

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS - UNIEVANGÉLICA  
CURSO DE MEDICINA

DANIELLE TAVEIRA ARAUJO  
ANTONIO MORAES FARIA NETO  
CAMILA RIBEIRO DE SOUSA AZEVEDO  
DANIELLA VALLIM MACHADO  
LETÍCIA COSTA MENDES

**Eficácia da estimulação magnética transcraniana para tratamento do transtorno por uso  
de nicotina em esquizofrênicos: Revisão Sistemática**

Anápolis - Goiás

2025

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS - UNIEVANGÉLICA  
CURSO DE MEDICINA

**Eficácia da estimulação magnética transcraniana para tratamento do transtorno por uso de nicotina em esquizofrênicos: Revisão Sistemática**

Trabalho de curso apresentado à Iniciação Científica do curso de medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA sob orientação da Profa. Dra. Cristiane Teixeira Vilhena Bernardes.

Anápolis - Goiás

2025

**ENTREGA DA VERSÃO FINAL DO TRABALHO DE CURSO  
PARECER FAVORÁVEL DO ORIENTADOR**

À

**Coordenação de iniciação científica**

**Faculdade de Medicina – UniEvangélica**

Eu, Professora Orientadora Cristiane Teixeira Vilhena Bernardes, venho respeitosamente, informar a essa coordenação que os acadêmicos Danielle Taveira Araujo, Antonio Moraes Faria Neto, Camila Ribeiro de Sousa Azevedo, Daniella Vallim Machado e Leticia Costa Mendes, estão com a versão final do trabalho intitulado “Eficácia da estimulação magnética transcraniana para tratamento do transtorno por uso de nicotina em esquizofrênicos: Revisão Sistemática”, pronta para ser entregue a esta coordenação.

Declara-se ciência quanto a publicação do referido trabalho, no Repositório Institucional da UniEVANGÉLICA.

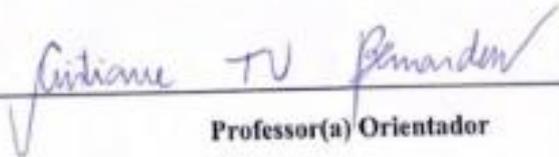
**Observações:**

---

---

---

Anápolis, 28 de abril de 2025

  
\_\_\_\_\_  
Professor(a) Orientador

## **AGRADECIMENTOS**

O desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso foi possível graças a ajuda de diversas pessoas, dentre as quais agradecemos:

Primeiramente a Deus, por nos conceder sabedoria e forças para elaboração de todo o projeto.

A nossa exímia orientadora, Cristiane Teixeira Vilhena Bernardes, que durante dois anos nos acompanhou pontualmente, fornecendo todo auxílio necessário para elaboração do nosso projeto, principalmente nos momentos mais desafiadores.

Aos nossos pais e amigos, que nos incentivaram, deram todo apoio e compreensão necessários para aguentar a montanha russa de emoções, que foi confeccionar o presente trabalho de seu início ao fim. Esse projeto é fruto de imensa dedicação, e não poderíamos deixar de expressar nossa gratidão a todos vocês.

## RESUMO

A esquizofrenia é uma síndrome crônica, com causas multifatoriais, que afeta cognição, comportamento e emoções. Pessoas com essa condição têm maior propensão ao uso de substâncias químicas, a nicotina é uma das principais substâncias usadas, de modo que o tabagismo é uma condição prevalente nessa população. Uma alternativa terapêutica em estudo para tratar o transtorno por uso de nicotina nesses pacientes é a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), técnica não invasiva que induz correntes elétricas em áreas específicas do cérebro, que pode ser usada como alternativa ao uso de medicamentos ou em casos refratários ao uso das medicações indicadas. O presente estudo é uma revisão sistemática que busca verificar a eficácia da EMT no tratamento do transtorno por uso de nicotina em pacientes esquizofrênicos. A revisão incluiu ensaios clínicos randomizados, disponíveis em inglês, das bases de dados PubMed, MEDLINE, ELSEVIER, SCOPUS e MedRxiv, selecionados independentemente por dois revisores, com análise de qualidade e viés pela escala de Jadad e RoB2. Foram incluídos, ao todo, cinco ensaios clínicos, que aplicaram sessões de EMT de alta frequência (10-20 Hz) no córtex pré-frontal dorsolateral de amostras pequenas (20-91 pacientes). Os resultados foram variados, enquanto alguns estudos observaram redução no número de cigarros consumidos, outros não mostraram efeitos significativos. Outras variantes foram avaliadas nos estudos, como a latência (que representa o intervalo entre o início e o final de um estímulo) o que possibilitou uma visão mais ampla sobre a terapia. A duração da terapia apresentou-se como outra importante variável para os efeitos satisfatórios, visto que terapias curtas não atingiram resultados positivos, enquanto terapias mais longas apresentaram efeitos importantes na latência. A revisão dos estudos concluiu que há uma significância clínica positiva para o uso de EMT para pacientes dependentes de nicotina, com diminuição da compulsão por nicotina com significância clínica. Porém, mesmo com esses achados, ainda se faz necessários estudos com abordagens diferentes e amostras maiores, bem como a verificação da aplicação para outros transtornos associados aos esquizofrênicos.

**Palavras-chaves:** Estimulação Magnética Transcraniana. Esquizofrenia. Nicotina. Transtorno Relacionado ao Uso de Substâncias.

## ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic syndrome, with multifactorial causes, that affects cognition, behavior and emotions. People with this condition are more likely to use chemical substances, nicotine is one of the main substances used, so smoking is a prevalent condition in this population. A therapeutic alternative being studied to treat nicotine addiction in these patients is Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), a non-invasive technique that induces electrical currents in specific areas of the brain, which can be used as an alternative to the use of medications or in cases refractory to the use of indicated medications. The present study is a systematic review that seeks to verify the effectiveness of TMS in treating nicotine dependence in schizophrenic patients. The review included randomized clinical trials, available in English, from the PubMed, MEDLINE, ELSEVIER, SCOPUS and MedRxiv databases, independently selected by two reviewers, with quality and bias analysis using the Jadad and RoB2 scale. In total, five clinical trials were included, which applied high-frequency TMS sessions (10-20 Hz) to the dorsolateral prefrontal cortex in small samples (20-91 patients). The results were varied, while some studies observed a reduction in the number of cigarettes consumed, others showed no significant effects. Other variants were evaluated in the studies, such as latency (which represents the interval between the beginning and end of a stimulus), which allowed a broader view of the therapy. The duration of therapy was another important variable for satisfactory effects, as short therapies did not achieve positive results, while longer therapies had important effects on latency. The review of studies concluded that there is a positive clinical significance for the use of TMS in nicotine-dependent patients with a clinically significant reduction in nicotine craving. However, even with these findings, studies with different approaches and larger samples are still needed, as well as verification of its application in other disorders associated with schizophrenics.

**Key-words:** Transcranial Magnetic Stimulation. Schizophrenia. Nicotine. Substance-Related Disorders.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Estimulação Magnética Transcraniana .....</b>	<b>10</b>
2.1.1 Definição e História.....	10
2.1.2 Princípios.....	10
2.1.3 Tipos.....	11
2.1.4 Áreas cerebrais envolvidas.....	12
2.1.5 Aplicação.....	12
2.1.6 Efeitos adversos.....	13
<b>2.2 Esquizofrenia .....</b>	<b>14</b>
2.2.1 Definição e História.....	14
2.2.2 Tipos.....	14
2.2.3 Diagnóstico.....	15
2.2.3 Tratamento.....	15
<b>2.3 Vícios frequentes no transtorno esquizofrênico.....</b>	<b>16</b>
2.3.1 Nicotina .....	17
2.3.2 Drogas ilícitas e lícitas.....	18
<b>2.4 Uso da estimulação magnética transcraniana no vício.....</b>	<b>19</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Objetivo geral.....</b>	<b>21</b>
<b>3.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>21</b>
<b>4. METODOLOGIA.....</b>	<b>22</b>
<b>4.1 Protocolo.....</b>	<b>22</b>
<b>4.2 Questão Norteadora e Critérios de elegibilidade.....</b>	<b>22</b>
<b>4.3 Fontes de Informação e Estratégias de Busca.....</b>	<b>23</b>
<b>4.4 Seleção dos estudos e Extração de dados.....</b>	<b>24</b>
<b>4.5 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés .....</b>	<b>25</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>26</b>
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>34</b>
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>37</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>38</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>46</b>
<b>APÊNDICE .....</b>	<b>53</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um distúrbio mental que afeta uma a cada 300 pessoas no mundo, de acordo com a World Health Organization (2022). Trata-se de uma síndrome crônica com causas multifatoriais, incluindo predisposição genética, fatores neurobiológicos e psicossociais. Essa condição possui distribuição universal, afetando principalmente a população jovem, com prevalência semelhante entre homens e mulheres. Em relação à idade de início e evolução da doença, os homens tendem a manifestá-la mais precocemente, entre 10 e 25 anos, enquanto a idade de início nas mulheres varia entre 25 e 35 anos (SILVA *et al.*, 2016; MCCUTCHEON; MARQUES; HOWES, 2020; COSTA *et al.*, 2023).

