou 12,5 mg/ dia).
- Benzodiazepínicos em dose equivalente a 3,0 mg de lorazepam.

Pacientes que já estivessem em uso regular de medicação antidepressiva (exceto bupropiona) e ansiolítica poderiam participar desde que mantida a mesma dose por três meses anteriores ao início da participação. Foram orientados a manter as doses já utilizadas até o final do estudo.

Acetaminofeno, dipirona ou outros medicamentos para o tratamento de dor local, dor de dente ou dor de cabeça eram permitidos, se necessário.

Medicamentos para condições médicas gerais foram permitidos. Os medicamentos tomados no prazo de 30 dias antes do início do tratamento e durante o curso do estudo (prescritos ou sem receita) foram documentados em seção apropriada.

4.5 PROCESSO DE SELEÇÃO

A fase de triagem para inclusão no estudo compreendia três etapas:

I. Formulário inicial

Preenchimento de um formulário (Anexo 2) que descrevia os principais critérios de inclusão e exclusão. Ademais, fornecia informação sobre o esquema de visitas do estudo, visando a saber do(a) candidato(a) se ele(a) teria disponibilidade em comparecer às visitas.

II. Limiar Motor (LM)

Nos formulários em que não havia contraindicação direta para a participação no estudo, o candidato era encaminhado para a segunda fase de triagem, o cálculo do LM.

O LM é definido como a menor intensidade de estimulação requerida para induzir uma ativação motora visível. O procedimento de determinação do LM consiste na liberação pulsos (magnéticos) simples, controlados pelo aplicador, sob o córtex motor primário. O intuito é localizar a área que controla o movimento dos dedos, preferencialmente o movimento do polegar, que reflete a atividade elétrica no músculo *abductor pollicis brevis*, classicamente usado em EMT para designar o LM. Este procedimento permite determinar qual intensidade deve ser aplicada no tratamento. Os

pulsos simples não afetam a excitabilidade cortical. Trata-se de procedimento simples e seguro.

A importância metodológica de se pesquisar o LM numa etapa de triagem está ligada à intensidade usada no tratamento neste estudo: 120% do LM. Se um candidato tivesse LM acima de 83%, somando o aumento de 20% nessa medida, resultaria em uma intensidade de sessão de EMT que superaria a capacidade máxima do aparelho em emitir pulsos repetidos.

III. Avaliação neuropsicológica de triagem

Nesta última etapa, com a equipe de neuropsicologia, foram aplicados testes, escalas e questionários com a função de identificar outros elementos que fossem critério de exclusão do candidato.

- Para avaliar o grau de depressão e ansiedade, foram usadas, respectivamente, as escalas de Hamilton para Depressão ⁷⁷ (HAM-D) e escala de Hamilton para Ansiedade ⁷⁸ (HAM-A).

A HAM-D usada foi a versão original de 17 itens, cada qual variando entre 0 a 2 ou 0 a 4, conforme a intensidade do sintoma. O total de pontos varia entre 0 e 52. Avaliação de humor não deprimido escores de 0-7; grau leve de sintomas de 8-13; moderado (leve) entre 14-18; acima de 19 considera-se grave ou muito grave. Para elegibilidade eram aceitas pontuações HAM-D abaixo de 15.

A escala HAM-A é composta de 14 perguntas para quantificar o grau de ansiedade, pontuando entre 0-4 para cada item. O escore total fica entre 0 e 56. Pontuação de 0 a 17 indica ansiedade leve, entre 18 e 24 indica intensidade moderada, acima de 24 estados mais graves de ansiedade. Para elegibilidade eram aceitas pontuações HAM-D abaixo de 25.

- Miniexame do Estado Mental (MEEM) (Rastreamento Cognitivo Geral) MEEM ou teste Folstein ⁷⁹ é um breve questionário de 30 pontos, utilizado para avaliar a cognição. Pode abordar várias funções cognitivas, incluindo: aritmética, memória e orientação. O

teste MEEM inclui tarefas simples: designar a hora e o local do teste, repetição de listas de palavras, cálculos, o uso de linguagem e compreensão, a cópia de um desenho. A pontuação total é 30, sendo considerados normais resultados acima de 24 pontos. O valor normal também é corrigido para o grau de escolaridade e idade.

- Entrevista Clínica Estruturada - *Structured Clinical Interview*⁸⁰ (SCID)

Consiste em triagem de distúrbios psiquiátricos por meio de perguntas que simbolizam os critérios diagnósticos do quinto Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais americano, o DSM-V. O intuito de sua aplicação é identificar possíveis transtornos mentais do eixo I, não conhecidos ou não referidos pelo candidato, que possam causar sua exclusão. Transtornos depressivos e, ou ansiosos eram aceitos desde que dentro dos padrões de graduação das escalas HAM-D e HAM-A.

Passadas estas três etapas e tendo assinado o TCLE, o candidato era elegível para participar do estudo, era randomizado e passava à fase de avaliação na linha de base.

4.6 LINHA DE BASE (T0)

Na linha de base o candidato passava por avaliação do histórico clínico e exame físico, além de pesquisa sobre os medicamentos em uso. Respondia ainda a questionários referentes ao tabagismo.

- Escore Issa⁸¹ (Anexo 3): O escore Issa de consumo situacional é composto por quatro questões, com respostas sim, não, com peso de um ponto para cada resposta afirmativa, gerando pontuação final que varia de 0 a 4 pontos. É baseado nos efeitos psicoativos da nicotina nos processos de cognição, atenção, concentração, humor, bem-estar e prazer (Anexo 3).

- Teste de Fagerström (FTND): uma versão revisada do questionário de tolerância de Fagerström ⁸². Compreende seis itens, com diferentes pesos para cada um, gerando um resultado que varia de 0 a 10 pontos. O agrupamento dos indivíduos é realizado em cinco categorias 0-2 pontos = muito baixa dependência; 3-4 pontos = baixa dependência; 5 pontos = dependência moderada; 6-7 pontos = alta dependência; e 8-10 pontos = muita alta dependência (Anexo 4).
- Histórico de tabagismo
- Testes neurocognitivos.

4.7 PROTOCOLO DE SESSÕES DE EMTp/*sham*

Inicialmente a proposta de tratamento com EMTp contava com a aplicação de 18 sessões durante um período de seis semanas: 15 sessões diárias (nos dias úteis) ao longo de três semanas, seguidas de mais três sessões com intervalo semanal. O grupo controle recebeu o mesmo esquema de tratamento, porém com o uso de bobina *sham* (placebo). No entanto, a equipe observou que a taxa de cessação estava abaixo do esperado após a inclusão de 28 participantes que completaram seis semanas de tratamento. Considerando que os estudos farmacológicos usam como referência 12 semanas de tratamento, o protocolo foi estendido com a expectativa de melhorar a taxa de cessação. Foram acrescentadas mais três sessões com intervalo quinzenal (realizadas nas semanas 8, 10 e 12), totalizando 21 sessões de EMTp (Figura 3).

Esta alteração foi devidamente apresentada como emenda e aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC FMUSP (CAPPesq).

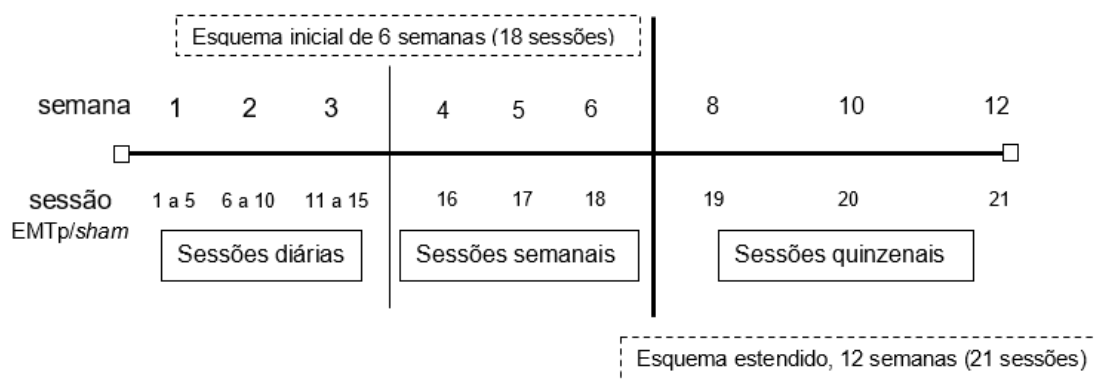


Figura 3 - Esquema do protocolo com 6 e 12 semanas

Entre os participantes que cessaram o tabagismo realizou-se seguimento tardio até a 24^a semana, com aplicação de uma sessão mensal de reforço, mantendo o grupo de origem e o cegamento.

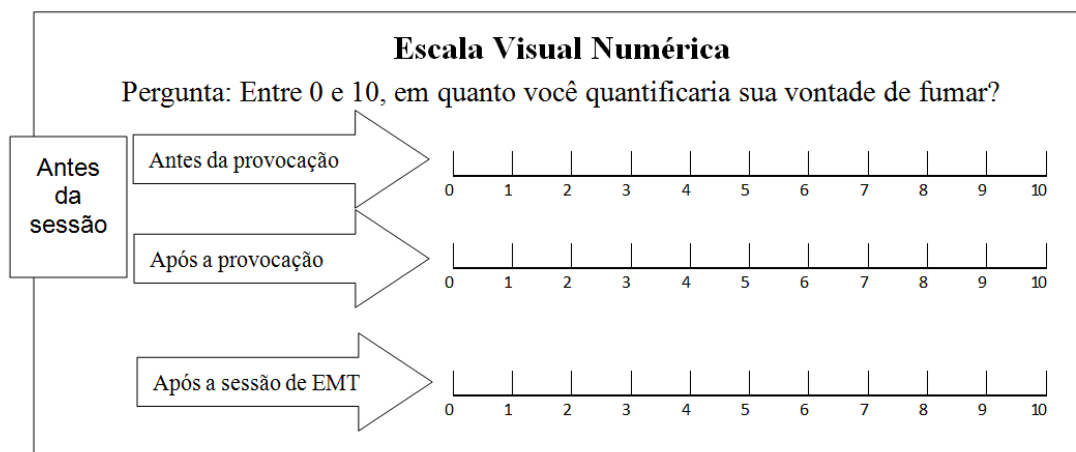
4.8 PROCEDIMENTOS NAS VISITAS DE TRATAMENTO

Cada participante recebia uma touca individual, onde eram posicionadas fitas com graduação em centímetros que auxiliavam a localização do LM e o posicionamento correto da bobina para tratamento.

- Os participantes eram orientados a não fumar por, pelo menos, duas horas antes de cada visita.
- Medição de sinais vitais (FC, PA e T) era realizada antes da sessão e ao seu término.
- Monoximetria: A medição do nível de CO no ar expirado era realizada antes de cada sessão. O procedimento é simples e envolve solicitar ao sujeito que inspire profundamente, retenha o ar por 10 s a 15 segundos e então assopre no medidor. O tubo onde o paciente assopra é protegido por bocal descartável. O valor dessa medição auxilia a confirmação do autorrelato de consumo tabágico e de abstinência.

- d) Limiar Motor (LM): O LM era medido antes de cada sessão.
- e) Antes da execução de cada tratamento de estimulação propriamente, o participante era exposto a estímulos ligados ao hábito de fumar, uma ferramenta chamada provocação. Este procedimento era repetido antes de cada sessão de EMTr/*sham* para todos os participantes. Esta provocação consiste em três etapas:
- Mentalização de quatro situações que fossem gatilhos importantes para o participante, para aumentar o desejo de fumar. Estas situações haviam sido previamente discutidas com os mesmos pela equipe de neuropsicologia. Duração de 30 segundos.
 - Ao participante era solicitado que levasse um maço do cigarro do tipo que ele fumava na primeira visita, contendo dois cigarros. Este material servia para a segunda etapa da provocação, em que o participante manipulava seu próprio cigarro, seguindo orientações contidas em um áudio especificamente gravado para o estudo. Duração de 1 minuto e 35 segundos.
 - Apresentação de *slides* em um monitor contendo imagens ligadas ao tabagismo que estimulassem a vontade de fumar. Duração de aproximadamente três minutos.
- f) Imediatamente após a apresentação da provocação, a sessão de EMTp era administrada. A aplicação do tratamento (ativo ou *sham*) era coordenada pelo cartão individual do participante, o qual comandava no aparelho a emissão de pulsos reais ou a forma *sham*.
- g) Nas sessões iniciais aumentava-se gradualmente a intensidade de forma a melhorar a tolerância ao tratamento. Na primeira, aplicava-se 100% do LM, passando a 110% do LM na segunda sessão. A partir da terceira, a intensidade final 120% do LM era atingida e mantida.
- h) Uma Escala Visual Numérica (EVN) (Figura 4) era aplicada em três momentos da visita, para monitorar o desejo de fumar:

- Ao início, antes dos procedimentos (EVN1)
- Após os procedimentos de provocação (EVN2)
- Ao final da sessão de EMTp (ativo ou *sham*) (EVN3)



Nota: EMT - Estimulação Magnética Transcraniana

Figura 4 - Representação da Escala Visual Numérica

- Investigavam-se efeitos colaterais ocorridos durante a sessão a partir de escala própria (Anexo 5), além da pesquisa de outros eventos ocorridos desde o último encontro.
- Todos os participantes usavam protetores auriculares durante a aplicação de EMTp.

4.9 AVALIAÇÕES ADICIONAIS NAS VISITAS

Nas sessões 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 eram aplicadas duas escalas voltadas para os sintomas de abstinência: Escala Minnesota de Abstinência de Nicotina ⁸³ (MNWS) e Questionário de Fissura por Tabaco ⁸⁴ (TCQ-SF). A escala de Conforto de Tratamento ⁸⁵ – PAF era aplicada, seguindo o mesmo cronograma, a partir do momento em que o participante

cessava o tabagismo. Além destas, nas referidas visitas, os participantes eram questionados sobre a própria opinião em relação a estar no grupo ativo ou *sham* para avaliar o cegamento.

4.9.1 Escala Minnesota de Abstinência de Nicotina (MNWS) (Anexo 6)

A MNWS é uma escala de autopreenchimento para avaliar sintomas de abstinência de nicotina com os seguintes itens: fissura, irritabilidade, ansiedade, dificuldade de concentração, agitação, aumento de apetite ou ganho de peso, depressão, insônia e mais seis tópicos ligados a sintomas somáticos: constipação, tontura, tosse, pesadelos/ sonhos, náusea e dor de garganta. Cada item é graduado de 0 (não presente) a 4 (grave). Pontuação máxima de 60 pontos. É composta de uma segunda parte na qual o avaliador também pontua quatro itens ligados ao humor observável ou comportamento inquieto/ irritável, entre 0 e 4.

4.9.2 Questionário de Fissura por Tabaco (TCQ-SF) (Anexo 7)

O *Tobacco Craving Questionnaire* (TCQ) é um autoquestionário de 47 itens que avalia o desejo de fumar em quatro dimensões: emotividade, expectativa, compulsividade e intencionalidade. Uma versão curta, contendo 12 itens da TCQ original, foi construída selecionando três itens de cada um dos quatro fatores que apresentaram melhor confiabilidade, tendo sido esta a versão usada neste protocolo. Os itens são classificados em uma escalado tipo Likert de 1 (discordo totalmente) a 7 (concordo totalmente).

4.9.3 Escala PAF (Anexo 8)

Escala desenvolvida no Programa Ambulatorial de Tratamento do Tabagismo (PAF) do Incor que avalia o conforto do paciente sob o tratamento proposto a partir de dez itens. Tem pontuação de 0 a 38 e valores maiores representam menor desconforto na cessação do tabagismo, ou seja, menos sintomas de abstinência. Era aplicada nos casos de

autorrelato de cessação associado ao valor de monoximetria igual ou inferior a 3 ppm.