As causas da esquizofrenia ainda não foram elucidadas. O modelo de doença mais aceito é o da “vulnerabilidade *versus* estresse”, cuja hipótese é de que a presença de vulnerabilidade aumenta o risco para o desenvolvimento de sintomas na presença de estressores ambientais e na falha dos mecanismos para lidar com eles. Os fatores de vulnerabilidade são fundamentados em um componente biológico, e partem do princípio de que predisposição genética interrelaciona-se com fatores complexos físicos, ambientais e psicológicos (FELICIANO; COSTA, 2024).

Os sintomas da esquizofrenia afetam a cognição, comportamento e o emocional do paciente. Apesar de nenhum sintoma ser patognomônico da doença, eles são organizados em estrutura hierárquica. O diagnóstico é feito em bases clínicas, sendo necessário pelo menos uma das síndromes, sintomas ou sinais do grupo de maior hierarquia, ou pelo menos dois dos sinais e sintomas do grupo de menor hierarquia (BRASIL, 2013). Eles devem ser presentes na maioria do tempo de um episódio de doença psicótica que dure pelo menos 1 mês (ou na maioria dos dias por algum tempo) e deve-se ter excluídos outros diagnósticos (CARPENTER *et al.*, 2014).

Devido a uma série de fatores, como a própria natureza clínica da esquizofrenia, o tempo e a progressão do tratamento, ou a variação da quantidade de episódios psicóticos e sua intensidade ao longo do tempo, esses pacientes, em específico, são predispostos a usarem substâncias químicas, dentre elas, a nicotina, como uma forma de automedicação, para reduzir a intensidade dos sintomas, aumentando assim o risco de desenvolverem uma dependência (WARD *et al.*, 2022; DICKERSON *et al.*, 2018).

Sendo assim, pessoas com distúrbios mentais possuem um maior risco de se tornarem dependentes químicos, além de um risco ainda maior de desenvolverem problemas de saúde relacionados ao tabaco. A dependência em nicotina, dentre pacientes com esquizofrenia, não só aumenta os riscos de alterações vasculares e no metabolismo, mas também o risco de

suicídio (DESALEGN; ABDU; HAJURE, 2021). Ademais, reduz os efeitos terapêuticos de antipsicóticos pelo fumo, uma vez que induz o metabolismo hepático do medicamento, chegando a reduzir até 48% dos metabólitos ativos no plasma (LI *et al.*, 2019).

Outro fator importante é a dificuldade de abandono, visto que o tabaco pode compensar os receptores de dopamina desregulados no cérebro, e provocar uma motivação, melhora do humor e prevenir o ganho de peso (PINHO; ROCHA; VIEIRA-COELHO, 2021). Nesse sentido, os programas antitabagismo padrões não geram efeitos expressivos de abandono do tabagismo na população esquizofrênica, principalmente devido ao fato da própria esquizofrenia alterar o processamento de informação e de aprendizado e não permitir uma boa aderência ao formato preconizado.

Em vista dessas complexidades, a interseção entre a esquizofrenia e o tabagismo revela desafios significativos para a saúde mental e física dos indivíduos afetados. Para tratar o vício em nicotina nessa população, uma abordagem promissora é a Estimulação Transcraniana Magnética (EMT), uma técnica não invasiva que pode alterar as funções corticais e comportamentais (LEFAUCHEUR *et al.*, 2014; OZTURK & VENUGOPAL, 2022).

Estudos sugerem que a aplicação de alta frequência (acima de 1 Hz) na região do córtex dorsolateral pré-frontal pode ser eficaz para ajudar na cessação do tabagismo. Isso ocorre porque essa frequência promove um aumento na liberação de dopamina nas áreas límbicas do cérebro, reduzindo os sintomas de abstinência da nicotina (KIVIMIES *et al.*, 2015; HIGGINS *et al.*, 2019). Todavia, ainda são necessários mais estudos e sessões de EMT para avaliar os efeitos do desejo sobre o tabagismo, principalmente por terem estudos pequenos, tendo limitações sobre as interações farmacológicas e comportamentais. Sendo assim, objetiva-se analisar a eficácia do uso da eletroestimulação magnética transcraniana no tratamento da dependência em nicotina em pacientes com esquizofrenia.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Estimulação Magnética Transcraniana

#### 2.1.1 Definição e História

A Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) foi descrita pela primeira vez por Anthony Barker em 1985 como uma técnica não invasiva, indolor e relativamente simples. Ela utiliza um dispositivo que gera um campo eletromagnético, geralmente com intensidade de cerca de 2 teslas, aplicado por meio de uma bobina (ZHAO *et al.*, 2018). Esse campo atravessa o crânio e estimula uma área cortical próxima, induzindo correntes elétricas no tecido cerebral, um processo baseado na indução eletromagnética, conforme a lei de Faraday (PETERCHEV *et al.*, 2012).

Em essência, os seus efeitos resultam do campo elétrico que desencadeia a despolarização das células nervosas, movendo cargas através de suas membranas excitáveis, e não do campo magnético em si. Em outras palavras, é uma forma de estimulação elétrica sem o uso de eletrodos (NAJIB *et al.*, 2011).

A EMT é uma técnica que consegue de maneira não invasiva induzir correntes elétricas em áreas específicas do cérebro (PETERCHEV *et al.*, 2012). Logo, ela possui um grande potencial, tanto como uma ferramenta de diagnóstico quanto como uma opção terapêutica em distúrbios neuropsiquiátricos, como depressão e esquizofrenia, bem como em condições neurológicas, Doença de Parkinson, dor crônica e epilepsia (NAJIB *et al.*, 2011).

#### 2.1.2 Princípios

A EMT se fundamenta no princípio da indução eletromagnética, descoberto por Michael Faraday em 1838. Consiste na aplicação de uma corrente elétrica alternada extremamente potente em uma pequena bobina posicionada sobre a região do córtex cerebral humano. A constante variação da orientação da corrente na bobina gera um campo magnético capaz de atravessar materiais relativamente isolantes, como a pele e os ossos, sem sofrer uma atenuação significativa (FREGNI; MARCOLIN, 2004).

O funcionamento envolve a conexão do capacitor à bobina por meio de um circuito elétrico. Ela é posicionada próxima à cabeça do paciente, onde gera um campo eletromagnético. Devido à alta permeabilidade dos tecidos, o campo magnético penetra o couro cabeludo e crânio sem sofrer atenuações significativas e consegue chegar na superfície cortical condutora, onde induz um campo elétrico secundário (PETERCHEV *et al.*, 2012; MATSUDA *et al.*, 2019).

A área específica estimulada no cérebro depende de vários fatores, como a intensidade do campo magnético, a variação ao longo do tempo desse campo, o tipo de bobina utilizada e o posicionamento no couro cabeludo (LEFAUCHEUR *et al.*, 2014).

No que concerne aos efeitos da EMT, podem ser observados tanto microscópicos quanto macroscópicos: a despolarização local é um dos efeitos microscópicos. Já os efeitos macroscópicos incluem: a evocação da atividade neuronal que é detectada pelo eletroencefalograma (EEG), mudanças no metabolismo e fluxo sanguíneo identificada por outras técnicas (PET, SPECT, RNMf), abalos musculares avistados na eletroneuromiografia (ENMG) e mudanças no humor (LEFAUCHEUR *et al.*, 2014).

Além disso, além de seu efeito local já estabelecido, a EMT também pode, em certas condições, produzir efeitos à distância, mediados pela conexão entre diferentes regiões de um mesmo circuito cerebral (PETERCHEV *et al.*, 2012).

### 2.1.3 Tipos

A distinção entre as modalidades de Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) baseia-se nas características do campo espacial e temporal. Para analisar os efeitos da EMT sobre a função cerebral, é necessário considerar: (1) as particularidades do campo eletromagnético gerado durante a estimulação e (2) como esse campo influencia a função cerebral, promovendo mudanças cognitivas e comportamentais (PETERCHEV *et al.*, 2012).

Existem várias técnicas de EMT com diferentes finalidades, e devido à sua segurança, se tornou uma ferramenta valiosa na neurofisiologia clínica, permitindo o mapeamento do córtex cerebral e avaliar sua excitabilidade. Entre as técnicas é possível aplicação de pulsos únicos ou repetitivos (LEFAUCHEUR *et al.*, 2014).

A EMT com pulso único (EMT-p) é amplamente utilizada, e o número de pulsos pode variar conforme o critério do examinador. A EMT com pares de pulso (EMT-pp) envolve a emissão de dois pulsos consecutivos com intervalos curtos. Ambas as modalidades são usadas principalmente para fins de diagnóstico. Por outro lado, a EMT repetitiva (EMT-r) tem se tornado mais importante na terapia (LEFAUCHEUR *et al.*, 2014). Nessa modalidade, são emitidos vários pulsos seguidos de acordo com uma frequência específica: 1) baixa frequência ( $\leq 1$  Hz), que reduz a excitabilidade neuronal e inibe a atividade cortical; 2) alta frequência ( $> 1$  Hz, podendo chegar a 60 Hz), que tem o efeito oposto, aumentando a excitabilidade neuronal e estimulando a atividade cortical (PETERCHEV *et al.*, 2012).

Além disso, há ainda outras modalidades de EMTr, como a estimulação *theta burst*. Essa técnica envolve a aplicação de três estímulos consecutivos a uma frequência de 50 Hz a

cada 200 milissegundos. No entanto, a estimulação *theta burst* não é tão amplamente utilizada em comparação com outras modalidades de EMT (CHUNG; HOY; FITZGERALD, 2015).

#### **2.1.4 Áreas cerebrais envolvidas**

A EMT consegue estimular diferentes áreas do cérebro como o córtex pré-frontal, gerando efeitos diferentes com base nas áreas estimuladas. Desse modo, evidencia-se alterações comportamentais no córtex pré-frontal dorsolateral e ventrolateral, que resultaram na redução da fobia social em diferentes indivíduos (ZHAO *et al.*, 2018).

Ademais, a EMT pode ser usada para avaliações em estudos e pesquisas, visto que quando posicionadas sobre regiões específicas do cérebro pode ser usada para medir diferentes graus de excitabilidades dos receptores (ROSSI *et al.*, 2021). Com isso, quando aplicada no córtex motor primário, serve de parâmetro para analisar o grau de excitabilidade corticoespinhal e intracortical.

#### **2.1.5 Aplicação**

As aplicações da Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) abrangem tanto diagnósticos quanto terapêuticos. Entre os parâmetros diagnósticos, têm-se (NAJIB *et al.*, 2011):

1. Mapeamento da Excitabilidade Cortical: a EMT é usada para mapear a excitabilidade das áreas do córtex cerebral. Isso ajuda os médicos e pesquisadores a compreenderem melhor o funcionamento do cérebro em condições normais e patológicas (ROSSI *et al.*, 2015).

2. Estudo de Conectividade Funcional: a EMT pode ser aplicada para investigar as redes neurais e a conectividade funcional entre diferentes regiões cerebrais. Isso ajuda a elucidar como diferentes partes do cérebro interagem e desempenham papéis em diversas funções cognitivas e emocionais (NAJIB *et al.*, 2011).

3. Avaliação de Transtornos Neuropsiquiátricos: a EMT é utilizada como ferramenta de pesquisa para avaliar distúrbios neuropsiquiátricos, como depressão, esquizofrenia e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Ela pode ajudar a identificar padrões de atividade cerebral associados a essas condições (OZTURK; VENUGOPAL, 2022).

4. Avaliação de Transtornos Neurológicos: a EMT é usada em estudos sobre doenças neurológicas, como a doença de Parkinson, epilepsia e dor crônica, para compreender as alterações na atividade cerebral e buscar opções de tratamento (OZTURK; VENUGOPAL, 2022).

5. Estudos de Neuroimagem Funcional: a EMT é frequentemente combinada com técnicas de neuroimagem funcional, para obter uma visão mais abrangente da atividade cerebral e das redes neuronais (TURI; PAULUS; ANTAL, 2012).

6. Avaliação de Resposta a Tratamentos: em pesquisa clínica, a EMT pode ser usada para avaliar como os pacientes respondem a tratamentos farmacológicos ou terapêuticos. Isso ajuda a personalizar o tratamento com base na atividade cerebral individual (NAJIB *et al.*, 2011).

### **2.1.6 Efeitos adversos**

Os efeitos adversos associados com a EMT ocorrem devido à despolarização neuronal, alterações na excitabilidade das redes corticais e aos efeitos diretos eletromagnéticos do equipamento (ROSSI *et al.*, 2009). Existem três tipos de efeitos adversos relacionados temporalmente à EMT:

1. Efeitos Imediatos ou em Curto Prazo: estes podem ocorrer durante ou imediatamente após a aplicação da EMT. Os efeitos mais graves incluem crises epiléticas, que podem ocorrer devido à ativação excessiva de células piramidais e propagação de excitação para neurônios vizinhos (MÜLLER *et al.*, 2013). No entanto, o risco de crises em pacientes com epilepsia submetidos à EMT é geralmente pequeno. Outros efeitos adversos leves podem incluir síncope, relacionadas à ansiedade e desconforto físico, bem como cefaleia, sendo esta a adversidade mais comum, além de desconforto no local do estímulo, de pequenas alterações cognitivas e, em casos raros, de sintomas psiquiátricos, como a indução de mania (OZTURK; VENUGOPAL, 2022).

2. Efeitos Relacionados ao Campo, à Doença ou à Fisiologia: esses efeitos estão associados a fatores como o campo eletromagnético, doenças neurológicas ou psiquiátricas subjacentes e características fisiológicas específicas, como idade avançada, gravidez ou infância (MÜLLER *et al.*, 2013; ROSSI *et al.*, 2021).

3. Risco em Longo Prazo: este é mais relevante para os profissionais envolvidos na aplicação da EMT, relacionado à exposição crônica à radiação eletromagnética. Para esses profissionais, é importante seguir as diretrizes de segurança e usar precauções adequadas (ROSSI *et al.*, 2009).

É importante observar que a EMT é considerada uma técnica de neuromodulação não invasiva com um amplo limite de segurança, desde que sejam respeitados os limites estabelecidos em consensos e protocolos de segurança (ROSSI, 2009). Os riscos são geralmente

gerenciáveis e podem ser minimizados com avaliação adequada dos pacientes e a devida consideração dos fatores de risco individuais (NAJIB *et al.*, 2011).

## 2.2 Esquizofrenia

### 2.2.1 Definição e História

A esquizofrenia e os denominados transtornos esquizofrênicos constituem um grupo de distúrbios mentais graves, sem sintomas patognomônicos. Eles são caracterizados por uma série de disfunções cognitivas, comportamentais e emocionais, como distorções do pensamento e da percepção, por inadequação e perda de todo tipo de vivência afetiva (BRASIL, 2013; CARPENTER *et al.*, 2014).

Inicialmente, o conceito moderno de Esquizofrenia foi descrito pelo psiquiatra alemão Emil Kraepelin no final do século XIX, e o termo criado por Eugenio Bleuler, posteriormente, a partir do grego *schizo* (dividir ou clivar) e *phren* (mente), descrevendo literalmente a dissociação entre o pensamento do doente e a realidade física do seu corpo e do ambiente (SADOCK; SADOCK, 2008). Além disso, Bleuler descreveu também o que considerava como os quatro sintomas fundamentais da doença: associação frouxa das ideias, ambivalência, autismo e alteração do afeto que mais tarde seriam considerados como sintomas negativos (DALGALARRONDO, 2019). Dessa forma, a esquizofrenia pode ser considerada uma síndrome crônica com causas heterogêneas e multifatoriais, como predisposição genética, fatores neurobiológicos e psicossociais (LEWINE; HART, 2020).

Atualmente, o modelo mais aceito sobre a integração dos fatores etiológicos é o estresse-diátese, segundo qual o paciente apresenta uma vulnerabilidade específica (diátese) que é ativada por fatores ambientais, estressantes, como ambientais ou biológicos, principalmente, e os modelados por influência epigenética, como o abuso de substâncias, fatores psicossociais ou traumas, levando-o assim a desenvolver sintomas da esquizofrenia (SADOCK; SADOCK, 2008; ARANHA, 2009; SILVA *et al.*, 2016; COSTA *et al.*, 2023).

### 2.2.2 Tipos

Existem 05 tipos de esquizofrenia: <sup>1</sup>paranóide, <sup>2</sup>desorganizada, <sup>3</sup>catatônica, <sup>4</sup>indiferenciada e <sup>5</sup>residual. O tipo paranóide é marcado pela preocupação com um ou mais ilusões ou alucinações. O tipo desorganizado é caracterizado pelo discurso desorganizado e comportamental, e por afeto plano ou com resposta inapropriada. O tipo catatônico tem no mínimo duas dessas apresentações: imobilidade (marcada pelo estupor ou catalepsia), atividade

motora excessiva e sem sentido, negativismo extremo (resistência às instruções, postura rígida e mutismo) ou movimentos voluntários peculiares (maneirismos ou caretas). A indiferenciada quando nenhum critério para a desorganizada, catatônica ou paranóide é preenchido. Enquanto a residual é demarcada pelos sintomas negativos persistentes (apatia, discurso pobre) e no mínimo dois sintomas positivos atenuados (comportamento excêntrico, discurso minimamente desordenado, crenças estranhas) (CARPENTER *et al.*, 2014; MCCUTCHEON; MARQUES; HOWES, 2020).