4.9.4 Controle de peso

Realizado nas visitas 1, 5, 10, 15 e em todas as visitas subsequentes.

4.10 GRADE DE PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

A Figura 5 esquematiza os procedimentos do estudo. O Anexo 9 traz este esquema em detalhes.

		Linha de base	Intervenção								
		T0	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	Sem 8	Sem 10	Sem 12
Avaliação Neuropsicológica	SCID-5	▪									
	MEEM	▪									
	HAMD e A	▪						▪			▪
Exame físico		▪									
Teste de gravidez (urina)		▪									
Histórico de tabagismo		▪									
Escala de grau de dependência		▪									
Escala de abstinência		▪		▪	▪	▪	▪	▪	▪	▪	▪
Teste de cotinina (sangue)		▪									▪
Sessões EMTp/sham			1 a 5	6 a 10	11 a 15	16	17	18	19	20	21
Controle de PA, FC e T			•••••	•••••	•••••	▪	▪	▪	▪	▪	▪
Monoximetria do ar expirado			•••••	•••••	•••••	▪	▪	▪	▪	▪	▪
Provocação e EVN (3 fases)			•••••	•••••	•••••	▪	▪	▪	▪	▪	▪
Questionário Eventos adversos			•••••	•••••	•••••	▪	▪	▪	▪	▪	▪
Diário (autorrelato de consumo)			----->-----			----->-----			----->-----		
Aconselhamento sobre cessação				•••••	•••••	▪	▪	▪	▪	▪	▪

SCID-5 - Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais publicado pela Associação Americana de Psiquiatria), MEEM – Mini Exame do Estado Mental, HAM-D – Escala de Depressão de Hamilton, HAM-A - Escala de Ansiedade de Hamilton, EMTp – Estimulação Magnética Transcraniana Profunda, PA – pressão arterial, FC – frequência cardíaca, T – temperatura, EVN – Escala Visual Numérica.

Figura 5 - *Timeline*, procedimentos do estudo

4.11 ORIENTAÇÃO COMPORTAMENTAL / ACONSELHAMENTO

O participante era estimulado a não fumar desde o início da intervenção. Caso sentisse desejo intenso de fazê-lo (fissura), era orientado a usar a técnica de “fumar de castigo”, evitando situações de gatilho. A estratégia comportamental incluía a orientação de que, ao sentir enorme vontade, ficasse sozinho, em pé, de frente para uma parede, sem nenhum estímulo que não fosse o cigarro (sem bebida, comida, acessórios, celular).

4.12 PARÂMETROS DA EMTr NO ESTUDO

Durante a intervenção, ambos os grupos receberam sessões (ativas ou *sham*) seguindo os mesmos parâmetros:

Tabela 1 - Parâmetros de EMTr/*sham*

Frequência	10HZ
Intensidade de tratamento	120% do LM (a partir da 3ª sessão)
Tempo de estímulo = série (<i>train</i>)	3 segundos (tempo <i>ON</i>)
Intervalo entre <i>trains</i>	15 segundos (tempo <i>OFF</i>)
Pulsos por <i>train</i>	30
Número total de <i>trains</i>	60
Total de pulsos por sessão	1800
Duração da sessão por dia	18 minutos

4.13 DESCRIÇÃO DO APARELHO

O sistema de bobina-HADD profunda de EMT (EMTp) é formado pelos seguintes componentes principais:

1. Capacete contendo a bobina ativa (HADD) e a falsa (*sham*).
2. Aparelho de EMT (neuroestimulador).
3. Sistema de resfriamento.
4. Braço mecânico de posicionamento.
5. Carrinho (suporte do aparelho).
6. Cartões para direcionamento ativo ou *sham*.
7. Monitor de controle.
8. Touca pessoal.

O sistema de EMTp Brainsway® está ilustrado na Figura 6.



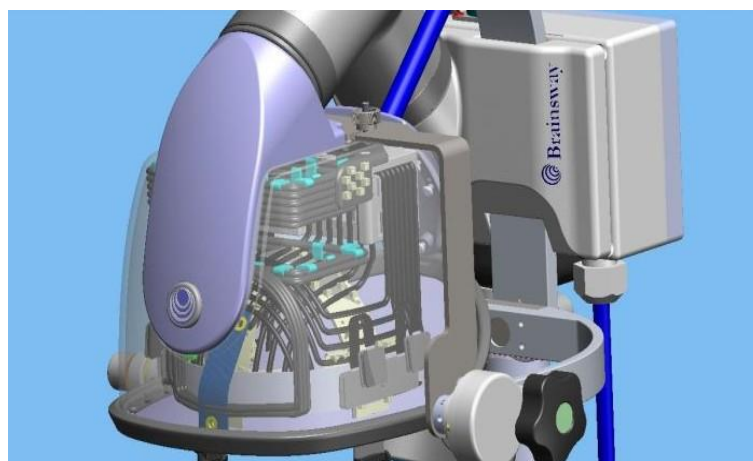
FONTE: imagem cedida pela empresa Brainsway

Figura 6 - Ilustração do sistema Brainsway® de EMTp

4.13.1 Bobina HADD ou H4

Os alvos de estímulo dessa forma particular de bobina são caminhos neuronais localizados no córtex pré-frontal e insular.

Esta bobina é composta de fios de cobre isolados, enrolados em dez anéis e conectados em série, com comprimento total de 600 cm. A parte efetiva da bobina, em contato com a cabeça do paciente tem o formato de semilua. A moldura da parte interna do arco é flexível no sentido de se adaptar às várias formas da cabeça humana. A bobina H está contida num capacete, que é conectado ao aparelho de estimulação (Figura 7).



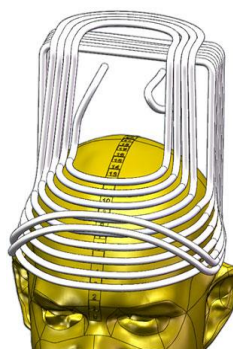
FONTE: imagem cedida pela empresa Brainsway

Figura 7 - Configuração interna das bobinas H dentro do capacete

4.13.2 Bobina *sham*

A bobina *sham* (placebo) imita o artefato real e as sensações provocadas pela bobina HADD, além de ativar músculos faciais similares ao efeito da bobina real sem, contudo, estimular o cérebro. Ela está contida no mesmo capacete que a bobina ativa. No tratamento inativo, alguns dos anéis da bobina HADD são desconectados, não havendo condução de corrente elétrica por eles, portanto, não gerando os pulsos magnéticos terapêuticos.

A Figura 8 ilustra a configuração interna de rolamentos que constituem a bobina HADD.



FONTE: imagem cedida pela empresa Brainsway

Figura 8 - Configuração de rolamentos que constituem a Bobina HADD

4.14 MONITORAMENTO DO CONSUMO DE CIGARROS

O controle do número de cigarros fumados foi feito de três formas:

- a) Diário: autorrelato de cada participante.
- b) Monoximetria: determinação do nível de CO no ar expirado realizada antes de cada sessão.
- c) Teste de cotinina: os níveis plasmáticos desse metabólito da nicotina eram avaliados em dois momentos: no início e no final do tratamento, para corroborar o autorrelato do participante e os resultados da monoximetria. Trata-se de um exame de “ponta de dedo” com coleta de sangue (aproximadamente uma gota) que é aplicado ao *kit* específico para tal leitura. A graduação do resultado se correlaciona ao consumo de tabaco. O resultado indica < 25 ng/mL para não fumantes, maior que 200 ng/mL significa fumante pesado e ativo, e entre essas medidas, o teste é graduado numericamente.

4.15 AVALIAÇÕES DE SEGURANÇA

Todos os participantes foram submetidos a exame físico e avaliação clínica pormenorizada na visita 1, antes do início do tratamento.

Além do controle de sinais vitais (PA, FC e T) em todas as sessões, antes e depois da aplicação, todos os participantes respondiam ao Questionário de Efeitos Colaterais de EMT, ao final, sendo, também, instruídos a relatar eventos adversos que ocorressem entre elas.

4.16 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Uma bateria de testes neuropsicológicos foi aplicada em três momentos: na visita de base (T0), sessão intermediária (sessão 15 ou 18) e ao final do tratamento.

Os testes aplicados estão dispostos a seguir:

- Miniexame do estado mental (MEEM) ⁷⁹
- Dígitos (Wechsler,1997) ⁸⁶: Na ordem direta, avalia atenção, memória imediata e memória verbal. Na ordem inversa, avalia memória operacional, concentração e vigilância. Teste aplicado em todas as avaliações T0, sessão intermediária (15 ou 18 - segundo os protocolos de 6 semanas e 12 semanas respectivamente) e T21.
- RAVLT :Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey ⁸⁷.

O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey avalia aprendizagem, memória auditiva verbal, memória imediata, memória de longo prazo, perseveração, intrusão, susceptibilidade à interferência, retenção após outra atividade, memória de reconhecimento, primazia e recência.

No teste, uma lista de palavras contendo 15 palavras é repetida cinco vezes. Em seguida é lida uma lista de interferência contendo 15 palavras e então pede-se para o avaliado contar quais eram as palavras da lista repetida cinco vezes; depois de 30 minutos repete-se esta etapa. Por último, é lida uma lista de palavras em que o avaliado deve reconhecer as palavras da primeira lista que foi lida e repetida cinco vezes.

A pontuação máxima na fase de repetição (cinco vezes) e rememoração das palavras é de 75 pontos; na etapa de evocação tardia é, no máximo, 15 pontos (15 palavras) e, na etapa de reconhecimento, mais 15 pontos.

Teste aplicado em T0 (antes do início do tratamento) e em T21.

- Teste das trilhas⁸⁸ (*Trail making*) Forma A e B.

Avalia a capacidade de alternar continuamente conceitos distintos, flexibilidade cognitiva, resistência a interferência, rapidez na tomada de decisão, função executiva.

Teste aplicado em todas as avaliações T0, sessão intermediária (15 ou 18) e T21.

4.17 ESTATÍSTICA

4.17.1 Hipóteses

Neste estudo foram testadas as seguintes hipóteses :

$$H_0: TC = TC_{sham}$$

$$H_1: TC \neq TC_{sham}$$

Em que: TC é a taxa de cessação no braço ativo do estudo e TC_{sham} é a taxa de cessação no grupo *sham*.

4.17.2 Tamanho da amostra

Utilizou-se como base de cálculo de tamanho da amostra o estudo piloto de Dinur-Klein et al.⁷², em que a taxa de sucesso foi de 44% no grupo ativo e 13% no grupo *sham*.

Desta forma consideramos para cálculo do tamanho da amostra:

- Poder de 80%
- Erro alpha 5%
- Taxa de sucesso esperada no grupo ativo 40%
- Taxa de sucesso esperada no grupo placebo (*Sham*) 10%

O *n* calculado foi de 80 pacientes totais, sendo 40 em cada braço. Consideramos perda de 20%, portanto o *n* da amostra será de cem pacientes, com 50 em cada braço.

4.17.3 Conjuntos de análise de dados

Dois conjuntos de dados foram usados para comparação na análise estatística. O conjunto de análise intenção de tratamento (*Intention to treat – ITT*) é composto de todos os pacientes randomizados que receberam, pelo menos, um tratamento (EMTp ou *sham*). O conjunto de análise, *Per treatment* (PT), é composto de todos os indivíduos do conjunto que tenham completado o mínimo de 75% das sessões.

4.17.4 Análise estatística

Inicialmente, os dados foram analisados descritivamente. Para as variáveis categóricas foram apresentadas frequências absolutas e relativas e, para as variáveis numéricas, medidas-resumo (média e desvio padrão).

A existência de associação entre duas variáveis categóricas foi verificada utilizando-se o teste de Qui-Quadrado, ou alternativamente, em casos de amostras pequenas (mais de 20% das caselas de uma tabela de

contingência com valores esperados inferiores a cinco casos), o teste exato de Fisher.

As comparações de médias entre dois grupos foram realizadas utilizando-se o teste t de Student. O teste t de Student tem como um dos pressupostos, a normalidade na distribuição dos dados, o qual foi verificado utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. Em caso de violação desse pressuposto, empregou-se alternativamente o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

A comparação da distribuição de amostras pareadas foi realizada por meio do teste de McNemar.

Foram empregados os modelos de regressão linear, logística e *tobit* com efeitos aleatórios ⁸⁹, para avaliar os efeitos de tempo e intervenção sobre cada uma das variáveis dependentes, respectivamente, de natureza numérica, categórica (dicotômica) e numérica com cesuras (caso da cotinina).

Foram empregados modelos de regressão logística univariada e multivariada para analisar os efeitos do tratamento, número de sessões e transtorno mental sobre a cessação do tabagismo (sucesso). A adequacidade de ajuste do modelo multivariado foi observada via teste de Hosmer e Lemeshow.

Para estimar a probabilidade de cessação durante as semanas de intervenção foi utilizado o modelo de Kaplan-Meier, associado ao teste de log-rank.

Na análise das EVN, foram empregados modelos de regressão linear com efeitos aleatórios (modelos lineares mistos) para avaliar os efeitos de tempo e intervenção sobre a variação da EVN ajustada por número de sessões e EVN inicial nas 18 sessões, seguidas por comparações múltiplas com correção de Bonferroni. Foram empregados modelos de regressão logística para calcular a influência de variações da EVN da primeira sessão sobre a cessação do tabagismo (sucesso).

Na análise dos testes cognitivos foi empregado modelo de variações relativas. As significâncias das variações relativas das variáveis foram verificadas empregando-se o teste t de Student para uma amostra ou, alternativamente, em caso de violação do pressuposto de normalidade, o teste não paramétrico de Wilcoxon para uma amostra.

Para todos os testes estatísticos foi utilizado um nível de significância de 5%.

As análises foram realizadas pelo pacote estatístico SPSS 20.0 e STATA 17.

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA

O estudo recebeu 915 candidatos, no período de setembro de 2017 até outubro de 2021. Não responderam aos novos contatos da equipe ou alegaram indisponibilidade para o esquema de visitas do estudo 242 pessoas (26,4%). Foram excluídos por critérios do protocolo 419 (45,8%) candidatos a partir de informações do formulário inicial. A Tabela 2 ilustra as causas da exclusão e suas respectivas frequências dentro deste contingente de 419 excluídos.

Tabela 2 - Candidatos eliminados por critério de exclusão (formulário inicial)

Motivo de Exclusão	Nº Absoluto	Percentual
Zumbido/perda auditiva	84	20%
Cefaleia frequente	70	16,7%
Histórico pessoal ou familiar de convulsão	63	15%
Comorbidade do Eixo 1 referida pelo candidato	47	11,2%
Uso de medicação não permitida pelos critérios do estudo	12	2,9%
Em curso de tratamento para tabagismo	10	2,4%
Fumantes com uso regular de menos de 10 cigarros/dia	9	2,1%
Quadro neurológico	7	1,7%
Haviam cessado tabagismo no momento do contato	7	1,7%
Contraindicação ao procedimento (marca-passo cardíaco)	4	0,9%
Idade	3	0,7%
Participação em outro estudo	2	0,4%
Múltiplas causas	101	24,1%
TOTAL	419	

Uma paciente foi excluída durante a visita final de triagem por apresentar teste de gravidez positivo (urina).

A Figura 9 representa o fluxograma do estudo desde a triagem, formação do grupo elegível e evolução dos participantes no seguimento.