### **2.2.3 Diagnóstico**

Atualmente, o diagnóstico é feito apenas em bases clínicas. Dois critérios de avaliação podem ser utilizados. O primeiro é o que CARPENTER *et al.* (2014) classifica a doença no grupo do Espectro da Esquizofrenia e Outros Transtornos Psicóticos. O segundo é a Classificação Internacional de Doenças, CID-10 (2012) que cataloga a esquizofrenia no código F20 (COSTA *et al.*, 2023).

Devem estar presentes ao menos dois sintomas dentre: delírios; alucinações; discurso desorganizado; comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico; sintomas negativos pela maior parte do tempo, em um mês ou mais. Associado a um desses sintomas deve estar a presença clara de delírios, alucinações ou discurso desorganizado. Para se fechar o diagnóstico definitivo os sinais e sintomas devem estar presente por uma parcela significativa de um mês (ou um período menor se a abordagem terapêutica for correta), e alguns devem estar presentes por no mínimo 06 meses. Os sintomas também devem estar associados com disfunção social e ocupacional (CARPENTER *et al.*, 2014).

O diagnóstico diferencial entre a esquizofrenia e outras doenças psicóticas é imprescindível e muito importante para o direcionamento do tratamento. Muitas doenças apresentam psicoses, logo, esse sintoma não deve ser considerado patognomônico de nenhum transtorno (NARDI *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2016; FREITAS *et al.*, 2017). Os sinais e sintomas costumam surgir pela primeira vez, na forma de um surto psicótico, por volta dos 20 anos, nos homens, e 25, nas mulheres (GIRALDI; CAMPOLIM, 2014).

### **2.2.3 Tratamento**

Por ser uma condição crônica, a esquizofrenia necessita de tratamento constante, sendo realizado por toda vida, ou seja, até o presente momento, não existe cura, mas sim a possibilidade de remissão dos sintomas (SILVA *et al.*, 2016; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2021).

O principal tratamento é a terapia medicamentosa visando a redução de sintomas positivos e prevenção de crises psicóticas. A prescrição do antipsicótico vai depender do perfil do paciente em questão e das suas necessidades específicas, não sendo adequadas comparações para eleger se existe melhor ou pior medicação (NARDI *et al.*, 2015; FREITAS *et al.*, 2017).

O tratamento da esquizofrenia é realizado principalmente com o uso dos neurolépticos, também chamados de antipsicóticos de primeira (típicos) ou de segunda geração (atípicos) e as intervenções psicossociais. No episódio agudo, é importante o controle rápido da sintomatologia para aliviar o sofrimento e a angústia do paciente e de seus familiares. A primeira questão refere-se ao fato de o paciente necessitar ou não ser hospitalizado. E, quanto ao medicamento, deve-se procurar usar uma só droga e evitar associações de medicamentos, bem como considerar experiências anteriores do paciente (BRASIL, 2015).

### **2.3 Vícios frequentes no transtorno esquizofrênico**

Inicialmente, o transtorno psiquiátrico da esquizofrenia está fortemente associado à dependência de substâncias, como álcool, tabaco e drogas ilícitas, como cannabis, cocaína e metanfetamina. O consumo dessas substâncias leva a um aumento da dopamina extracelular, particularmente em áreas límbicas do cérebro, como o núcleo accumbens. Esse uso excessivo de substâncias pode piorar os sintomas da esquizofrenia (CARPENTER *et al.*, 2014). A alta prevalência de abuso de substâncias entre os pacientes esquizofrênicos pode ser explicada por uma possível disfunção dopaminérgica, característica desse grupo de indivíduos (CHESNEY *et al.*, 2021). A dopamina exerce um papel fundamental no sistema de recompensa do cérebro, e a nicotina tem a capacidade de ativá-lo. Quando os indivíduos tentam parar de fumar, o desejo de nicotina está frequentemente relacionado à redução da atividade nesse sistema, o que dificulta o processo de cessação do tabagismo (CAPONNETTO *et al.*, 2014).

Ocorre uma desregulação patológica no sistema de recompensa cerebral, que tem sua raiz na hiperatividade dopaminérgica em pacientes com esquizofrenia. Esse aumento sináptico subcortical e basal anormal de dopamina altera as repostas dependentes de dopamina no núcleo estriado ventral. Em adição, os neurônios dopaminérgicos possuem a expressão de D2R, um gene responsável por codificar o receptor dopaminérgico D2, um dos subtipos de receptor dessa classe. Entretanto, na esquizofrenia, esse gene tem densidade aumentada, e logo pode estar ligada à deficiência das sinapses do glutamato e na plasticidade sináptica (THIAGARAJAN *et al.*, 2023).

Acerca da fisiopatologia da esquizofrenia, nos pacientes esquizofrênicos ocorre a diminuição da capacidade de sentir prazer. Pois, as inervações dopaminérgicas da área

tegmental ventral para a área basolateral da amígdala estão envolvidas no processamento emocional e aprendizagem associativa de estímulos recompensadores e aversivos (MANION; GLASPER; WANG, 2022). Outras mudanças fisiológicas ocasionadas pela esquizofrenia ocorrem nos canais de cálcio voltagem dependente, estando envolvidos na regulação do prazer. Eles são ativados pela despolarização da membrana, sendo as suas disfunções ligadas com distúrbios neurológicos tais como: doença de Parkinson, ataxia, enxaqueca e dor neuropática (ANDRADE *et al.*, 2019).

A *up-regulation* desses canais, permite um aumento excessivo no influxo de cálcio para as células, o que diminuí a quantidade de ATP (adenosina trifosfato), e induz o acúmulo de ROS (espécies reativas de oxigênio) e a liberação de citocromo C, que provoca a apoptose de células neuronais (KESSI *et al.*, 2021).

Outrossim, as substâncias psicoativas (PAS) como anfetamina e a cocaína, que induzem a liberação de dopamina e de outras substâncias psicomiméticas, podem interagir com antipsicóticos, contribuindo ainda mais para a desregulação dopaminérgica envolvida na sintomatologia da esquizofrenia, uma vez que pode estimular ainda mais os sintomas negativos e cognitivos nos receptores de dopamina do tipo D1 do córtex pré-frontal (CENCI *et al.*, 2022).

Acerca das razões sociais e motivos psicológicas para o uso dessas substâncias, seriam: mecanismo para lidar com emoções e sintomas negativos na doença e para melhorar os efeitos adversos dos medicamentos; aprimoramento social e aprimoramento individual (GREGG; BARROWCLOUGH; HADDOCK, 2009).

Em contraponto, após o duplo diagnóstico (abuso em substâncias e esquizofrenia), não possuem evidência da associação do uso de substâncias e diagnóstico de esquizofrenia (GOSWAMI *et al.*, 2003). Porém, existe uma baixa aderência medicamentosa em indivíduos com esse duplo diagnóstico e outros fatores de risco, como: estar incluído em grupos marginalizados e passagem pelo sistema criminal de justiça. A não aderência ao tratamento medicamentosa está associado ao risco de crises, hospitalização, suicídio, baixa qualidade de vida e outros envolvimento no sistema de justiça criminal (REZANSOFF; MONIRUZZAMAN; SOMERS, 2019).

### **2.3.1 Nicotina**

A taxa de tabagismo entre indivíduos com esquizofrenia é muito mais alta, variando de 70% a 80%, enquanto na população em geral esse índice é de 20% a 30% (DING & HU, 2021). Esse fenômeno ocorre porque os pacientes com esquizofrenia frequentemente utilizam a nicotina como uma forma de automedicação, com o objetivo de reduzir os efeitos adversos

dos medicamentos antipsicóticos, como os sintomas extrapiramidais (disforia neuroléptica), além de aliviar os sintomas negativos da doença e melhorar aspectos cognitivos, como a atenção e a memória de curto prazo (LUBMAN *et al.*, 2010; KRISHNADAS *et al.*, 2012). Como resultado, os pacientes esquizofrênicos apresentam uma expectativa de vida menor, com o tabagismo sendo identificado como um dos principais fatores que contribuem para a alta taxa de morbidade e mortalidade nessa população (PETERSEN *et al.*, 2019).

Em relação ao consumo, os esquizofrênicos tendem a consumir um número muito mais alto de cigarros, chegando a gastar 30% da renda mensal em tabaco. Além disso, por realizarem várias sessões de fumo, com grandes quantidades de cigarro e com intervalos pequenos entre as seções, acabam sendo mais expostos à nicotina, tornando-os três vezes mais propensos no desenvolvimento de riscos de morte cardiovascular e respiratório do que a população em geral (HENNEKENS *et al.*, 2005; CAPONNETTO *et al.*, 2014; TIDEY; CASSIDY; MILLER, 2016). A maior duração das baforadas e da duração de um maço de cigarro está relacionada com os receptores nicotínicos específicos envolvidos nos sintomas esquizofrênicos (MCKEE *et al.*, 2009).