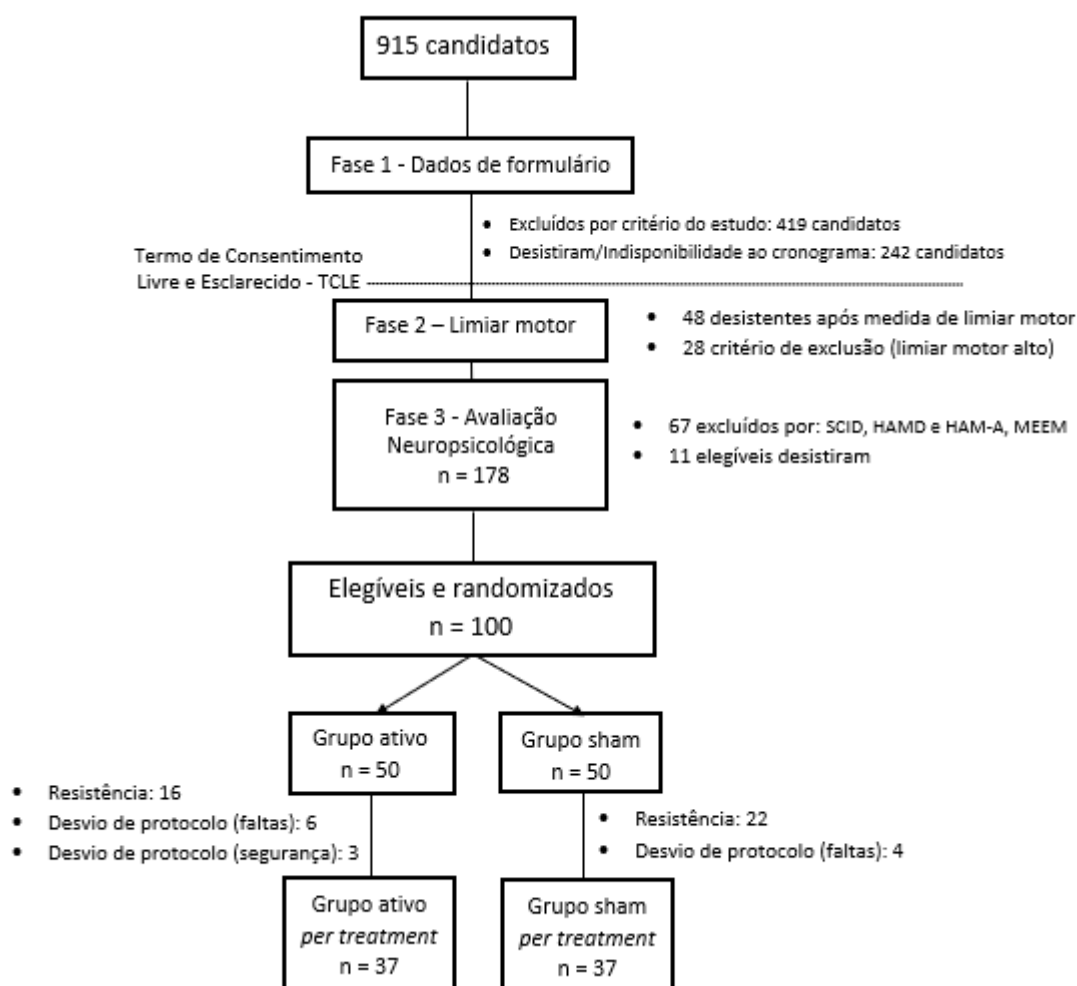


Figura 9 - Fluxograma do estudo

Na fase de triagem em que se analisou o LM dos candidatos, dentre os 254 avaliados, 48 desistiram e 28 foram excluídos por apresentarem intensidade acima de LM 83%, conforme critério do estudo.

Dentre os 178 candidatos que passaram para a terceira fase de triagem, avaliação neuropsicológica, foram excluídos 67 candidatos. Destes, 36 apresentaram outros diagnósticos pelo SCID I, diferentes de transtornos depressivos ou ansiosos; portanto, não aceitos nos critérios de inclusão.

Trinta e um foram excluídos por apresentarem pontuação alta nos testes de humor e ansiedade (as escalas HAMD e HAM-A, respectivamente); o que demonstra sintomatologia depressiva ou ansiosa ativa nas últimas duas semanas, superior ao patamar de moderado; portanto, não aceito nos critérios do estudo por representar TM em atividade.

O número de candidatos considerados *Screening Failure* foi de 154 (16,8% do total de candidatos).

O grupo de cem pacientes elegíveis para a intervenção foi devidamente randomizado e iniciou os procedimentos de EMTp/sham padronizados.

5.2 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

5.2.1 Caracterização sociodemográfica

Os dois grupos analisados demonstraram homogeneidade para as variáveis gênero, idade, estado civil, etnia, escolaridade e vida profissional (Tabela 3).

Tabela 3 - Características sociodemográficas dos grupos (EMTp/sham)

	Tratamento		Total	p
	Sham (n=50)	EMTp (n=50)		
Gênero, n (%)				0,205 ^a
Masculino	14 (28,0)	20 (40,0)	34 (34,0)	
Feminino	36 (72,0)	30 (60,0)	66 (66,0)	
Idade (anos)				0,535 ^c
Média ± DP	47,6 ± 11,5	49,1 ± 12,0	48,4 ± 11,7	
Estado Civil, n (%)				0,777 ^b
Solteiro	23 (46,0)	18 (36,0)	41 (41,0)	
Casado	20 (40,0)	22 (44,0)	42 (42,0)	
Divorciado	6 (12,0)	9 (18,0)	15 (15,0)	
Viúvo	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (2,0)	
Etnia, n (%)				0,825 ^b
Branco	33 (66,0)	37 (74,0)	70 (70,0)	
Pardo/Mestiço	9 (18,0)	7 (14,0)	16 (16,0)	
Afrodescendente	6 (12,0)	5 (10,0)	11 (11,0)	
Oriental	2 (4,0)	1 (2,0)	3 (3,0)	
Escolaridade, n (%)				0,380 ^b
Básico	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	
Médio	7 (14,0)	12 (24,0)	19 (19,0)	
Técnico	1 (2,0)	0 (0,0)	12 (12,0)	
Superior incompleto	6 (12,0)	6 (12,0)	60 (60,0)	
Superior completo	33 (66,0)	27 (54,0)	7 (7,0)	
Pós-Graduação	2 (4,0)	5 (10,0)	1 (1,0)	
Vida profissional, n (%)				0,372 ^b
Desempregado	7 (14,0)	3 (6,0)	10 (10,0)	
Ativo	38 (76,0)	43 (86,0)	81 (81,0)	
Aposentado	5 (10,0)	4 (8,0)	9 (9,0)	

p - nível descritivo do teste de Qui-Quadrado (^a), teste exato de Fisher (^b), teste t de Student (^c).

Nota: EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda, DP – desvio padrão

A média de idade não variou entre os grupos de forma estatisticamente significativa; a média total foi 48,4 anos ($\pm 11,7$). Entre gêneros, houve predominância de mulheres na amostra (66%).

5.2.2 Perfil tabágico

Houve homogeneidade entre grupos ativo e *sham* para todas as variáveis do perfil tabágico. Na amostra, a idade de início do tabagismo foi em média de 16,8 anos, com média de 31,1 anos de dependência. O consumo médio diário foi de 19,4 cigarros no início do estudo. A descrição completa do perfil tabágico dos participantes na linha da base está ilustrada na Tabela 4.

Tabela 4 – Perfil tabágico dos participantes

	Tratamento		Total	P
	Sham (n=50)	EMTp (n=50)		
Idade de Início do Tabagismo (anos)				0,709 ^c
Média ± DP	17,1 ± 4,6	16,6 ± 4,5	16,8 ± 4,5	
Total de anos fumando				0,491 ^b
Média ± DP	30,3 ± 10,7	31,9 ± 12,3	31,1 ± 11,5	
Cônjuge fumante, n (%)				0,585 ^a
Sim	7 (14,0)	9 (18,0)	16 (16,0)	
Pai fumante, n (%)				0,362 ^a
Sim	35 (70,0)	39 (78,0)	74 (74,0)	
Mãe fumante, n (%)				0,548 ^a
Sim	25 (50,0)	22 (44,0)	47 (47,0)	
Pessoas próximas fumantes n (%)				0,260 ^a
Sim	34 (68,0)	39 (78,0)	73 (73,0)	
Número de cigarros inicialmente				0,548 ^c
Média ± DP	18,8 ± 7,2	20,0 ± 8,6	19,4 ± 7,9	
Escore de Fagerström				0,605 ^b
Média ± DP	5,1 ± 2,1	5,4 ± 2,1	5,3 ± 2,1	
Fagerström - classificação, n (%)				0,422 ^a
0 a 5 pontos	25 (50,0)	29 (58,0)	54 (54,0)	
6 a 10 pontos	25 (50,0)	21 (42,0)	46 (46,0)	
Escore de Issa				0,089 ^c
Média ± DP	2,7 ± 0,9	3,1 ± 0,9	2,9 ± 0,9	
Issa - classificação, n (%)				0,829 ^a
1 a 2 pontos	16 (32,0)	15 (30,0)	31 (31,0)	
3 ou 4 pontos	34 (68,0)	35 (70,0)	69 (69,0)	
Cotina inicial - n (%)				0,672 ^a
Entre 25 e 200	13 (28,9)	12 (25,0)	25 (26,9)	
Maior que 200	32 (71,1)	36 (75,0)	68 (73,1)	
CO inicial				0,402 ^b
Média ± DP	10,2 ± 4,9	11,1 ± 5,8	10,6 ± 5,3	

p – nível descritivo do teste de Qui-Quadrado (^a), teste t de Student (^b) ou de Mann-Whitney (^c).

Nota: EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda, DP – desvio padrão, CO – monóxido de carbono.

5.2.3 Comorbidades clínicas e psiquiátricas

A presença de TM atual foi a única das variáveis que apresentou diferença entre os grupos com significância estatística, utilizando-se análises univariadas, com valor $p=0,046$, considerado limítrofe; contudo, não houve associação estaticamente significativa quando esta variável foi comparada com sucesso na análise uni e multivariada (regressão logística).

A Tabela 5 ilustra as comorbidades clínicas e psiquiátricas, além da média de IMC dos grupos.

Tabela 5- Comorbidades clínicas, transtornos mentais e IMC

	Tratamento		Total	p
	Sham	EMTp		
Comorbidade clínica, n (%)				0,509 ^a
Sim	13 (26,0)	16 (32,0)	29 (29,0)	
IMC (kg/m²)				0,820 ^b
Média ± DP	26,3 ± 4,4	26,5 ± 4,4	26,4 ± 4,4	
TM progresso, n (%)				0,790 ^a
Sim	8 (16,0)	9 (18,0)	17 (17,0)	
TM atual, n (%)				0,046 ^a
Sim	2 (4,0)	8 (16,0)	10 (10,0)	

p – nível descritivo do teste de Qui-Quadrado (^a), teste t de Student (^b).

Nota: EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda, IMC – Índice de Massa Corpórea, DP – desvio padrão, TM – Transtorno Mental.

Apresentavam comorbidades clínicas 32% dos fumantes no grupo ativo e no grupo *sham* foram 26%, não havendo diferença estatisticamente significativa entre grupos.

As doenças comórbidas mais referidas no grupo ativo foram: HAS 50%, DLP 62,5%, DMII 37,5%, hipotireoidismo 31,2%, DPOC 18,7%. No grupo *sham*: HAS 92,3%, DLP 38,5%, DMII 23%, hipotireoidismo 15,3%, DPOC 15,3%.

5.3 ANÁLISE *INTENTION TO TREAT* (ITT) - AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA DA INTERVENÇÃO

A porcentagem de sucesso foi a mesma no grupo ativo e *sham*, correspondendo a 14,0% (IC95%: 5,8% a 26,7%), portanto, sete participantes cessaram tabagismo em cada braço. Também não se verificou distribuição distinta do *status* de tabagismo segundo a presença de TM atual, bem como por protocolo (6 ou 12 semanas) (Tabela 6).

Tabela 6 - Relação de desfecho (sucesso/ insucesso) para variáveis grupo de tratamento, TM atual, número de sessões realizadas

	Status final do Tabagismo		p
	Insucesso	Sucesso	
Tratamentos			1,000 ^a
<i>Sham</i>	43/50 (86,0)	7/50 (14,0)	
EMTp	43/50 (86,0)	7/50 (14,0)	
TM atual, n (%)			0,628 ^b
Sim	8/10 (80,0)	2/10 (20,0)	
Protocolo			1,000 ^a
6 semanas	24/28 (85,7)	4/28 (14,3)	
12 semanas	62/72 (86,1)	10/72 (13,9)	

p - nível descritivo do teste de Qui-Quadrado (^a) e teste exato de Fisher (^b)

Nota: EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda, TM – Transtorno Mental.

Após ajustes por regressão logística, tendo como variável dependente a cessação do tabagismo e, como variáveis preditoras grupo de tratamento, *status* do transtorno mental atual e número de sessões realizadas (Tabela 7), nenhuma se mostrou estatisticamente significativa para o desfecho primário. Adicionalmente, o teste de Hosmer e Lemeshow apontou boa adequacidade do modelo multivariado ($p=0,850$).

Tabela 7 - Resultados de regressão logística para grupo de tratamento, TM atual e número de sessões realizadas

	Modelo Univariado		Modelo Multivariado	
	RC bruto (IC95%)	p	RC ajustado (IC95%)	p
Tratamento EMTp (ref.=SHAM)	1,00 (0,32 - 3,09)	1,000	0,84 (0,25 - 2,85)	0,785
Transtorno mental atual (ref.= Não)	1,62 (0,31 - 8,58)	0,568	1,50 (0,24 - 9,30)	0,662
21 sessões (ref.= 18 sessões)	1,03 (0,30 - 3,61)	0,959	2,86 (0,45 - 18,32)	0,267

N=100. Nota: RC- Razão de chances, IC95%: Intervalo de Confiança de 95%, EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda.

5.4 PERDA DE SEGUIMENTO (*DROP OUT*)

Na análise *ITT*, o grupo ativo apresentou 25 perdas, sendo: 16 por desistência, 3 exclusões por critérios de segurança e 6 exclusões por critério de faltas. Taxa de *drop out*: 50% no grupo *sham* foram 26 perdas, sendo: 22 por desistência e 4 exclusões por faltas. Taxa de *drop out*: 52% (Figura 9).

5.5 ANÁLISE *PER TREATMENT* – ADEÇÃO À INTERVENÇÃO

Consideraram-se aderentes ao tratamento os participantes que completaram, pelo menos, 75% das sessões planejadas (14 e 16, respectivamente, para 18 e 21 sessões planejadas). Conforme a Tabela 8, não se verificaram diferenças de adesão entre grupos de tratamento.

Em média, foram realizadas 16 sessões (DP=5,9) por paciente, sendo que 74% realizaram um número mínimo de sessões. Dos 28 pacientes submetidos ao esquema de 18 sessões, 85,7% realizaram pelo menos 14. Já no grupo de participantes submetidos a 21 sessões, 69,4% cumpriram pelo menos 16.

Considerando que 37 participantes realizaram o número mínimo de sessões em cada braço do estudo, a taxa de sucesso se manteve igual entre grupos na análise *per treatment*, correspondendo a 18,9% (p=1,000, IC95% é 7,96% a 35,16%).

Tabela 8 - Adesão, número de sessões realizadas por protocolo (6 ou 12 semanas)

	Tratamento		Total	p
	Sham	EMTp		
No. de sessões realizadas				0,681 ^a
Média ± DP	16,0 ± 5,8	15,9 ± 6,1	16,0 ± 5,9	
N	50	50	100	
No. de sessões realizadas (limitada a 18)				0,241 ^a
Média ± DP	16,8 ± 4,3	14,9 ± 5,4	15,7 ± 5,0	
N	12	16	28	
No. de sessões realizadas (limitada a 21)				0,338 ^a
Média ± DP	15,7 ± 6,3	16,4 ± 6,4	16,0 ± 6,3	
N	38	34	72	
Realizou número mínimo de sessões				1,000 ^a
Sim	37 (74,0)	37 (74,0)	74 (74,0)	
Realizou número mínimo de sessões (protocolo 6 semanas)				0,613 ^b
Sim	11 (91,7)	13 (81,3)	24 (85,7)	
Realizou número mínimo de sessões (protocolo 12 semanas)				0,842 ^a
Sim	26 (68,4)	24 (70,6)	50 (69,4)	

p - nível descritivo do teste de Qui-Quadrado (^a), Teste exato de Fisher (^b).

Nota: EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda, DP – desvio padrão.

Dentre as variáveis estudadas observaram-se porcentagens distintas de adesão somente quanto ao gênero ($p=0,045$). Desta forma, verificou-se uma porcentagem maior de adesão dos homens do que das mulheres (80,3% *versus* 61,8% - Tabela 9), apesar de a predominância da amostra ser de mulheres (66%).

Tabela 9 - Taxa de adesão ao protocolo por grupo de intervenção, gênero e idade

	Completo o número mínimo de sessões		p
	Não	Sim	
Grupo, n (%)			1,000 ^a
Sham	13 (26,0)	37 (74,0)	
EMTp	13 (26,0)	37 (74,0)	
Gênero, n (%)			0,045 ^a
Feminino	13 (38,2)	21 (61,8)	
Masculino	13 (19,7)	53 (80,3)	
Idade (anos)			0,571 ^b
Média $\pm$ DP	47,2 $\pm$ 11,3	48,8 $\pm$ 11,9	
N	26	74	

p - nível descritivo do teste de Qui-Quadrado (^a), teste t de Student (^b).

Nota: EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda, IMC – Índice de Massa Corpórea, DP – desvio padrão, TM – Transtorno Mental.

Vinte e cinco participantes completaram 100% das sessões no grupo ativo e 24, no grupo *sham*.

5.6 AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO PROTOCOLO ESTENDIDO DE 12 SEMANAS

Não se verificaram mudanças na distribuição de sucesso quando comparados os grupos que foram tratados por 6 *versus* 12 semanas (protocolo estendido, n=72). Na sexta semana, a porcentagem de sucesso no grupo *sham* foi de 5,3%, não se mostrando distinta do grupo ativo, cuja porcentagem de sucesso foi de 17,6%. De forma similar, na décima segunda semana, a porcentagem de sucesso no grupo *sham* foi de 10,5% não se mostrando distinta do grupo EMTp, cuja porcentagem de sucesso se manteve (17,6%). Esses dados podem ser vistos na Tabela 10.

Tabela 10 - Distribuição do status de tabagismo por momento de avaliação, segundo tratamento ativo ou *sham*, no grupo que realizou protocolo de 12 semanas (n=72)

	Sucesso - 6 semanas		Sucesso - 12 semanas		p
	N	%	N	%	
Sham	38	100,0%	38	100,0%	0,500
Insucesso	36	94,7%	34	89,5%	
Sucesso	2	5,3%	4	10,5%	
EMTp	34	100,0%	34	100,0%	1,000
Insucesso	28	82,4%	28	82,4%	
Sucesso	6	17,6%	6	17,6%	
Total	72	100,0%	72	100,0%	0,500
Insucesso	64	88,9%	62	86,1%	
Sucesso	8	11,1%	10	13,9%	

p - nível descritivo do teste de McNemar

Nota: EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda, IMC – Índice de Massa Corpórea, DP – desvio padrão, TM – Transtorno Mental.

Quando consideramos a análise por ITT (n=100), até seis semanas, a porcentagem de sucesso no grupo ativo foi de 14% (7/50), enquanto no grupo *sham* foi de 10% (5/50). Entre a 6ª e a 12ª semana a porcentagem de sucesso no grupo ativo se manteve em 14%, não houve cessações adicionais neste período estendido; no grupo *sham* houve dois casos de sucesso (4%), contudo, sem significância estatística quando comparado à primeira metade da intervenção (seis semanas). Dados ilustrados na Tabela 11.

Tabela 11 - Status de tabagismo após 6 e 12 semanas, segundo análise ITT, por grupos

	<i>Sham</i>		EMTp		Total
	N	%	N	%	N
	50	100,0%	50	100,0%	100
Sucesso - 6 semanas	5	10%	7	14%	12
Sucesso -12 semanas	2	4%	0	-----	2
TOTAL	7	14%	7	14%	14

Nota: EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda, ITT – *Intention to treat*.

Para estimar a probabilidade de cessação durante as semanas de intervenção foi utilizado o modelo de Kaplan-Meier, associado ao teste de *log-rank* (figura 10). Pode-se observar que a probabilidade máxima de cessação ocorre na sexta semana. Todos os participantes que cessaram tabagismo no grupo ativo o fizeram até esta marca (sexta semana); no grupo *sham*, dois participantes cessaram tabagismo na oitava e décima semana.

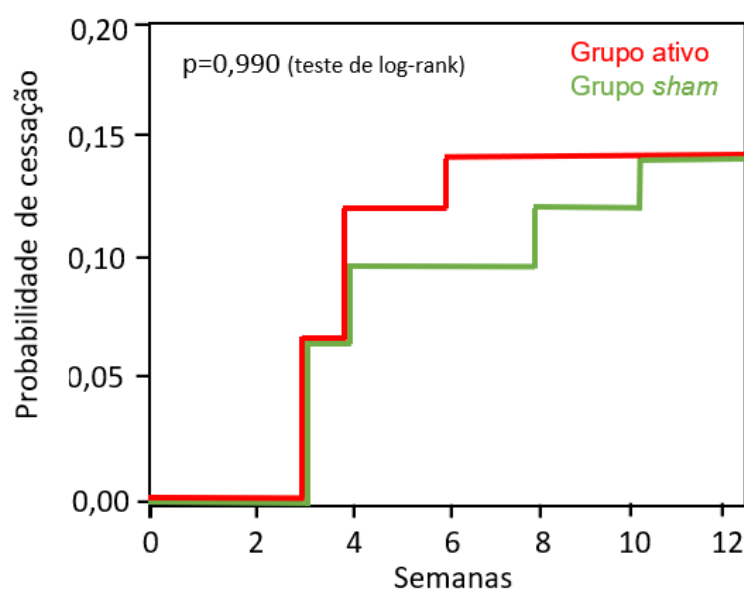


Figura 10 - Curva de Kaplan-Meier, probabilidade de cessação durante o período de intervenção

5.7 MARCADORES DE CONSUMO DE TABACO

Foram usados, neste estudo, como marcadores do consumo de tabaco o autorrelato do número de cigarros, o CO (monoximetria do ar expirado) e a concentração plasmática de cotinina. A tabela 12 apresenta a média de CO, de número de cigarros e de cotinina, segundo grupos de tratamento (análise a partir dos 74 pacientes que participaram do número mínimo de sessões exigidas). A comparação das médias entre grupos de tratamento e momento de avaliação foi verificada por meio de modelo longitudinal. Houve redução dos três marcadores ao longo do tempo, ocorrendo de forma similar nos grupos ativo e *sham*.

Tabela 12 - Média e desvio padrão de número de cigarros, CO e cotinina, no início e no final do tratamento, por grupos

	Sessão 1		Sessão final	
	N	Média ± DP	N	Média ± DP
Número de cigarros				
<i>Sham</i>	37	18,0 ± 7,6	37	8,9 ± 6,8
EMTp	37	20,6 ± 9,4	37	11,0 ± 8,7
CO				
<i>Sham</i>	37	9,5 ± 4,3	37	6,4 ± 4,2
EMTp	37	11,6 ± 6,4	37	8,5 ± 6,0
Cotinina				
<i>Sham</i>	33	175,8 ± 47,1	22	135,5 ± 73,8
EMTp	35	184,8 ± 39,8	26	146,5 ± 76,2

Nota: EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda, DP – desvio padrão, CO – Monóxido de Carbono.

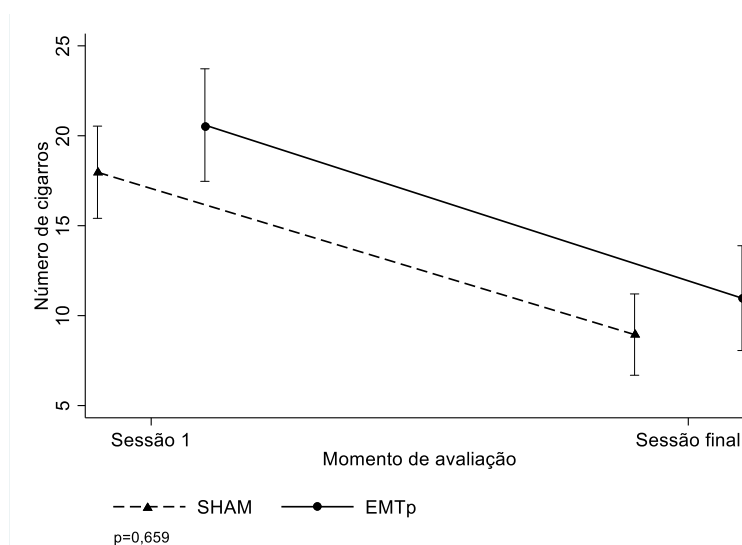
Tabela 13 - Estimativa das médias de número de cigarros, CO e cotinina, segundo grupo, tempo e interação entre eles

	Sessão 1	Sessão final	p		
	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Tratamento	Tempo	Interação entre Tratamento e Tempo
Número de cigarros			0,129	<0,001	0,659
Sham	17,8 (15,2 a 20,4)	8,9 (6,3 a 11,5)			
EMTp	20,6 (18,0 a 23,2)	11,0 (8,4 a 13,6)			
CO			0,086	<0,001	0,937
Sham	9,5 (7,8 a 11,2)	6,4 (4,8 a 8,1)			
EMTp	11,6 (9,9 a 13,3)	8,4 (6,8 a 10,1)			
Cotinina			0,511	0,001	0,828
Sham	229,5 (186,4 a 272,6)	142,2 (97,0 a 187,5)			
EMTp	248,9 (204,5 a 293,4)	169,8 (125,2 a 214,4)			

p - nível descritivo dos efeitos de tratamento, tempo e interação entre tratamento e tempo no modelo linear com efeitos aleatórios ajustado pelo número de sessões, exceto para cotinina. Para variável contínua, empregou-se o modelo tobit com efeitos aleatórios.

Nota: IC – Intervalo de Confiança, EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda, CO – Monóxido de Carbono.

As Figuras 11 a 13 demonstram a redução dos marcadores de tabagismo nos dois grupos, ao longo do tempo.

**Figura 11** – Médias de consumo de cigarros por momento de avaliação, por grupos

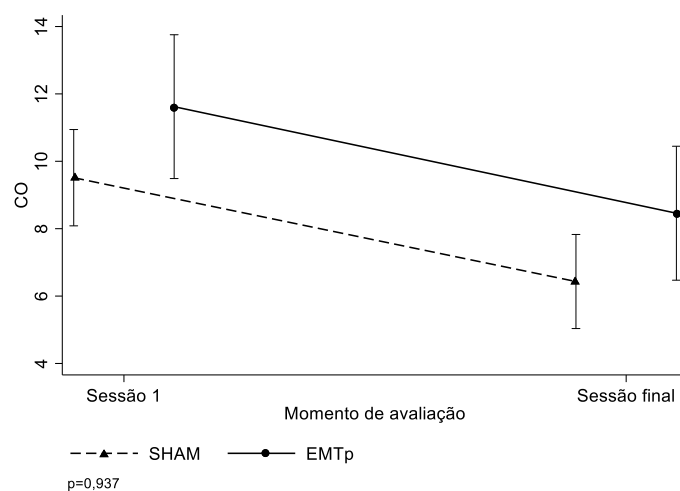


Figura 12 - Médias de CO por momento de avaliação, por grupos

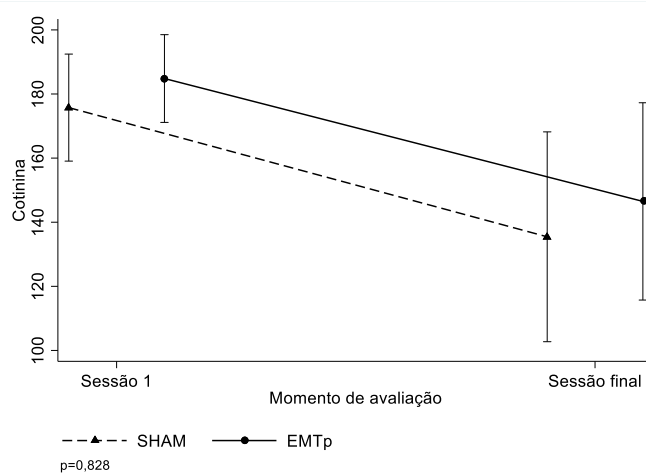


Figura 13 – Médias de Cotinina por momento de avaliação, por grupos

5.8 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DE ABSTINÊNCIA

Para monitoramento dos sintomas de abstinência foram usados os instrumentos MNWS e TCQ. Houve redução na média de pontuação do TCQ no início e no final das sessões, com significância estatística no tempo; contudo, ocorrendo nos dois grupos de forma semelhante. A escala de MNWS não apresentou variações estatisticamente relevantes, seja na etapa de preenchimento pelo participante, seja na etapa de avaliação do aplicador da sessão. As Tabelas 14 e 15 demonstram estes resultados.

Tabela 14 - Média e DP dos escores de MNWS, MNWS avaliador e TCQ por momento de avaliação segundo grupo

	Sessão 1		Sessão final	
	N	Média ± DP	N	Média ± DP
Minnesota				
<i>Sham</i>	37	6,0 ± 5,5	37	6,5 ± 7,3
EMTp	37	7,4 ± 7,8	37	6,7 ± 8,2
MNWS - avaliador				
<i>Sham</i>	37	1,6 ± 2,5	37	1,6 ± 1,9
EMTp	37	2,2 ± 3,3	37	1,1 ± 1,5
TCQ				
<i>Sham</i>	37	29,4 ± 18,8	37	13,8 ± 14,7
EMTp	37	34,2 ± 14,0	37	15,4 ± 16,0

Nota: DP – desvio padrão, EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda, MNWS – escala de Minnesota, TCQ – Questionário de fissura por tabaco.

Tabela 15 - Estimativa das médias para instrumentos de avaliação de abstinência, análise dos efeitos grupo, tempo e interação entre eles

	Sessão 1	Sessão final	p		
	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Tratamento	Tempo	Interação entre Tratamento e Tempo
Minnesota			0,326	0,591	0,319
Sham	5,9 (3,7 a 8,2)	6,4 (4,1 a 8,6)			
EMTp	7,5 (5,3 a 9,7)	6,8 (4,6 a 9,0)			
MNWS - avaliador			0,314	0,956	0,104
Sham	1,6 (0,9 a 2,4)	1,6 (0,9 a 2,4)			
EMTp	2,2 (1,4 a 2,9)	1,1 (0,3 a 1,8)			
TCQ			0,165	<0,001	0,385
Sham	29,2 (24,2 a 34,3)	13,7 (8,7 a 18,7)			
EMTp	34,3 (29,3 a 39,3)	15,5 (10,5 a 20,6)			

p - nível descritivo dos efeitos de tratamento, tempo e interação entre tratamento e tempo no modelo linear com efeitos aleatórios ajustada pelo número de sessões.

Nota: IC – Intervalo de confiança, EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda, MNWS – escala de Minnesota, TCQ – Questionário de fissura por tabaco.