Consequentemente, ocorre a diminuição na expectativa e aumento do comportamento violento. Sem contar, que aumenta o risco e número de hospitalizações, com hospitalização maior nos pacientes que abusavam de opioides (KIVIMIES *et al.*, 2015; SAGUD; PELES; PIVAC, 2019).

Com relação aos mecanismos, a nicotina (componente neuroativo do tabagismo), age nos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), canais que aumentam a permeabilidade neuronal do cálcio, afetando a excitabilidade cortical e a neuroplasticidade, possuindo efeitos sobre outros neurotransmissores, como a dopamina, glutamato e GABA, tendo efeitos funcionais no indivíduo. Desse modo, efeitos regulatórios nos receptores nAChR, com a EMT, demonstraram efeitos positivos na redução dos sintomas negativos do transtorno por uso de nicotina (PROSS *et al.*, 2023).

### **2.3.2 Drogas ilícitas e lícitas**

O abuso de substâncias ilícitas na população esquizofrênica é maior que na população em geral (LUBMAN; KING; CASTLE, 2010) e altamente prejudicial à evolução da doença. Quando excluído o tabaco, as substâncias mais prevalentes são álcool, cannabis e cocaína (PETERSEN *et al.*, 2019). O álcool altera principalmente o funcionamento dos gânglios da base e consumo a longo prazo é associado a mudanças fisiológicas e anatômicas no núcleo estriado e a um tipo específico de tremor (MARTINEZ *et al.*, 2005; PRAKASH;

BALHARA, 2016). A cocaína bloqueia os transportadores de dopamina e aumenta a liberação de dopamina estriatal e, por conseguinte, o circuito neural. Seu uso prolongado está associado a um *down-regulation* da dopamina, alterando o seu ciclo circadiano e mudanças comportamentais, podendo gerar padrões de depleção semelhantes aos da doença de Parkinson (BRAMI-CHERRIER *et al.*, 2020). Quanto à cannabis, mesmo que diversos indivíduos realizem o uso sem apresentar quaisquer efeitos colaterais, os consumidores regulares estão mais suscetíveis a efeitos colaterais do seu uso, como sintomas respiratórios, abstinência, sintomas psiquiátricos e perturbações por consumo (HASIN *et al.*, 2020).

Como resultado, pacientes que fazem uso de substância ilícitas e possuem esquizofrenia exibem sintomas que são mais severos, persistentes e resistentes ao tratamento com têm maior chance de cometer suicídio, de serem desempregados e com maior número de problemas legais e de saúde (TORRENS *et al.*, 2012; KELLY; DALEY, 2013; PETERSEN *et al.*, 2019).

Em adição, o ato de fumar maconha contribui para uma maior evolução de doença coronariana do coração, hipertensão, doença respiratória e câncer de pulmão em comparação à população em geral (CAPONNETTO *et al.*, 2014).

#### **2.4 Uso da estimulação magnética transcraniana no tratamento do transtorno em nicotina**

Indivíduos com esquizofrenia têm uma maior predisposição para desenvolver dependência de tabaco devido a diversos fatores biológicos e psicossociais. Para tratar o uso em nicotina nessa população, uma abordagem promissora é a Estimulação Transcraniana Magnética (EMT), uma técnica não invasiva que pode alterar as funções corticais e comportamentais (LEFAUCHEUR *et al.*, 2014; OZTURK & VENUGOPAL, 2022).

O córtex pré-frontal desempenha um papel fundamental na dependência de nicotina, pois está envolvido na tomada de decisões e no controle de impulsos, áreas que são frequentemente afetadas em indivíduos com transtorno por uso de nicotina. Isso torna essa região cerebral um alvo importante para a EMT, com o objetivo de influenciar os processos de decisão que conduzem ao consumo de substâncias (MCKEE *et al.*, 2009; LIU *et al.*, 2023).

Estudos sugerem que a aplicação de alta frequência (acima de 1 Hz) na região do córtex dorsolateral pré-frontal pode ser eficaz para ajudar na cessação do tabagismo. Isso ocorre porque essa frequência promove um aumento na liberação de dopamina nas áreas límbicas do cérebro, reduzindo os sintomas de abstinência da nicotina (KIVIMIES *et al.*, 2015; HIGGINS *et al.*, 2019). Além disso, a estimulação no córtex pré-frontal esquerdo, em particular, tem

mostrado resultados positivos na diminuição do consumo de tabaco e do desejo pela substância, tanto em pessoas com dependência quanto naquelas com outros transtornos psiquiátricos (LUBMAN *et al.*, 2010; KELLY & DALEY, 2013). O protocolo utilizado envolve a localização no córtex dorsolateral pré-frontal, intensidade de 110% do limiar motor, frequência de 10 Hz, duração de 10 segundos por sessão, intervalo de 30 segundos entre as sessões, e um total de 21 sessões. Pacientes que passaram por estimulação ativa demonstraram uma redução significativa no número de cigarros consumidos, já a partir da primeira semana de tratamento, quando comparados com aqueles que receberam uma estimulação simulada (LIU *et al.*, 2023).

Sendo assim, em resumo, a EMT aplicada no córtex pré-frontal esquerdo tem mostrado ser eficaz na redução do consumo de tabaco, com resultados positivos observados em pacientes esquizofrênicos em comparação com o grupo controle (PRAKASH & BALHARA, 2016).

Todavia, ainda são necessários mais estudos e sessões de EMT para avaliar os efeitos do desejo sobre o tabagismo, principalmente por terem estudos pequenos, tendo limitações sobre as interações farmacológicas e comportamentais. Para melhor comprovação, deve ser realizado após longas horas de abstinência (WING *et al.*, 2012).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Analisar a eficácia do uso da Estimulação Magnética Transcraniana no tratamento da dependência em nicotina em pacientes com esquizofrenia.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Comparar diferentes protocolos de EMT e suas implicações na dependência de nicotina em esquizofrênicos;
- Examinar o papel da área cerebral estimulada nos resultados do tratamento da dependência de nicotina em esquizofrênicos;
- Avaliar a influência das características da amostra nos resultados da EMT como tratamento para dependência de nicotina em esquizofrênicos;
- Identificar os princípios de avaliação clínica da dependência em nicotina em pacientes com esquizofrenia com uso da EMT.

#### 4. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática de literatura realizada em 5 etapas: 1) Protocolo; 2) Questão Norteadora e Critérios de Elegibilidade; 3) Fontes de Informação e Estratégia de Busca; 4) Seleção dos Estudos e Extração dos Dados; 5) Avaliação da qualidade metodologia e risco de viés, elaborada entre o segundo semestre de 2023 e primeiro semestre de 2025.

A pesquisa foi submetida na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), com ID: CRD42023478629. Trata-se de um banco de dados online com acesso aberto para toda a comunidade científica e não científica de protocolos de revisão sistemática em vários assuntos.

##### 4.1 Protocolo

Para garantir um estudo claro e transparente, todo o processo e os métodos utilizados para a realização da revisão sistemática foi verificado por um protocolo. Esse seguiu as recomendações de relato do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocol* (PRISMA-P), o qual contemplará todas as etapas realizadas na revisão (PAGE *et al.*, 2021).

Segundo Page *et al.* (2021) o registro contempla a justificativa, objetivos, definição dos critérios de elegibilidade, bases de dados a serem pesquisadas, definição da estratégia de busca, processo de triagem e seleção dos estudos, processo de extração de dados, avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, avaliação da qualidade da evidência, plano de análises estatísticas, síntese de resultados e análises de sensibilidade e subgrupos (ANEXO A).

##### 4.2 Questão Norteadora e Critérios de elegibilidade

Para a elaboração da pergunta norteadora, foi utilizada a estratégia PICO (acrônimo para P: população/pacientes; I: interesse/intervenção; C: contexto; O: desfecho), conforme descrito e evidenciado no quadro 1. Por fim, foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa: “O uso da estimulação magnética transcraniana é eficaz no tratamento do transtorno por uso de nicotina em pacientes com esquizofrenia?”

**Quadro 1.** Descrição da estratégia PICO. Anápolis, GO, Brasil.

<b>Acrônimo</b>	<b>Definição</b>	<b>Descrição</b>
P	População ou Paciente	Pacientes portadores de esquizofrenia com transtorno por uso de nicotina
I	Interesse	Uso da estimulação magnética transcraniana
C	Comparação	Pacientes portadores de esquizofrenia com transtorno por uso de nicotina sem uso da estimulação magnética transcraniana
O	Desfecho	Tratamento do transtorno por uso de nicotina

**Fonte:** Autor próprio (2025)

Os critérios de elegibilidade são baseados na estratégia PICO. Como população avaliada foram incluídos trabalhos originais que utilizem pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e com transtorno por uso de nicotina, entre 18 a 60 anos, de ambos os sexos e sem restrição de raça, e foram excluídos estudos com pacientes que apresentam esquizofrenia que não possuem transtorno por uso de nicotina. Na intervenção foram incluídos estudos que utilizem a estimulação magnética transcraniana para tratamento do transtorno por uso de nicotina em pacientes esquizofrênicos. Por fim, no desfecho foram incluídos estudos que utilizam como desfecho primário o número de cigarros consumidos e/ou escala Fargeström para a dependência em nicotina, outras escalas avaliadas nos artigos foram analisadas como desfechos secundários no trabalho.