As Figuras de 14 a 16 representam a evolução das escalas de abstinência ao longo do tempo.

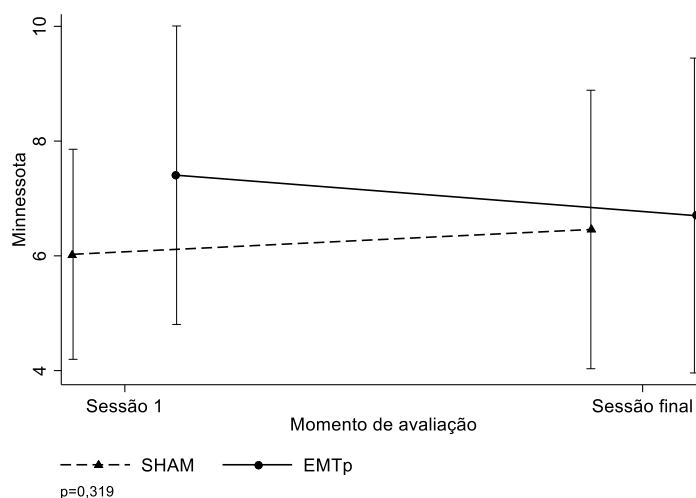


Figura 14 - Médias de escore de MNWS por momento de avaliação, por grupos

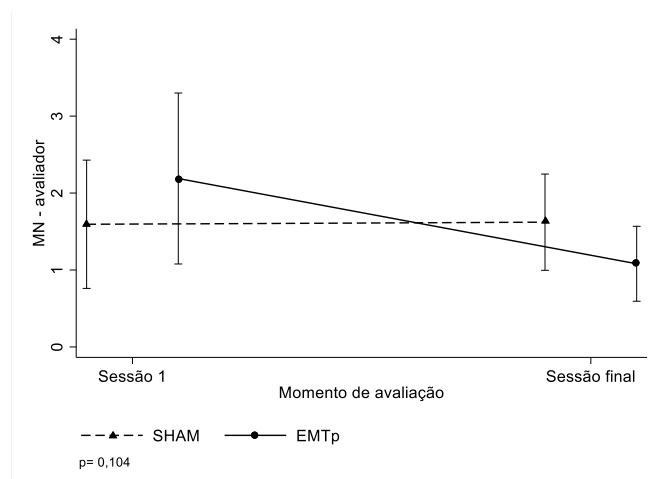


Figura 15 - Médias de escore MNWS-avaliador por momento de avaliação, por grupos

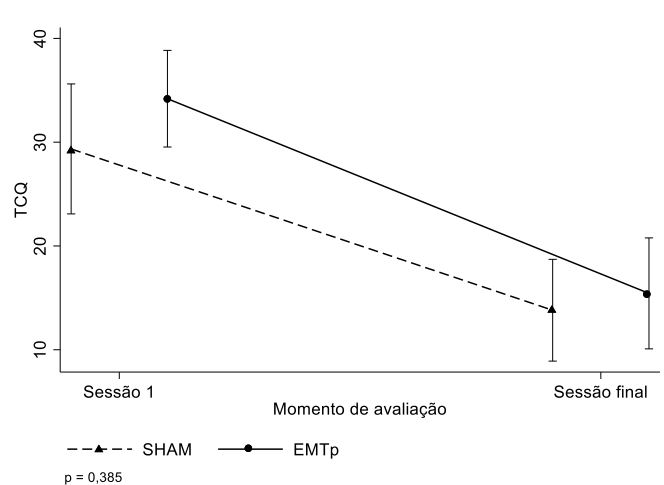


Figura 16 – Médias de escore TCQ por momento de avaliação, por grupos

5.9 ESCALAS DE HUMOR E ANSIEDADE

Para as escalas referentes a sintomas depressivos e de ansiedade foram feitas comparações de escores em três momentos: primeira sessão, sessão intermediária e ao final da intervenção. Não houve variação expressiva dos valores durante o seguimento para nenhuma das duas escalas, HAM-D e HAM-A. Os grupos evoluíram de forma semelhante, sem diferença estatística entre eles, apresentando valores médios considerados normais para ambas as escalas. A Tabela 16 mostra as médias de escores dos grupos ativo e *sham*, nos três momentos de avaliação. A comparação das médias ajustada pelo número de sessões está apresentada na Tabela 17.

Tabela 16 - Medidas-resumo de escore de HAM-D e HAM-A, por grupos, por momento de avaliação

	Sessão 1		Sessão Intermediária (T15/18)		Sessão final	
	N	Média ± DP	N	Média ± DP	N	Média ± DP
HAM-D						
<i>Sham</i>	37	4,9 ± 3,2	28	5,4 ± 5,1	13	4,8 ± 4,0
EMTp	36	3,9 ± 3,5	30	4,1 ± 3,6	14	4,1 ± 3,5
HAM-A						
<i>Sham</i>	37	5,8 ± 3,5	29	5,3 ± 6,2	13	5,1 ± 4,6
EMTp	36	4,6 ± 3,9	29	5,0 ± 4,6	14	4,9 ± 4,4

Nota: T15/18 - respectivamente sessões 15 e 18, HAM-D - Escala de depressão de Hamilton, HAM-A - Escala de Ansiedade de Hamilton, DP - desvio padrão, EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda.

Tabela 17 - Estimativa das médias dos escores de Hamilton por momento de avaliação e por grupo

	Sessão 1	Sessão Intermediária (T15/18)	Sessão final	p		
	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Tratamento	Tempo	Interação entre Tratamento e Tempo
HAM-D				0,232	0,733	0,926
Sham	4,7 (3,5 a 6,0)	5,4 (4,0 a 6,8)	5,4 (3,3 a 7,5)			
EMTp	3,7 (2,5 a 4,9)	4,1 (2,7 a 5,4)	4,7 (2,7 a 6,7)			
HAM-A				0,255	0,942	0,777
Sham	5,6 (4,2 a 7,1)	5,3 (3,7 a 6,9)	5,6 (3,1 a 8,0)			
EMTp	4,4 (3,0 a 5,9)	4,9 (3,3 a 6,5)	5,5 (3,1 a 7,9)			

p - nível descritivo dos efeitos de tratamento, tempo e interação entre tratamento e tempo no modelo linear com efeitos aleatórios ajustada pelo número de sessões.

Nota: T15/18 – respectivamente sessões 15 e 18, IC – Intervalo de confiança, HAM-D – Escala de depressão de Hamilton, HAM-A Escala de Ansiedade de Hamilton, EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda.

As Figuras 17 e 18 ilustram a evolução das escalas de humor (HAM-D e HAM-A) nos três momentos de avaliação.

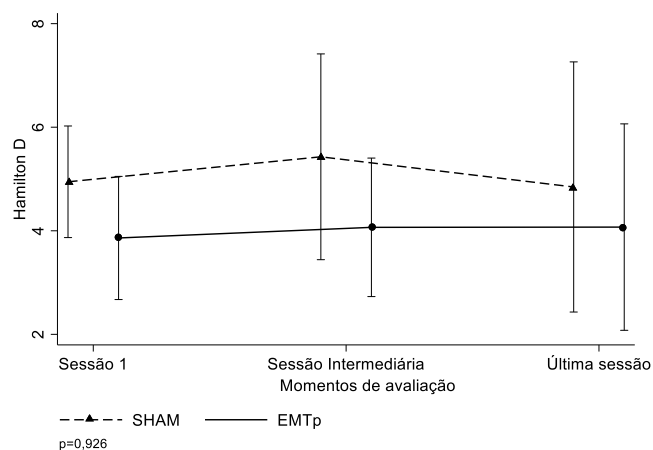


Figura 17 – Médias de escore de HAM-D por momento de avaliação, por grupos

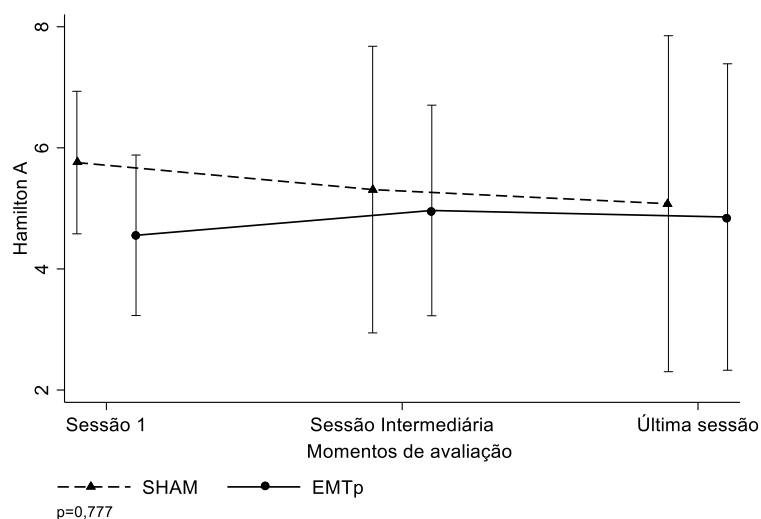


Figura 18 - Médias de escore de HAM - A por momento de avaliação, por grupos

5.10 Escala Visual Numérica (EVN)

Avaliações das médias de EVN no início da sessão (EVN1), após a provocação (EVN2) e após a aplicação de EMTp/*sham* (EVN3), foram comparadas em três momentos do tratamento: sessão inicial, intermediária e final (Tabela 18). A comparação das médias ajustada pelo número de sessões está apresentada na Tabela 19. Para todas as variáveis não houve efeitos de interação, bem como de tempo e tratamento.

Tabela 18 - Médias de escore EVN por momento de avaliação, por grupos

	Sessão 1		Sessão Intermediária (T15/18)		Sessão final	
	N	Média ± DP	N	Média ± DP	N	Média ± DP
EVN 1						
<i>Sham</i>	37	3,0 ± 3,2	36	2,9 ± 2,7	24	2,4 ± 2,3
EMTp	37	4,1 ± 3,1	36	3,2 ± 3,0	25	2,1 ± 2,4
EVN 2						
<i>Sham</i>	37	3,8 ± 3,4	36	3,4 ± 2,8	24	3,0 ± 2,8
EMTp	37	4,9 ± 3,5	36	3,6 ± 3,1	25	2,8 ± 2,6
EVN 3						
<i>Sham</i>	37	3,0 ± 2,8	36	2,3 ± 2,5	24	2,0 ± 2,1
EMTp	37	3,5 ± 2,7	36	2,0 ± 2,4	25	1,7 ± 2,3

Nota: T15/18 – respectivamente sessões 15 e 18, DP – desvio padrão, EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda, EVN – escala visual numérica.

Tabela 19 - Estimativa das médias de EVN1, EVN2 e EVN3, segundo modelos com efeitos aleatórios, nos 3 momentos de avaliação comparadas por grupos

	Sessão 1	Sessão Intermediária (T15/18)	Sessão final	p		
	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Média (IC95%)	Tratamento	Tempo	Interação entre Tratamento e Tempo
EVN 1				0,090	0,875	0,168
Sham	3,0 (2,1 a 3,9)	2,9 (1,9 a 3,8)	2,7 (1,6 a 3,8)			
EMTp	4,1 (3,2 a 5,0)	3,2 (2,2 a 4,1)	2,4 (1,3 a 3,4)			
EVN 2				0,102	0,530	0,300
Sham	3,8 (2,8 a 4,7)	3,3 (2,3 a 4,3)	3,1 (1,9 a 4,3)			
EMTp	4,9 (3,9 a 5,9)	3,6 (2,6 a 4,6)	3,0 (1,8 a 4,1)			
EVN 3				0,336	0,181	0,400
Sham	3,0 (2,1 a 3,8)	2,2 (1,4 a 3,0)	2,2 (1,2 a 3,1)			
EMTp	3,5 (2,7 a 4,3)	2,0 (1,2 a 2,8)	1,8 (0,9 a 2,8)			

p - nível descritivo dos efeitos de tratamento, tempo e interação entre tratamento e tempo no modelo linear com efeitos aleatórios ajustada pelo número de sessões.

Nota: T15/18 – respectivamente sessões 15 e 18, IC – Intervalo de Confiança, EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda, EVN – escala visual numérica.

As Figuras de 19 a 21 ilustram a evolução das médias de EVN1, EVN2 e EVN3 ao longo do tempo, respectivamente.

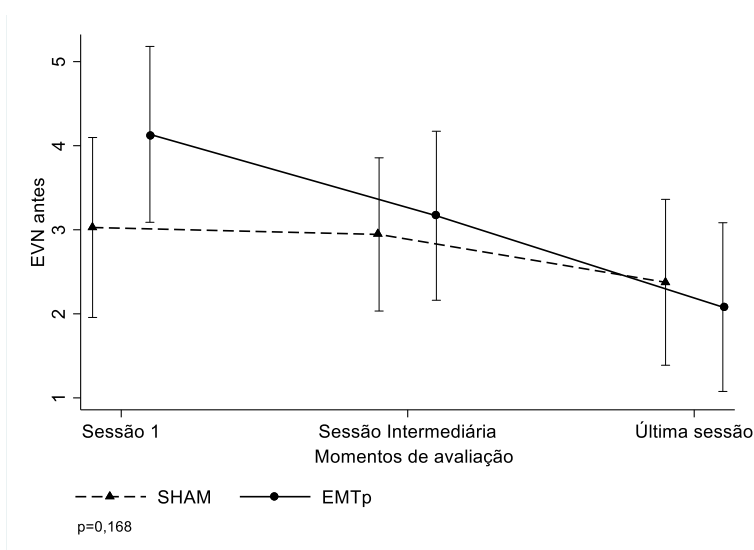


Figura 19 - Médias de EVN1 – início da sessão, por momento de avaliação, por grupos

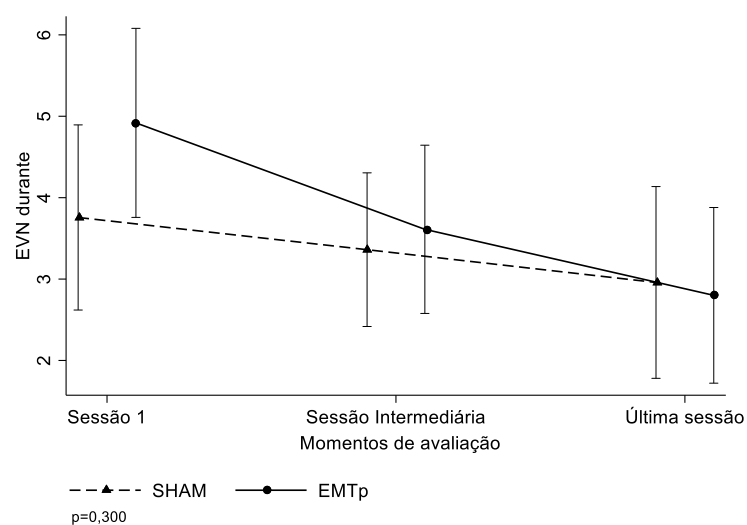


Figura 20 - Médias de EVN2 (pós provocação), por momento de avaliação, por grupos

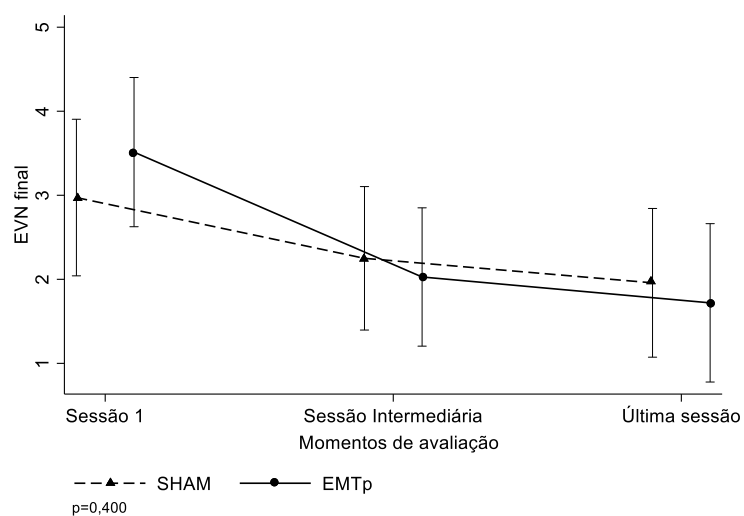


Figura 21 - Médias de EVN3 (final da sessão), por momento de avaliação, por grupos

Avaliada isoladamente a primeira sessão de intervenção, para esclarecer a existência de delta entre EVN2 e EVN3, ou seja, variação pós-intervenção que pudesse ser expressivo ou estatisticamente significativo como um fator preditor de sucesso. Não foram encontradas porcentagens distintas de redução superior a 50%, entre grupos ($p=0,431$). Conforme Tabela 20.

Tabela 20 - Redução no delta entre as Escalas Visuais Numéricas 2 e 3 (EVN2 - EVN3), por grupo, na primeira sessão

Variação relativa EVN2 em relação à EVN3, na sessão 1	Grupo				Total		p
	Sham		Tratamento				
	N	%	N	%	N	%	
Total	37	100,0%	41	100,0%	78	100,0%	0,431
Redução < 50%	25	67,6%	31	75,6%	56	71,8%	
Redução ≥ 50%	12	32,4%	10	24,4%	22	28,2%	

p - nível descritivo do teste de Qui-Quadrado.

5.11 AVALIAÇÃO COGNITIVA

Os testes cognitivos aplicados: RAVLT, dígitos e *Trail making* foram analisados por variações relativas (Medida final – Medida inicial) / Medida inicial x 100%); conforme Tabela 21, verificaram-se no grupo EMTp aumentos médios de evocação tardia, um dos itens de RAVLT, ($p=0,025$) e medianos de reconhecimento ($p=0,034$) e dígitos - ordem inversa ($p=0,001$). RAVLT total apresentou aumento similar ($p=0,002$) em ambos os grupos. Para as demais variáveis, não se observaram diferenças de médias entre tempos.

Tabela 21 - Variações relativas (%) das variáveis cognitivas por grupo

Variação relativa (%)	Sham	EMTp	p ^s
RAVLT total			0,545
Média ± DP	10,88 ± 15,26	13,98 ± 20,52	
p [†]	0,002	0,002	
Evocação Tardia (30')			0,098
Média ± DP	4,45 ± 16,27	19,36 ± 41,25	
p [†]	0,184	0,025	
Reconhecimento			0,510 ^a
Média ± DP	2,78 ± 12,41	4,90 ± 12,44	
p [†]	0,194 ^b	0,034 ^b	
Trail Making - A Tempo			0,929
Média ± DP	-7,50 ± 21,57	-8,23 ± 35,30	
p [†]	0,088	0,255	
Trail Making - B Tempo			0,210
Média ± DP	6,50 ± 39,00	-6,76 ± 35,38	
p [†]	0,403	0,349	
Dígitos - Ordem Direta			0,247
Média ± DP	7,86 ± 25,66	-0,23 ± 23,51	
p [†]	0,131	0,961	
Dígitos - Ordem Inversa			0,073 ^a
Média ± DP	15,05 ± 42,78	28,97 ± 44,67	
p [†]	0,150 ^b	0,001 ^b	
Score Total			0,912
Média ± DP	8,03 ± 25,61	8,80 ± 23,60	
p [†]	0,122	0,075	

p^s - nível descritivo do teste t de Student para amostras pareadas e de Mann-Whitney (^a).

p[†] - nível descritivo do teste t de Student para uma amostra (Ho: média = 0) e de Wilcoxon) (^b) para uma amostra (Ho: Mediana = 0).

sham: N=26, exceto para RAVLT total, Evocação Tardia e Reconhecimento (N=25).

EMTp: N=25, exceto para RAVLT total, Evocação Tardia e Reconhecimento (N=26).

Nota: EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda, RAVLT - Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, DP - desvio padrão.

5.12 SEGUIMENTO TARDIO PARA OS QUE CESSARAM O TABAGISMO

No grupo ativo, dos sete participantes que pararam de fumar, cinco completaram o seguimento tardio, recebendo três sessões mensais durante o período e mantendo a abstinência, confirmada pela monoximetria em cada atendimento presencial. Dois participantes que cessaram o tabagismo perderam o acompanhamento.

No grupo *sham*, seis participantes (dos sete sucessos) realizaram o acompanhamento tardio. Todos mantiveram a abstinência, à semelhança do grupo ativo.

5.13 SEGURANÇA E EVENTOS ADVERSOS

Nenhum evento adverso grave ocorreu no decorrer do estudo.

Um total de três participantes do grupo ativo apresentou movimentos dos antebraços durante a aplicação das séries de pulso e foram excluídos por critérios de segurança, de acordo com a recomendação dada pelo fabricante do equipamento (Brainsway®), para evitar a ocorrência de crises convulsivas.

Uma paciente do grupo placebo descontinuou voluntariamente o seguimento e, algumas semanas depois, comunicou à equipe que tinha tido recaída depressiva. Ela tinha diagnóstico de depressão recorrente, estava estável em uso regular de psicotrópicos durante o estudo (sem alterações nos três meses precedentes, conforme orientação dos critérios). Foi acompanhada pelo psiquiatra assistente.

A Tabela 22 resume outros eventos adversos descritos.

Tabela 22 - Eventos adversos por grupo (ativo/*sham*)

Eventos adversos	Grupo ativo (n=50)		Grupo <i>sham</i> (n=50)	
	Número de ocorrências	Percentual	Número de ocorrências	Percentual
* Cefaleia	5	10%	4	8%
* Dor ou queimação no couro cabeludo	5	10%	3	6%
* Mudança do Humor (leve irritabilidade)	3	6%	-----	-----
* Dor no pescoço	1	2%	3	6%
Sonolência	1	2%	3	6%
Relaxamento	1	2%	1	1%
**Sensação de pressão no olho	-----	-----	2	4%
**Turvação visual	-----	-----	1	2%
**Salivação	-----	-----	1	2%
**Tontura	-----	-----	2	4%

* Efeitos colaterais listados no questionário para avaliação de efeitos colaterais de EMT. ** Referidas apenas no grupo *sham*

Os efeitos colaterais durante a sessão, ou logo após, foram relatados por 38% no grupo ativo contra 30% no grupo *sham*. Foi referido efeito colateral exclusivamente na primeira sessão em 86,7% e nas duas primeiras sessões em apenas 79%.

Os dois casos de mudança de humor foram descritos como leves e breves (logo após a sessão, com cessação até o final da visita), ocorreram apenas no grupo ativo.

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

Este ensaio clínico teve por objetivo central avaliar a eficácia do método de EMTp no tratamento do tabagismo. A análise estatística descritiva da amostra inicial (n=100) indicou homogeneidade entre os grupos para variáveis demográficas, de perfil tabágico, bem como de comorbidades clínicas ou psiquiátricas, portanto, nenhuma variável se mostrou estatisticamente significativa para influenciar o desfecho final. Os resultados apresentaram taxa de cessação de tabagismo de 14% tanto no grupo ativo como *sham*.

Desta forma EMTp não se revelou superior ao placebo para cessação do tabagismo.

Na literatura, dois estudos utilizaram a EMTp para tratamento de tabagismo: um piloto ⁷² de 2014, utilizado como base de cálculo para tamanho da amostra deste protocolo, e um estudo multicêntrico ⁷³, publicado em 2021, ambos coordenados pelo mesmo grupo de trabalho. Vale destacar que a equipe deste protocolo recebeu treinamento e orientações dos coordenadores do estudo multicêntrico, do qual também faríamos parte. No entanto, por questões de atrasos no processo regulatório, tivemos que executar o protocolo de forma autônoma, como centro distinto.

Cabe ressaltar que o estudo piloto ⁷² apresentou taxas de cessação competitivas comparáveis à vareniclina, medicamento com melhor taxa de resposta em comparação com outros fármacos ³⁰. A taxa de cessação no estudo piloto foi de 44% ao final de cinco semanas; no seguimento de 24 semanas, por meio de contato telefônico, foi de 33%. No entanto, esses resultados não foram reproduzidos pelo estudo multicêntrico nem em nosso ensaio clínico.

O estudo multicêntrico ⁷³ recrutou 262 participantes, sendo randomizados 234 em dois grupos: 126 no grupo *sham* x 108 no grupo ativo. Até a sexta semana, as taxas de cessação contínua (quatro semanas) foram

17,6% (n=19/108) no grupo ativo e 4,8% (n=06/126) no grupo *sham*, obtendo diferença estaticamente significativa (valor de p 0,0015). No entanto, apesar de existir diferença estatística significativa com o grupo placebo, fato não observado em nosso trabalho; a taxa de sucesso no grupo ativo do estudo multicêntrico também ficou abaixo de 20% de sucesso (17,6%), da mesma forma que em nossos resultados (14%).

Com relação aos biomarcadores para confirmação da cessação do tabagismo, o estudo piloto usou relação cotinina/creatinina (teste laboratorial). No multicêntrico ⁷³, indicou-se cotinina urinária com realização de testes semanais nas seis primeiras semanas. Vale ressaltar que eles utilizaram como indicativo de cessação valores até 200 ng/ml, porém este parâmetro é superior aos valores habitualmente considerados na literatura para cessação de tabagismo ⁹¹.

Nosso protocolo foi semelhante ao esquema de intervenção do estudo multicêntrico nas seis primeiras semanas. No entanto, os resultados obtidos entre os primeiros 28 participantes do estudo apontavam baixa taxa de cessação. Somente quatro participantes tiveram êxito em cessar o tabagismo, correspondendo a 14,28% do total avaliado. Este resultado parcial estava muito abaixo do esperado; portanto, propusemos uma emenda ao protocolo inicial, com extensão de mais 6 semanas, totalizando 12 semanas de seguimento, com inclusão de 3 sessões com intervalos quinzenais, aumentando de 18 sessões em 6 semanas para 21 sessões em 12 semanas. Esta extensão estaria em sintonia com protocolos de estudos farmacológicos de tratamento de tabagismo ³⁰ que habitualmente usam intervenção ativa por 12 semanas.

Entretanto, apesar da extensão do estudo, bem como do aumento do número de sessões, isto não influenciou na taxa de cessação do protocolo, que permaneceu baixa.

Nosso protocolo utilizou duas ferramentas para confirmar a cessação ou redução no consumo de cigarros, uma foi a monoximetria do ar expirado, realizada em todas as visitas (CO), e o teste de cotinina no sangue,

realizado antes do início da intervenção e após sua conclusão. Um total de 74 participantes realizou o mínimo de 75% das sessões, os quais obtiveram redução no consumo de tabaco ao longo do estudo; captado pelo autorrelato e confirmado pela monoximetria e cotinina no sangue. Os padrões de redução foram similares entre os grupos ativo/ *sham*, sem diferença estatística significativa entre eles.

Com a finalidade de entender melhor as diferenças entre o estudo multicêntrico e o nosso, comparamos as variáveis demográficas e de perfil tabágico e observamos similaridades nas amostras dos dois estudos, apresentadas no Anexo 9.

Além destas similaridades, o esquema de intervenção nas primeiras seis semanas seguiu exatamente o mesmo padrão de sessões e de parâmetros de EMTp em relação ao estudo multicêntrico, inclusive com o mesmo formato da ferramenta de provocação.

As taxas de *drop out* do nosso estudo e do multicêntrico também foram muito próximas. Até seis semanas, o multicêntrico ⁷³ apresentou perda de 39% e 32%, respectivamente, nos grupos ativo e *sham*. Na nossa casuística, a taxa foi de 36% em ambos os grupos até a sexta semana de acompanhamento.

As escalas utilizadas para sintomas de abstinência neste ensaio clínico, TCQ e MNWS, também foram utilizadas no protocolo do estudo multicêntrico ⁷³. Encontramos comportamento similar na TCQ no grupo ativo e *sham*, que mudou significativamente ao longo do tempo. Os escores foram elevados nas primeiras sessões e depois começaram a decair em ambos os grupos, possivelmente pela adaptação dos participantes à redução do consumo com uso da técnica comportamental aplicada no protocolo, “fumar de castigo”, publicada com o nome “*cue restricted smoking*” ³³. A TCQ é um questionário cujas perguntas, em sua maioria, são voltadas para o desejo de fumar e, desde a primeira sessão, o participante era solicitado a estar sem fumar por duas horas antes do horário da visita; isto, somado a ansiedade pelo início do tratamento, pode ter resultado nesse escore mais elevado, o

qual se reduziu à medida que o participante foi diminuindo o consumo e se adaptando ao procedimento.

A escala de MNWS não mostrou diferenças significativas entre os grupos nem em relação ao início e término do protocolo, talvez porque não tivesse havido cessação do tabagismo, somente redução, e esta escala avalia principalmente sintomas de abstinência.

Para análise de sintomas depressivos e ansiosos foram usadas as escalas HAM-D e HAM-A, respectivamente. As comparações de escores entre as sessões de base, intermediária e ao final da intervenção não denotaram flutuação significativa dos valores, com um padrão de manutenção longitudinal. As pesquisas prévias prévios com dTMS não realizaram este tipo de observação focada nas alterações de humor e ansiedade ^{72, 73}. Em nossos resultados, os pacientes admitidos tinham pontuação nas escalas HAM-D e HAM-A, consideradas leve ou moderada, e estavam estáveis clinicamente; nas médias inicial e final, durante o estudo, a pontuação foi inferior a 7, considerada dentro da normalidade, em ambos os grupos.

Zangen et al. ⁷³, no estudo multicêntrico, usaram a Escala Visual Analógica (EVA) para avaliar o desejo de fumar em três momentos: início da visita (EVA1), após a provocação (EVA2) e após a sessão de EMTp (EVA3) para estimar flutuações no desejo de fumar após a provocação e após a sessão (ativa/ *sham*). Eles observaram que, na primeira visita de intervenção, os escores iniciais aumentaram em ambos os grupos após a provocação e antes da sessão (EVA2 menos EVA1). Identificaram, ainda, que a redução do desejo após a sessão de EMTp (EVA3 menos EVA2) era significativamente maior no grupo ativo do que no grupo *sham* ($p=0,028$). Os autores afirmam que essa redução aguda no desejo (EVA3 menos EVA2) na primeira visita de tratamento seria variável preditora de cessação no grupo ativo, mas não no grupo *sham* (razão de chances e p , respectivamente: ativo $RC = 1,57$; $p = 0,004$; *sham* $RC = 0,85$; $p = 0,46$).

Em função dessa hipótese, analisamos em nossos dados especificamente na sessão 1, nos mesmos moldes da avaliação realizada no estudo multicêntrico, como foi a variação da diferença de valor, o delta entre EVA3 e EVA2. Nossos resultados, entretanto, diferiram dos apresentados pelos autores ⁷³. Em nossa análise da Escala Visual Numérica (EVN), o delta entre EVN3 e EVN2 maior que 50% foi encontrado em 24,4% grupo ativo *versus* 32,4% no *sham*. Não houve significância estatística entre os grupos. Nossos dados não dão suporte ao suposto fator preditivo de sucesso, sugerindo que este dado deva ser melhor investigado futuramente.