### **4.3 Fontes de Informação e Estratégias de Busca**

Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas dependências da Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA). As bases de dados principais foram: National Library of Medicine (PubMed), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), ELSEVIER e SCOPUS. Por fim, para busca em literatura cinzenta foi utilizada a base de dados MedRxiv.

Com o intuito de responder à questão norteadora, foram utilizados descritores já cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) como: “*Schizophrenia*”, “*Transcranial Magnetic Stimulation*”, “*Nicotine*”, “*Cigarette Smoking*” e “*Tobacco*”. Para o cruzamento das palavras chaves usou-se o operador booleano “*and*” entre os termos escolhidos, fazendo diversas combinações, como demonstrado no quadro 2. Após, foram aplicados os

critérios de inclusão, que são artigos escritos em inglês, textos completos, pagos e gratuitos que abordam o tema pesquisa e que estiverem disponíveis eletronicamente, sem restrição de data. Foram excluídas revisões de literatura e artigos que não respondiam à questão norteadora.

Por fim, excluíram-se as duplicatas dos artigos encontrados nas diferentes bases de dados, pela plataforma EndNote, um software gerenciador de bibliografias de artigos científicos (CLARIVATE ANALYTICS, 2024).

**Quadro 2.** Combinação dos Descritores e Booleanos. Anápolis, GO, Brasil.

<b>Combinação</b>	<b>Descritores e Booleanos</b>
Combinação 1	“Schizophrenia” AND “Transcranial Magnetic Stimulation” AND “Tobacco”
Combinação 2	“Schizophrenia” AND “Transcranial Magnetic Stimulation” AND “Nicotine”
Combinação 3	“Schizophrenia” AND “Transcranial Magnetic Stimulation” AND “Cigarette Smoking”

Fonte: Autor próprio (2025)

#### 4.4 Seleção dos estudos e Extração de dados

Dois revisores realizaram a seleção dos estudos de modo independente, e caso haja discordância, um terceiro revisor será deve ser consultado (PAGE *et al.*, 2021). A decisão de incluir ou não o estudo foi realizado em dois processos. Primeiramente, foi realizada uma triagem dos artigos pelo título e resumo. Logo em seguida, foi realizada a leitura do texto completo, a fim de verificar se o estudo se enquadra nos critérios de elegibilidade.

Para o processo de seleção em pares foi utilizado o software *Rayyan*, especializado em revisão sistemática, na qual é possível selecionar ou não artigos de forma independente (duplo-cego) entre os revisores e posteriormente extrair os resultados da seleção (QATAR FOUNDATION, 2022).

Para a extração de dados que respondem à questão norteadora, utilizou-se um formulário que deve ser respondido com as informações contidas no estudo, a fim de selecionar dados importantes para a revisão (APÊNDICE A).

#### 4.5 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés

Os estudos elegíveis foram avaliados quanto a sua qualidade metodológica e risco de viés. Primeiramente, foi aplicada a Escala de Jadad para avaliar a qualidade metodologia de cada estudo, com perguntas binárias de resposta “Sim” (valendo 1 ponto) ou “Não” (valendo 0 pontos), com relação a sua randomização, cegamento e descrição das perdas nos seguimentos, como descrito no quadro 3 (JADAD *et al.*, 1996). Os estudos categorizados como “baixa qualidade metodologia” (pontuação de 0-2 pontos), foram excluídos, e os com “alta qualidade metodologia” (pontuação 3-5 pontos), foram incluídos. Posteriormente, os artigos selecionados foram avaliados quanto ao risco de viés, pela ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB2), sugerida pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (HIGGINS *et al.*, 2019).

Esse sistema classifica os estudos em “alto risco”, “algumas preocupações” e “baixo risco” com relação ao viés decorrente do processo de randomização, das intervenções pretendidas, dados incompletos, mensuração de desfecho e descrição dos resultados (ANEXO 2). Após a análise global do risco de viés os estudos são classificados como “baixo risco de viés”, “risco de viés moderado” ou “alto risco de viés”, sendo excluídos apenas estudos com alto risco de viés.

**Quadro 3.** Escala de Jadad

Escala de Jadad		
1. Estudo descrito como randomizado?	Sim	+1
	Não	0
2. Randomização apropriada?	Sim	+1
	Não	-1
	Não descrito	0
3. Estudo descrito como duplo-cego?	Sim	+1
	Não	0
4. Cegamento apropriado?	Sim	+1
	Não	-1
	Não descrito	0
5. Houve descrição das perdas?	Sim	+1
	Não	-1

**Fonte:** Adaptado de Jadad *et al.* (1996)

## 5. RESULTADOS

De início, uma busca detalhada foi realizada, com um algoritmo construído no MESH (*Medical Subject Headings*) com o booleano “and”. Após a busca dos artigos e da seleção por pares usando o software *Rayyan*, obteve-se apenas um artigo que respondia à questão norteadora. Chegou-se à conclusão de que pela alta abrangência do algoritmo MESH delineado, muitos artigos foram selecionados e poucos – quase nenhum – realmente se enquadram nos objetivos desta revisão. Em suma, pela busca com um maior número de descritores, encontrou-se poucos artigos.

Foi realizada uma segunda busca – com diferentes ferramentas de busca – usando as combinações descritas no quadro 2. Sendo a primeira combinação: (“*Schizophrenia* [Mesh] AND *Transcranial Magnetic Stimulation* “[Mesh]) AND “*Tobacco*”. Com outra combinação ((*schizophrenia*) AND (*transcranial magnetic stimulation*)) AND (*nicotine*) e a terceira combinação sendo ((*schizophrenia*) AND (*transcranial magnetic stimulation*)) AND (*Cigarette Smoking*). Essas combinações resultaram em uma ampla gama de artigos referentes ao assunto abordado. Ressalta-se que os critérios de elegibilidade e exclusão descritos na metodologia desta revisão foram aplicados nas bases de dados durante a pesquisa.

Em exceção, pesquisas na base de dados - PubMed - obtiveram sucesso com uso do algoritmo MESH, segue o algoritmo: (("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenias" OR "Schizophrenic Disorders" OR "Disorder, Schizophrenic" OR "Disorders, Schizophrenic" OR "Schizophrenic Disorder") AND ("Transcranial Magnetic Stimulation"[Mesh] OR "Stimulation, Transcranial Magnetic")) AND ("Tobacco").

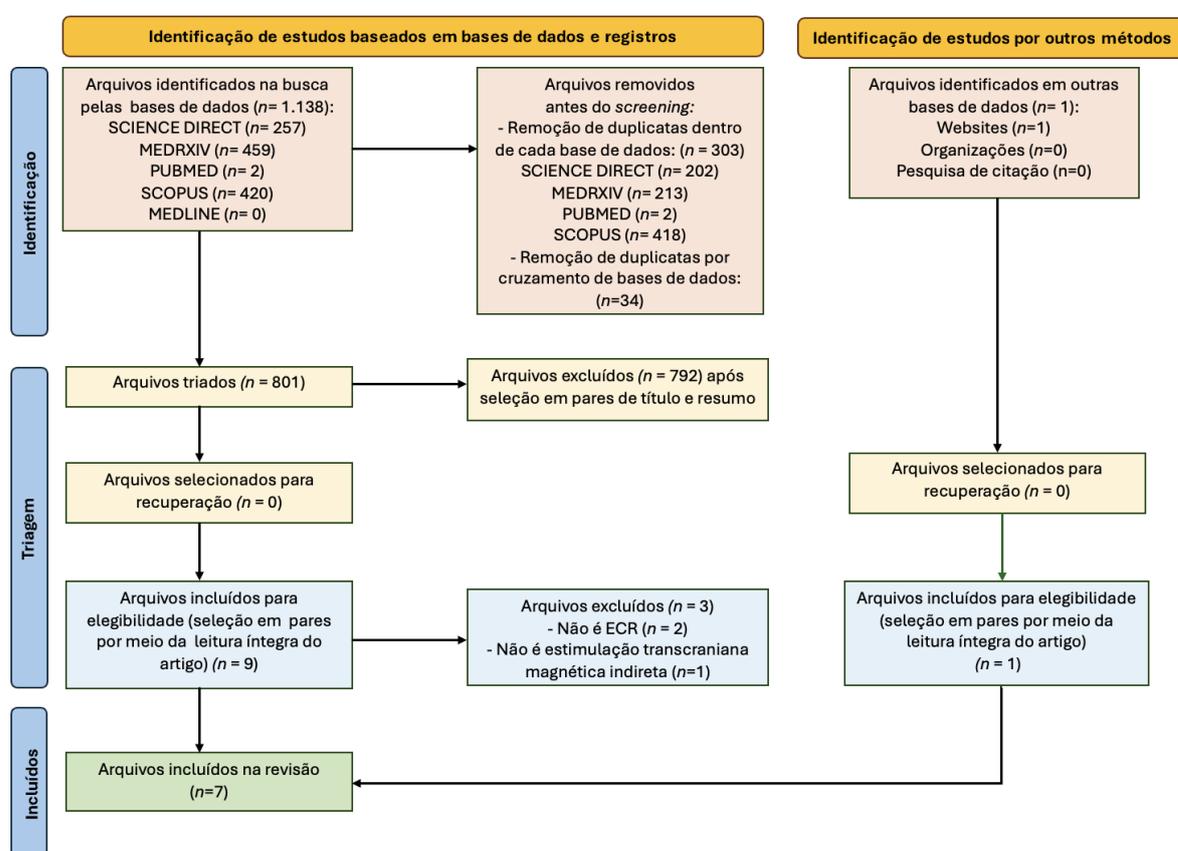
((("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenias" OR "Schizophrenic Disorders" OR "Disorder, Schizophrenic" OR "Disorders, Schizophrenic" OR "Schizophrenic Disorder") AND ("Transcranial Magnetic Stimulation"[Mesh] OR "Stimulation, Transcranial Magnetic")) AND ("nicotine").