A análise dos testes cognitivos usando valores relativos mostrou resultados no grupo ativo em algumas etapas dos testes, apoiando uma tendência de efeito. Houve provavelmente uma limitação destes resultados em função da redução no tamanho da amostra final pelas perdas de seguimento, sendo assim, se o n final fosse maior, os dados poderiam apontar diferença estatística mais proeminente, até mesmo na avaliação das variáveis absolutas.

Este efeito cognitivo é um desfecho secundário, que não demonstrou relação com a cessação do tabagismo. A EMTp pode apresentar, de fato, efeitos positivos sobre a cognição, já descritos para outros transtornos mentais ⁹². O estudo piloto ⁷² não realizou avaliação cognitiva. O estudo multicêntrico utilizou avaliação cognitiva com o teste Buschke (também para memória) e não foi detectada diferença entre grupos.

Em termos de segurança, não houve evento adverso grave e os efeitos colaterais reportados pelo grupo ativo são típicos de tratamento com EMTp ^{73, 74}.

Limitações

Este estudo foi realizado em centro único.

A perda de seguimento ocorreu de forma semelhante nos dois grupos; possivelmente, porque os participantes deixavam o estudo à medida que

não sentiam efeito desejado em relação a cessação completa ao tabaco. A taxa de perdas prejudicou as análises comparativas dos testes realizados no início e no final das sessões, especialmente impactou na interpretação mais conclusiva em relação ao possível efeito positivo da EMTp na *performance* dos testes cognitivos.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

Neste ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado com *sham* (placebo), o uso da EMTp não foi eficaz na cessação do tabagismo. O uso deste método mostrou-se seguro. O possível impacto positivo no desempenho cognitivo deve ser mais bem avaliado em protocolos com esta finalidade específica.

8 Referências

8 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Tobacco. 2022. Acesso em 02.08.2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>.
2. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Tabaco. 2022. [Acesso em 02.08.2022]. Disponível em <http://www.paho.org/pt/node/4968>
3. World Health Organization (WHO). Economics of Tobacco Toolkit: Assessment of the Economic Costs of Smoking. 2011. [Acesso em 02.08.2022]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44596/1/9789241501576_eng.p
4. Pinto M, Bardach A, Palacios A, Biz AN, Alcaraz A, Rodríguez B, Augustovski F, Pichon-Riviere A. Carga de doença atribuível ao uso do tabaco no Brasil e potencial impacto do aumento de preços por meio de impostos. Documento técnico IECS N° 21. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina. 2017. [Acesso em 02.08.2022]. Disponível em: www.iecs.org.ar/tabaco.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Tabagismo. 2022. [Acesso em 02.08.2022]. Disponível em <https://www.inca.gov.br/tabagismo>
6. Tesouro Nacional Transparente. Monitoramento dos Gastos da União com Combate à COVID-19. [Acesso em 02.08.2022]. Disponível em: <https://www.tesourotransparente.gov.br/visualizacao/paineldemonitoramento>
7. World Health Organization (WHO). Report on global tobacco epidemic: Monitoring tobacco use and prevention policies. 2017. [Acesso em

02.08.2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255874/9789241512824eng.pdf;jsessionid=B1FF7AA363B89DFE981715FF3DEC0019?sequence=1> .

8. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Vigitel. Brasília, DF. 2021. [Acesso em 02.08.2022]. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svs/inqueritos-de-saude/vigitel>

9. World Health Organization (WHO). Report on the global tobacco epidemic 2019. [Acesso em 07.08.2022]. Disponível em <https://www.rets.epsjv.fiocruz.br/biblioteca/who-report-global-tobacco-epidemic-2019?>

10. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases 11th Revision. The global standard for diagnostic health information. [Acesso em 07.08.2022]. Disponível em: <https://icd.who.int/en>.

11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 2013. [Acesso em 07.08.2022]. Disponível em: <http://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.

12. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519.

13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Women and Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA), USA: CDC; 2002. [Acesso em 07.08.2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5112a4.htm>.

14. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, McAfee T, Peto R. 21st-century hazards of smoking and

benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368(4):341-50.

15. United States. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking – 50 years of progress. A report of the surgeon general. Atlanta, USA: Department of Health and Human Services; 2014.

16. Drope J, Schuler NW. The Tobacco Atlas. Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies, 2018. [Acesso em 07.08.2022]. Disponível em: <https://tobaccoatlas.org/topic/deaths>.

17. Posselt W, Reimann L. Chemische Untersuchungen des Tabaks und Darstellung des eigenhumlichen wirksamen Principes dieser Pflanze. *Geigers Magazin der Pharmazie*. 1828; 24:138-61.

18. Benowitz NL. Cigarette smoking and nicotine addiction. *Med Clin North Am*. 1992;76(2):415-37.

19. Planeta CS, Cruz FC. Bases neurofisiológicas da dependência do tabaco. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)*. 2005;32(5):251-8.

20. Wise RA, Bozarth MA.- A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev*. 1987;94(4):469-92.

21. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):217-38.

22. Martin-Soelch C. Neuroadaptive changes associated with smoking: structural and functional neural changes in nicotine dependence. *Brain Sci*. 2013;3(1):159-76.

23. Naqvi NH, Bechara A. The hidden island of addiction: the insula. *Trends Neurosci*. 2009;32(1):56-67.

-
24. Volkow ND. What do we know about drug addiction? *Am J Psychiatry*. 2005;162(8):1401-2.
 25. Abreu MNS, Caiaffa WT. Influência do entorno familiar e do grupo social no tabagismo entre jovens brasileiros de 15 a 24 anos. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;30(1):22-30.
 26. Besson M, Forget B. Cognitive dysfunction, affective states, and vulnerability to nicotine addiction: A multifactorial perspective. *Front Psychiatry*. 2016;7:160.
 27. Jain A. Treating nicotine addiction. *BMJ*. 2003;327(7428):1394-5.
 28. Peuker AC, Bizarro L. Características do processo de cessação do tabagismo na abstinência prolongada. *Contextos Clínicos*. 2015;8(1):87-98.
 29. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(5):CD009329.
 30. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016;387(10037):2507-20.
 31. Scholz J, Portela LD, Abe TMO, Gaya PV, Santos V, Ferreira C, Amorim C, Pereira AC, de Lima Santos Jr PC. Cost-effectiveness analysis of smoking-cessation treatment using electronic medical records in a cardiovascular hospital. *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology*. 2016;14:1-3.

-
32. García-Pazo P, Fornés-Vives J, Sesé A, Pérez-Pareja FJ. Apps for smoking cessation through cognitive behavioural therapy. A review. *Adicciones*. 2021;33(4):359-68.
33. Scholz JR, Abe TO, Gaya PV, Bellini B, de Moraes IRA, Santos JR, Tomaz PRX, de Lima Santos Jr PC, Tonstad S. Cue restricted smoking increases quit rates with varenicline. *Tob Prev Cessat*. 2021;7:33.
34. Underner M, Perriot J, Peiffer G, Meurice JC. [The efficacy of physical activity as an aid to smoking cessation]. *Rev Mal Respir*. 2015;32(10):1016-33.
35. Barr MS, Farzan F, Wing VC, George TP, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation and drug addiction. *Int Rev Psychiatry*. 2011;23(5):454-66.
36. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-7.
37. George MS. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(11):1761-72.
38. Cook I. International Neuromodulation Society (INS). Transcranial magnetic stimulation (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS). [Reviewed August 17, 2012]. [Acesso em 07.08.2022]. Disponível em: <https://www.neuromodulation.com/TMS>.
39. Brasil. Conselho Federal de Medicina (CFM). Resolução CFM 1.986/2012, de 22 de março de 2012. Reconhecer a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) superficial como ato médico privativo... Diário Oficial da União nº 84, de 2 de maio de 2012, Seção 1, pág. 88. [Acesso em 07.08.2022]. Disponível em: http://portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2012/1986_2012.pdf.

-
40. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society Consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder. *Brain Stimul.* 2016;9(3):336-46.
 41. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol.* 2005;116(4):775-9.
 42. Rapinesi C, Kotzalidis GD, Ferracuti S, Sani G, Girardi P, Del Casale A. Brain stimulation in obsessive-compulsive disorder (OCD): A systematic review. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(8):787-807.
 43. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, Cretin B, Leroi AM, Radtchenko A, Saba G, Thai-Van H, Litré CF, Vercueil L, Bouhassira D, Ayache SS, Farhat WH, Zouari HG, Mylius V, Nicolier M, Garcia-Larrea L. French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications. *Neurophysiol Clin.* 2011;41(5-6):221-95.
 44. Faraday M. Experimental researches in electricity. London, England: Royal Society of London; 1832. P.122:125-162.
 45. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature.* 2000;406(6792):147-50.
 46. Romero, JR, Anshel D, Sparing R, Gangitano M, Pascual-Leone A. Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(1):101-7.
 47. Dannon PN, Dolberg OT, Schreiber S, Grunhaus L. Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of

severely depressed individuals: preliminary report. *Biol Psychiatry*. 2002;51(8):687-90.

48. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*. 2001;21(15):RC157.

49. Baeken C, De Raedt R. Neurobiological mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on the underlying neurocircuitry in unipolar depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(1):139-45.

50. Huerta PT, Volpe BT. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. *J Neuroeng Rehabil*. 2009;6:7.

51. Feil J, Zangen A. Brain stimulation in the study and treatment of addiction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(4):559-74.

52. Di Chiara G. Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol*. 2000;393(1-3):295-314.

53. Epping-Jordan MP, Watkins SS, Koob GF, Markou A. Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature*. 1998;393(6680):76-9.

54. Amiaz R, Levy D, Vainiger D, Grunhaus L, Zangen A. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction*. 2009;104(4):653-60.

55. Keck ME, Welt T, Muller MB, Erhardt A, Ohl F, Toschi N, Holsboer F, Sillaber I. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology*. 2002;43(1):101-9.

-
56. Zangen A, Hyodo K. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport*. 2002;13(18):2401-5.
57. Rorie AE, Newsome WT. A general mechanism for decision-making in the human brain? *Trends Cogn Sci*. 2005;9(2):41-3.
58. Knoch D, Pascual-Leone A, Meyer K, Treyer V, Fehr E. Diminishing reciprocal fairness by disrupting the right prefrontal cortex. *Science* 2006;314(5800):829-32.
59. Johann M, Wiegand R, Kharraz A, Bobbe G, Sommer G, Hajak G, Wodarz N, Eichhammer P. Transcranial magnetic stimulation for nicotine dependence. *Psychiatr Prax*. 2003;30 Suppl 2: S129-31.
60. Hayashi T, Ko JH, Strafella AP, Dagher A. Dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex interactions during self-control of cigarette craving. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(11):4422-7.
61. Li X, Hartwell KJ, Owens M, Lematty T, Borckardt JJ, Hanlon CA, Brady KT, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex reduces nicotine cue craving. *Biol Psychiatry*. 2013;73(8):714-20.
62. Eichhammer P, Johann M, Kharraz A, Binder H, Pittrow D, Wodarz N, Hajak G. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry* 2003;64(8):951-3.
63. Gorelick DA, Zangen A, George MS. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of substance addiction. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1327(1):79-93.

-
64. Rachid F. Neurostimulation techniques in the treatment of nicotine dependence: A review. *Am J Addict.* 2016;25(6):436-51.
65. Hauer L, Scarano GI, Brigo F, Golaszewski S, Lochner P, Trinkka E, Sellner J, Nardone R. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on nicotine consumption and craving: A systematic review. *Psychiatry Res.* 2019; 281:112562.
66. Tseng PT, Jeng JS, Zeng BS, Stubbs B, Carvalho AF, Brunoni AR, Su KP, Tu YK, Wu YC, Chen TY, Lin PY, Liang CS, Hsu CW, Chen YW, Li CT. Efficacy of non-invasive brain stimulation interventions in reducing smoking frequency in patients with nicotine dependence: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Addiction.* 2022;117(7):1830-42.
67. Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science.* 2007;315(5811):531-4.
68. Bonson KR, Grant SJ, Contoreggi CS, Links JM, Metcalfe J, Weyl HL, Kurian V, Ernst M, London ED. Neural systems and cue-induced cocaine craving. *Neuropsychopharmacology.* 2002;26(3):376-86.
69. Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD. Images of desire: food-craving activation during fMRI. *Neuroimage.* 2004;23(4):1486-93.
70. Wang Z, Faith M, Patterson F, Tang K, Kerrin K, Wileyto EP, Detre JA, Lerman C. Neural substrates of abstinence-induced cigarette cravings in chronic smokers. *J Neurosci.* 2007;27(51):14035-40.
71. Naqvi NH, Bechara A. The insula and drug addiction: an interoceptive view of pleasure, urges, and decision-making. *Brain Struct Funct.* 2010;214(5-6):435-50.

-
72. Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A, Rosenberg O, Roth Y, Kotler M, Zangen A. Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2014;76(9):742-9.
73. Zangen A, Moshe H, Martinez D, Barnea-Ygael N, Vapnik T, Bystritsky A, Duffy W, Toder D, Casuto L, Grosz ML, Nunes EV, Ward H, Tendler A, Feifel D, Morales O, Roth Y, Iosifescu DV, Winston J, Wirecki T, Stein A, Deutsch F, Li X, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for smoking cessation: a pivotal multicenter double-blind randomized controlled trial. *World Psychiatry*. 2021;20(3):397-404.
74. Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(10):695-703.
75. Due DL, Huettel SA, Hall WG, Rubin DC. Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry*. 2002;159(6):954-60.
76. Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(4):720.
77. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62.
78. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5.
79. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psych Res*. 1975;12(3):189-98.

80. First MB, Williams JBW, Karg RS, Spitzer RL. User's guide for the SCID-5-CV Structured Clinical Interview for DSM-5® disorders: Clinical version. American Psychiatric Association Publishing; 2016.
81. Issa JS. A new nicotine dependence score and a new scale assessing patient comfort during smoking cessation treatment. *J Bras Pneumol.* 2012;38(6):761-5.
82. Fagerstrom KO, Heatherton TF, Kozlowski LT. Nicotine addiction and its assessment. *Ear Nose Throat J.* 1990;69(11):763-5.
83. Hughes JR, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatry.* 1986;43(3):289-94.
84. Heishman SJ, Singleton EG, Moolchan ET. Tobacco Craving Questionnaire: reliability and validity of a new multifactorial instrument. *Nicotine Tob Res.* 2003;5(5):645-54.
85. Issa JS, Abe TO, Moura S, Santos PC, Pereira AC. Effectiveness of coadministration of varenicline, bupropion, and serotonin reuptake inhibitors in a smoking cessation program in the real-life setting. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(6):1146-50.
86. Wechsler D. WAIS-III: administration and scoring manual. San Antonio: Psychological Corporation; 1997.
87. Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli Lde S, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test. *Braz J Psychiatry.* 2007;29(4):324-9.
88. Montiel JM, Seabra AG. Teste de atenção por cancelamento. *Avaliação neuropsicológica cognitiva: Atenção e funções executivas: São Paulo: Memnon; 2012. p. 57-66.*

89. Skrondal A, Rabe-Hesketh S. Generalized latent variable modeling: multilevel, longitudinal and structural equation models. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC. 2004.
90. Gelman A, Hill J. Data analysis using regression and multilevel/hierarchical models. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
91. Kim S. Overview of cotinine cutoff values for smoking status classification. Int J Environ Res Public Health. 2016;13(12):1236.
92. Kedzior KK, Gierke L, Gellersen HM, Berlim MT. Cognitive functioning and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in major psychiatric disorders: A systematic review. J Psychiatr Res. 2016;75:107-15.

Anexos



ANEXOS

Anexo 1 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP) - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 795.309



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: ESTUDO PROSPECTIVO, CONTROLADO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO PARA AVALIAR A SEGURANÇA E EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA PROFUNDA (EMTP) (COM A BOBINA H-ADD) COM A INTENÇÃO DE AJUDAR A INTERRUPÇÃO DO TABAGISMO.