((("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenias" OR "Schizophrenic Disorders" OR "Disorder, Schizophrenic" OR "Disorders, Schizophrenic" OR "Schizophrenic Disorder") AND ("Transcranial Magnetic Stimulation"[Mesh] OR "Stimulation, Transcranial Magnetic")) AND ("cigarette smoking ").

De maneira sucinta, foi-se resumido o processo na Figura 1, baseado no fluxograma Prisma (2020), em que se descreve a identificação de estudos baseados nas bases de dados citados anteriormente na metodologia e identificação de estudos por outros métodos.

Na primeira etapa, buscou-se possíveis artigos nas bases de dados usando as combinações descritas acima, sendo identificados 1.138 artigos, após a remoção de duplicatas (usando o *EndNote*) dentro de cada plataforma, obteve-se 835 artigos. Finalmente, cruzou-se as bases de dados e foram removidos (por meio do *Rayyan*) as duplicatas, chegou-se à quantidade de 801 artigos. Após a triagem dos artigos – realizando a leitura do título e resumo – através da plataforma usando o software *Rayyan*, 9 artigos foram incluídos para a leitura do seu texto na íntegra. Por fim, resultaram-se em 7 artigos.

**Figura 1: Fluxograma da estratégia de buscas**



**Fonte:** Autor próprio (2025)

Em seguida, os 7 artigos selecionados foram avaliados quanto a sua qualidade metodológica, pela escala de Jadad. Os resultados constam no quadro 4. Desses estudos, apenas 2 apresentaram pontuação inferior a 3 pontos, caracterizando baixa qualidade metodológica, sendo assim excluídos da revisão. Posteriormente, os 6 artigos foram analisados quanto ao risco de viés pela ferramenta RoB2, os resultados constam no quadro 5, nenhum dos artigos selecionados apresentou alto risco de viés, sendo todos incluídos.

**Quadro 4.** Pontuações na Escala de Jadad

Perguntas	Pontuação						
	Wanli Huang (2016)	Scott Moeller (2022)	Radovan Prikryl (2014)	Wenjuan Wang (2022)	Daniel Kamp (2018)	Karolina Kozak (2018)	Xiaoming Du (2024)
Estudo descrito como randomizado?	1	1	1	1	1	1	1
Randomização apropriada?	1	-1	1	0	0	-1	1
Estudo descrito como duplo-cego?	1	1	1	1	0	1	1
Cegamento apropriado?	1	1	1	0	0	1	1
Houve descrição das perdas?	1	1	1	0	1	1	1
<b>Total</b>	<b>5/5</b>	<b>4/5</b>	<b>5/5</b>	<b>2/5</b>	<b>2/5</b>	<b>3/5</b>	<b>5/5</b>

Fonte: Adaptado de Jadad *et al.* (1996)

**Quadro 5.** Pontuação RoB2

Domínios	Autor (ano)				
	Wanli Huang (2016)	Scott Moeller (2022)	Radovan Prikryl (2014)	Karolina Kozak (2018)	Xiaoming Du (2024)
<b>Domínio 1a</b>	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
<b>Domínio 1b</b>	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
<b>Domínio 2</b>	Baixo risco	Baixo risco	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Baixo risco
<b>Domínio 3</b>	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
<b>Domínio 4</b>	Baixo risco	Baixo risco	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Baixo risco
<b>Domínio 5</b>	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
<b>Viés Geral</b>	Baixo risco	Baixo risco	Moderado risco	Moderado risco	Baixo risco

Fonte: Adaptado de Higgins *et al.* (2019)

Após avaliação do nível de evidência e do risco de viés, foi realizada a leitura dos 05 artigos na íntegra, cujo principais resultados foram sumarizados no quadro 06 abaixo.

**Quadro 6.** Quadro de extração de dados

Autor, ano, país	Desenho de estudo	Intervenção	Crterios de elegibilidade	Desfechos	Resultado	<i>p</i>
Wanli Huang; 2016; China	Ensaio clínico randomizado n (total) = 37 n (SZ) = 19 M = 19 F = 0  n (CON) = 18 M = 19 F = 0	EMTr frequência: 10 Hz 2000 pulsos/sessão, 21 sessões em 3 semanas	Homens com esquizofrenia pelos DSM-5, idade de 18-60 anos, fumantes de >10 cigarros/dia há mais de 2 anos, sem intenção de parar de fumar	Número de cigarros	A EMT demonstrou efeitos positivos na redução do número de cigarros por dia	<i>p</i> < 0,001
Scott Moeller; 2022; EUA	Ensaio clínico randomizado n (total) = 20 n (SZ) = 10 M = 7 F = 3  n (CON) = 10 M = 7 F = 3	EMTr frequência: 10 Hz 1800 pulsos/sessão, 15 sessões em 03 semanas	Idade: 18–60 anos, diagnóstico esquizofrenia e do transtorno do uso de tabaco pelo DSM-5, toxicologia negativa para substâncias ilícitas	Número de cigarros Latência até o 01º cigarro do dia	A EMT demonstrou aumentar o tempo de latência. Contudo, não alterou o número de cigarros por dia	<i>p</i> = 0,170

<p>Radovan Prikryl; 2014; República Tcheca</p>	<p>Ensaio clínico randomizado n (total) = 35 n (SZ) =18 M = 18 F = 0  n (CON) = 17 M=17 F=0</p>	<p>EMTr frequência: 10 Hz 2000 pulsos/sessão 21 sessões em 3 semanas</p>	<p>Homens com esquizofrenia (CID-10), idade:18-60 ano, transtorno por uso de tabaco pelo DSM-5, sem comorbidades psiquiátricas toxicologia negativa para substâncias ilícitas e álcool</p>	<p>Número de cigarros</p>	<p>Houve redução do número de cigarros fumados por dia. que permanece por 3 semanas após o fim do tratamento</p>	<p><math>p &lt; 0,01</math></p>
<p>Karolina Kozak; 2018; Canadá</p>	<p>Ensaio clínico randomizado n (total) = 27 n (SZ) =13 M = 12 F = 1  n (CON) = 14 M=11 F=3</p>	<p>EMTr frequência: 20 Hz, 750 pulsos/sessão, 02 sessões por dia 6 sessões em 03 dias</p>	<p>Grupo submetido à EMTr: fumantes com esquizofrenia, idade de 18-60 anos Controle: Pacientes fumantes, sem comorbidades psiquiátricas, idade:18- 60 anos</p>	<p>Número de cigarros Questionário para avaliar fissura (T- QSU) Questionário para avaliar abstinência (MNWS)</p>	<p>A administração da EMT de forma aguda é insuficiente para eliminar os efeitos induzidos pelo vício nos pacientes</p>	<p><math>p &gt; 0,05</math></p>

Xiaoming Du; 2024; EUA	Ensaio clínico randomizado n (total) = 30 n (SZ) =18 M = 11 F = 7  n (CON) = 12 M=9 F=3	EMTr Frequência: 10 Hz 1200 pulsos/sessão, 20 sessões em 4 semanas	Diagnóstico de esquizofrenia pelo e dependência em nicotina pelo DSM-4, exclusão de gravidez, abuso de substâncias ilícitas e álcool	Teste de Dependência de Nicotina de Fagerström	Houve uma redução no número de cigarros fumados por dia	$p = 0,02$
------------------------------	---	--	--	--	--	------------

**Fonte:** Autor próprio (2025).

**Legenda:** total: número de participantes do estudo; M: participantes do sexo masculino; F: participantes do sexo feminino; CON: grupo controle; SZ: pacientes esquizofrênicos, pacientes submetidos à intervenção; EMTr: estimulação magnética transcraniana repetida; T-QSU: Tiffany Questionnaire for Smoking Urges; MNWS: Minnesota Nicotine Withdrawal Scale. Os valores de p foram retirados dos estudos, foram obtidos a partir da análise estatística usando-se o ANOVA, do número de cigarros consumidos por dia. Todos os estudos assumiram valores de  $p < 0,05$ .