Pesquisador Responsável: Dr Manoel Jacobesem Teixeira

Versão: 2

Pesquisador Executante: Dr Marco Antonio Marcolin

CAAE: 35068014.4.0000.0068

Co-autores: Drs Mark George, Kathleen Brady, Abrajam Zangen

Instituição: HCFMUSP

Departamento: NEUROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 12582

Número do Parecer: 795.309

Data da Relatoria: 17/09/2014

Apresentação do Projeto: Estudo bem apresentado e embasado que pretende verificar o comportamento de 2 grupos de tabagistas um deles submetido a EMTP (Estimulação Magnética Transcraniana Profunda) e outro não, na tentativa de auxílio à interrupção do tabagismo. O grupo controle será submetido a uma pseudo estimulação magnética com uma bobina falsa. A pesquisa está bem estruturada e buscou cercar-se de todos os cuidados visando o melhor controle possível sobre a mesma realizando estudo piloto.

Objetivo da Pesquisa: O projeto denominado "Estudo prospectivo, controlado, randomizado, duplo-cego para avaliar a segurança e eficácia da Estimulação Magnética Transcraniana Profunda (EMTP) (com a bobina H-ADD) com a intenção de ajudar a interrupção do tabagismo" vai comparar um tratamento ativo com um tratamento falso além de avaliar a eficácia e segurança da EMTP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Riscos baixos relacionados à EMTP como cefaléia podem surgir porém são facilmente controláveis. Possível perda auditiva, deverá ser contornada com tampões auditivos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O projeto que já havia sido examinado porém ficou suspenso por conter informação contraditória, sobre participação de centros internacionais no mesmo, agora está corrigido e fica claro tratar-se de Projeto monocêntrico exclusivamente nacional.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Adequado

Recomendações: Sem recomendações particulares

Condições ou Pendências e Lista de Inadequações: Sem pendências

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: : Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 17 de Setembro de 2014.

Prof. Dr. Alfredo José Mansur

Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo 2 - Formulário de Avaliação Preliminar**Estudo Estimulação Magnética Transcraniana**

Nome: _____ Idade: _____

Telefone: () _____ / () _____

E-mail: _____

1) Você fumou pelo menos 10 cigarros por dia durante o último ano? Sim () Não ()

2) Você está fazendo algum tratamento para parar de fumar? Sim () Não ()

Qual? _____

3) Está tomando alguma Medicação por problemas de saúde? Sim () Não () Se afirmativo descreva quais remédios toma e qual diagnóstico.

4) Você já teve convulsão (também conhecida como crise convulsiva ou crise epilética)? Sim () Não (). Alguém de sua família já teve? Sim () Não () Quem? _____

5) Você tem algum metal na cabeça (que não seja na boca), por acidente ou neurocirurgia (partículas de metal nos olhos, marcapasso ou qualquer tipo de fios intracardíacos, neuroestimuladores implantados, implantes intracraniais (p.ex. clips para aneurisma, shunts, estimuladores, implantes cocleares, ou eletrodos) bomba medica implantada? Sim () Não () Qual? _____

6) Você sofre de eventos de dor de cabeça frequentes? Sim () Não () Quantas vezes por semana? _____

7) Já se tratou por alguma razão com Neurologista/Psiquiatra? Descreva o motivo? _____

8) Fez uso abusivo de álcool no ultimo ano? Sim () Não ()

9) Fez uso de drogas ilícitas no ultimo ano? Sim () Não ()

10) Você tem zumbido ou perda auditiva? Sim () Não ()

11) Você já fez tratamento com Estimulação Magnética Transcraniana? Sim () Não ()

12) Você terá disponibilidade de vir ao hospital para realização de 21 sessões de tratamento; segundo o seguinte esquema: 1 sessão por dia (útil) nas 3 primeiras semanas, mais 3 sessões uma vez por semana totalizando 6 semanas de tratamento. A seguir será aplicada 1 sessão a cada 15 dias, em mais 3 ocasiões. Totalizando as 12 semanas do tratamento completo. Sim () Não ().

13) Só responder se for do sexo feminino: Você está grávida? Sim () Não (). Faz uso de algum método de prevenção: ACO, preservativo, DIU, etc. Sim () Não ()

Data: ____/____/____

Assinatura: _____

() Limiar _____

() Aceito para triagem Data: ____ / ____ / ____ .

() Excluído. Motivo _____

Anexo 3 - Escore Issa de Consumo Situacional

1- Necessita fumar para melhorar atenção, concentração e produção?	Sim 1pt	Não
2- Necessita fumar quando está ansioso(a), tenso(a), preocupado(a)?	Sim 1pt	Não
3 - Necessita fumar quando está triste, aborrecido(a)?	Sim 1pt	Não
4 - Necessita fumar quando está tomando bebida alcoólica, ou após refeição, e/ou quando está em ambientes festivos?	Sim 1pt	Não

Anexo 4 – Auto teste para graduação de dependência à nicotina

FAGERSTROM - TESTE AUTO ADMINISTRADO DE DEPENDÊNCIA DE NICOTINA (FTND)		
Marque (v) na caixa para a questão correta		
I Quanto tempo depois de acordar você fuma o primeiro cigarro?	Dentro de 5 min.	☐
	Dentro de 6-30 min.	☐
	Dentro de 31-60 min.	☐
	Depois de 60 min.	☐
Você acha que é difícil de se abster de fumar em locais onde é proibido, por exemplo, na igreja ou na escola, no cinema, na biblioteca, em um ônibus, em um fórum, ou em um hospital?	Sim	☐
	Não	☐
Qual o cigarro do dia que é mais difícil de deixar de fumar?	Primeiro, na manhã	☐
	Todos os outros	☐
Quantos cigarros por dia você fuma?	10 ou menos	☐
	11-20	☐
	21-30	☐
	31 ou mais	☐
Você fuma mais frequentemente durante as primeiras horas depois de acordar do que durante o resto do dia?	Sim	☐
	Não	☐
Você fuma mesmo se você está doente de cama a maior parte do dia?	Sim	☐
	Não	☐

Anexo 5 – Questionário para avaliação de feitos colaterais nas sessões de EMTp

QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE EFEITOS COLATERAIS EM APLICAÇÕES DE EMTp			
Visita 1 = 1ª sessão		PARÂMETROS: • Frequência: 10 Hz • Duração da série: 3 segundos • Intervalo entre as séries: 15 segundos • Número de séries por sessão: 60	
Intensidade de tratamento:			
QUEIXA	PRESENÇA DE SINTOMA 1-AUSENTE 2-LEVE 3-MODERADO 4-SEVERO	RELAÇÃO COM A APLICAÇÃO 1-NENHUMA 2-REMOTA 3-POSSÍVEL 4-PROVÁVEL 5-DEFINITIVA	OBSERVAÇÕES
DOR-DE-CABEÇA			
DOR NO PESCOÇO			
DOR NO COURO CABELUDO			
QUEIMAÇÃO NO COURO CABELUDO			
DIFICULDADE AUDITIVA			
DIFICULDADE DE CONCENTRAÇÃO			
COMPLICAÇÕES COGNITIVAS			
MUDANÇAS DE HUMOR (ASSINALAR ↑ ou ↓)			
CONVULSÃO			
OUTROS (ESPECIFICAR)			

Anexo 6 – Escala de abstinência de Minnesota

ESCALA AUTO-ADMINISTRADA DE ABSTINÊNCIA DE NICOTINA MINNESOTA (MNWS)

Por favor, classifique-se sobre como você se sentiu nas últimas 24 horas.						
Marque o número que se aplica a você.						
	Nenhum	Leve	Brando	Moderado	Severo	Escore
Irritado, Frustrado	0	1	2	3	4	
Ansioso, nervoso	0	1	2	3	4	
Humor deprimido, triste	0	1	2	3	4	
Desejo ou fissura por cigarro	0	1	2	3	4	
Dificuldade de concentração	0	1	2	3	4	
Aumento do apetite, ganho de peso, com fome	0	1	2	3	4	
Insônia, problemas de sono, acordar durante a noite	0	1	2	3	4	
Inquieto	0	1	2	3	4	
Impaciente	0	1	2	3	4	
TOTAL ESCORE (soma dos nove itens):						
Constipação	0	1	2	3	4	
Tontura	0	1	2	3	4	
Tosse	0	1	2	3	4	
Pesadelos ou sonhos	0	1	2	3	4	
Náusea	0	1	2	3	4	
Dor de garganta	0	1	2	3	4	

MINNESOTA (MNWS) CLASSIFICAÇÃO DO AVALIADOR

Por favor, classifique de acordo com o que você observou do sintoma quando o paciente falou do assunto nas últimas 24 horas. Não importa se o sujeito reclamou do sintoma. É importante saber se você notou o sintoma.						
	Nenhum	Leve	Brando	Moderado	Severo	Escore
Irritado / irritável / frustrado	0	1	2	3	4	
Ansioso/tenso	0	1	2	3	4	
Deprimido	0	1	2	3	4	
Inquieto/impaciente	0	1	2	3	4	
Outros	0	1	2	3	4	
TOTAL SCORE:						

Anexo 7 – Questionário de fissura por tabaco (parte 1)

QUESTIONÁRIO AUTO ADMINISTRADO DE FISSURA POR TABACO (TCQ-SF) (1)

Circule o número que melhor representa a sua resposta.

1.	Eu gostaria de fumar um cigarro agora. (discordo plenamente) (concordo plenamente) 0 1 2 3 4 5 6 7
2.	Se fumasse agora, eu não seria capaz de parar. (discordo plenamente) (concordo plenamente) 0 1 2 3 4 5 6 7
3.	Se eu tivesse um cigarro aceso na minha mão, eu provavelmente iria fumar-lo. (discordo plenamente) (concordo plenamente) 0 1 2 3 4 5 6 7
4.	Um cigarro agora seria bom. (discordo plenamente) (concordo plenamente) 0 1 2 3 4 5 6 7
5.	Eu estaria menos irritável se eu pudesse fumar agora. (discordo plenamente) (concordo plenamente) 0 1 2 3 4 5 6 7
6.	Seria difícil deixar passar a chance de fumar. (discordo plenamente) (concordo plenamente) 0 1 2 3 4 5 6 7

Anexo 7 – Questionário de fissura por tabaco (parte 2)

QUESTIONÁRIO AUTO ADMINISTRADO DE FISSURA POR TABACO (TCQ-SF) (2)	
7.	Eu não poderia deixar de fumar se eu tivesse alguns cigarros aqui. (discordo plenamente) (concordo plenamente) 0 1 2 3 4 5 6 7
8.	Fumar um cigarro seria agradável. (discordo plenamente) (concordo plenamente) 0 1 2 3 4 5 6 7
9.	Se eu estivesse fumando agora eu poderia pensar mais claramente. (discordo plenamente) (concordo plenamente) 0 1 2 3 4 5 6 7
10.	Eu não seria capaz de controlar o quanto eu fumo, se eu tivesse alguns cigarros aqui. (discordo plenamente) (concordo plenamente) 0 1 2 3 4 5 6 7
11.	Não seria fácil para mim limitar o quanto eu fumaria neste momento. (discordo plenamente) (concordo plenamente) 0 1 2 3 4 5 6 7
12.	Eu poderia controlar melhor as coisas se eu pudesse fumar agora. (discordo plenamente) (concordo plenamente) 0 1 2 3 4 5 6 7
TOTAL SCORE: _____	

Anexo 8 - Escala PAF de Conforto de Tratamento**1. Qual a frequência da fissura?**

Nenhuma	3
Nem todos os dias	2
Algumas vezes ao dia	1
Muitas vezes no dia	0

2. Atualmente a intensidade da irritabilidade e raiva comparada à quando fumava é:

Menor que quando fumava	4
Não mudou ou não tenho	3
Levemente maior	2
Moderadamente maior	1
Muito maior	0

3. Atualmente a intensidade da ansiedade e tensão comparada à quando fumava é:

Menor que quando fumava	4
Não mudou ou não tenho	3
Levemente maior	2
Moderadamente maior	1
Muito maior	0

4. Atualmente a intensidade da impaciência e inquietação comparada à quando fumava é:

Menor que quando fumava	4
Não mudou ou não tenho	3
Levemente maior	2
Moderadamente maior	1
Muito maior	0

5. Atualmente a presença de humor depressivo comparado à quando fumava é:

Menor que quando fumava	4
Não mudou ou não tenho	3
Levemente maior	2
Moderadamente maior	1
Muito maior	0

6. Atualmente a intensidade da dificuldade de concentração comparada a quando fumava é:

Menor que quando fumava	4
Não mudou ou não tenho	3
Levemente maior	2
Moderadamente maior	1
Muito maior	0

7. Atualmente a intensidade da alteração do apetite em comparação a quando fumava é:

Inalterado	3
Aumento leve	2
Aumento moderado	1
Aumento intenso	0
Inapetente	0

8. Atualmente a intensidade da insônia comparada a quando fumava é:

Menor que quando fumava	4
Não mudou ou não tenho	3
Levemente maior	2
Moderadamente maior	1
Muito maior	0

9. Atualmente a intensidade da sonolência diurna comparada à quando fumava é:

Menor que quando fumava	4
Não mudou ou não tenho	3
Levemente maior	2
Moderadamente maior	1
Muito maior	0

10. Atualmente a intensidade da dor de cabeça comparada à quando fumava é:

Menor que quando fumava	4
Não mudou ou não tenho	3
Levemente maior	2
Moderadamente maior	1
Muito maior	0

Anexo 9 - Comparação de dados deste ensaio clínico e de Zangen et al.⁷³

	Dados deste estudo		Dados do multicêntrico ⁷³	
	Sham	EMTp	Sham	EMTp
Gênero, n (%)				
Masculino	28%	40%	51,2%	52,5%
Feminino	72%	60%	48,8%	47,5%
Idade (anos)				
Média ± DP	47,6 ± 11,5	49,1 ± 12,0	45,0±13,4	44,8±13,4
Estado Civil, n (%)				
Solteiro	46,0%	36%	39,6%	54,4%
Casado	40,0%	44%	28,8%	23,6%
Divorciado	12,0%	18%	26,6%	17,1%
Viúvo	2,0%	1%	5,0%	4,9%
Etnia, n (%)				
Branco	66%	74%	66,9%	68,3%
Escolaridade, n (%)				
Mais de 12 anos de educação	70,0%	64,0%	66,7%	75%
IMC (kg/m²)				
Média ± DP	26,3 ± 4,4	26,5 ± 4,4	27,6 ± 7,54	28,4 ± 6,24
Idade de Início do Tabagismo (anos)				
Média ± DP	17,1 ± 4,6	16,6 ± 4,5	17,4 ± 5,35	16,9 ± 3,96
Total de anos fumando				
Média ± DP	30,3 ± 10,7	31,9 ± 12,3	26,2 ± 13,7	27,1 ± 13,0
Número de cigarros no início				
Média ± DP	18,8 ± 7,2	20,0 ± 8,6	18,2 ± 7,21	18,3 ± 7,68
Cônjuge fumante, n (%)				
Sim	14,0%	18,0%	27,1%	25,6%
Pai fumante, n (%)				
Sim	70,0%	78,0%	65,9%	64,2%
Mãe fumante, n (%)				
Sim	50,0%	44,0%	50,7%	46,7%
Escore de Fagerström				
Média ± DP	5,1 ± 2,1	5,4 ± 2,1	5,3 ± 2,04	5,5 ± 1,98

Nota: EMTp - Estimulação Magnética Transcraniana Profunda, DP – desvio padrão, IMC – Índice de Massa Corpórea.