Radovan Prikryl *et al.* (2014) conduziram um estudo duplo cego em 40 pacientes esquizofrênicos diagnosticados pelo CID-10 e em tratamento com antipsicóticos ou similares por pelo menos 06 semanas. Excluiu-se participantes que tinham outras comorbidades psiquiátricas e que tinham adicção em outras substâncias psicoativas. Os pacientes fumavam ao mínimo 10 cigarros por dia por pelo menos 02 anos. Ao todo, 40 pessoas, todas do sexo masculino, foram submetidas ao estudo, sendo 20 alocadas para o grupo exposto à EMT e 20 alocados ao grupo controle, numa distribuição 1:1.

Foram feitas 21 sessões de EMTr de alta frequência (10 Hz) aplicada no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo do paciente em um período de 03 semanas. Para avaliar a eficácia do tratamento, foi quantificado o número de cigarros fumados nos 07 dias antes do tratamento, durante a estimulação, 14 e 21 dias após o fim do tratamento para seguimento. Os pacientes do grupo tratado fumaram menos cigarros a partir da segunda semana, havendo uma redução de 12,93% em relação ao número antes da intervenção, tendo um  $p < 0,01$ . O valor de significância do  $p$  adotado no estudo foi de  $p < 0,05$  (PRIKRYL, 2014).

Já no estudo de Karolina Kozak (2018), também um estudo duplo cego, pareado, realizado com 27 pacientes, alocados em 02 grupos, o grupo controle com 14 pacientes fumantes sem comorbidades psiquiátricas e outro submetido à intervenção composto por 13 pacientes fumantes portadores de esquizofrenia. O estudo objetivou determinar o efeito da EMT de alta frequência (20Hz) direcionada ao córtex pré-frontal dorsolateral, na fissura pelo tabaco e abstinência. A técnica de EMTr a curto prazo, num período de 03 dias, sendo aplicada 02 vezes ao dia durante esse período, sendo realizado, ao todo, 06 tratamentos.

Avaliaram-se os pacientes logo após fumar, após 16 horas de abstinência e após a recaída, os desfechos primários mediram a fissura pelo tabaco, abstinência dos cigarros e cognição. Para quantificar o desejo, foi utilizado o Questionário Tiffany para Desejos de Fumar (T-QSU) e a Escala de Abstinência de Nicotina de Minnesota (MNWS). Após utilização do teste ANOVA (Análise de Variância) de duas vias. O estudo concluiu que a administração de EMTr a curto prazo não pode ser suficiente para modificar a cognição, o desejo e reduzir o número de cigarros consumidos, por dia, em fumantes com esquizofrenia. O valor de significância de  $p$  considerado no estudo foi de  $p < 0.05$  (KOZAK, 2018).

Na pesquisa de Wanli Huang (2016), um estudo randomizado duplo cego, realizado com pacientes diagnosticados com esquizofrenia pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição (DSM-4), em condições estáveis por pelo menos 6 meses, que fumam mais de 10 cigarros por dia e que não possuíam intenção de parar de fumar. O grupo alvo recebeu 21 sessões de EMT de repetição em 3 semanas, com a intensidade de 10 Hz. Como

resultado do estudo evidenciou-se que o número de cigarros fumados no grupo alvo apresentou decréscimo a partir da primeira semana de tratamento, apresentando valor de  $p < 0,001$ , enquanto os pacientes do grupo controle não sofreram alterações significativas na quantidade de cigarros fumados. Observou-se concomitantemente que há uma diminuição ainda maior conforme a progressão das semanas do tratamento. O valor de significância de  $p$  considerado no estudo foi de  $p < 0.05$ .

No estudo de Xiaoming Du (2024), um estudo randomizado duplo cego, realizado com pacientes diagnosticados com esquizofrenia pelo DSM-4, viciados em nicotina, sem uso de outras substâncias associadas foram submetidos a EMT de repetição por 4 semanas, em um total de 20 sessões, realizadas com intensidade de 10 Hz. Por fim, não foram identificados pacientes que pararam completamente de fumar, contudo, análises exploratórias demonstraram que houve uma redução no número de cigarros fumados por dia ao final do tratamento com EMT. O valor de significância de  $p$  considerado no estudo foi de  $p < 0.05$ .

No estudo de Scott J. Moeller *et al.* (2022), testou-se a viabilidade de um ensaio clínico realizando como intervenção a EMTr de alta frequência no transtorno por uso de nicotina de pacientes esquizofrênicos. Os pacientes tiveram seu diagnóstico de esquizofrenia e de transtorno do uso de tabaco confirmados pelo DSM-5 e toxicológico negativo para drogas ilícitas (exceto cannabis). Excluiu-se pacientes com outras comorbidades psiquiátricas, transtorno por uso de outras substâncias e que tinham contra-indicações à ressonância magnética. Foram alocados em dois grupos, sendo que o grupo alvo recebeu 15 sessões de EMT durante 03 semanas, com intensidade de 10 Hz. Como resultado, observou-se que não houve alteração no número de cigarros consumidos pelos pacientes submetidos à EMT ( $p = 0.170$ ), mas que houve uma alteração na latência do tempo para consumir o primeiro cigarro do dia. O valor de  $p$  adotado pelo estudo foi de  $p < 0,05$ .

## 6. DISCUSSÃO

A partir da análise dos artigos, observou-se que a publicação de artigos acerca do uso da EMT no tratamento do transtorno por uso de nicotina de pacientes esquizofrênicos é escassa. Apesar do grande potencial da EMT e sua capacidade de induzir mudanças na função cerebral, por seu recente uso no combate à adicção nessa população, ainda não existem protocolos bem definidos. Diante disso, serão abordados os principais fatores que influenciaram na eficácia da EMT no tratamento da dependência de nicotina e análise da sua eficácia desse tratamento.

A literatura reforça que a alta frequência tem uma melhor efetividade no tratamento da adicção em comparação a outros tratamentos (como os antipsicóticos), principalmente na capacidade de induzir a ativação de áreas cerebrais que estejam hipoativadas e que exercem efeitos neurofisiológicos inibitórios no transtorno por uso de nicotina (DASKALAKIS *et al.*, 2006; KHEDR *et al.*, 2007). Quanto à frequência avaliada em Hz da EMT, os tratamentos que apresentaram melhor eficácia para a redução do número de cigarro ou no desejo de fumar, utilizaram uma frequência alta de 10 Hz (PRIKRYL, 2014; WANLI HUANG, 2016; XIAOMING DU, 2024). No entanto, outros estudos que utilizaram frequências superiores a 10 Hz não demonstraram eficácia no controle da dependência (KOZAK *et al.*, 2018). Um possível fator que pode ter influenciado esse resultado é a duração das sessões, que foram aplicadas em 3 dias, enquanto aqueles que relataram efeitos positivos adotaram protocolos mais prolongados, com sessões estendidas por três a quatro semanas.

Os dados acima nos levam a avaliação de outra variável importante, a duração do tratamento. Estudos como o de Prikryl *et al.* (2014) e Huang *et al.* (2016) apontam que protocolos com maior número de sessões, como 21 aplicações ao longo de três semanas, podem reduzir o consumo de cigarros. Por outro lado, investigações que aplicaram menor número de sessões não demonstraram resultados tão positivos Kozak *et al.* (2018) e Moeller *et al.* (2022). Esses resultados são concordantes com a literatura visto que em pacientes esquizofrênicos uma taxa particularmente alta de recaída rápida ocorre após a descontinuação da terapia, mostrando que o tratamento a longo prazo é indispensável para eficácia do tratamento (CATHER, *et al.*, 2017).

Ademais, deve-se levar em consideração a região cerebral estimulada. A principal área a ser estimulada por todos os estudos foi o córtex pré-frontal em suas regiões dorsolateral. Além do córtex pré-frontal, alguns estudos como Moeller (2022), decidiram realizar também a estimulação de áreas específicas tais como a ínsula, baseando-se no fato de sua associação com

sintomas hedônicos e de desejo estarem associados à síndrome de abstinência e desejo no consumo de cigarros (REGNER *et al.*, 2019), entretanto, não apresentaram melhores resultados por isso. Logo, a área cerebral estimulada não foi o diferencial na resposta ao tratamento, visto que a estimulação da mesma região apresentava diferenças na eficácia da terapia. Isso sugere que outras áreas podem estar relacionadas, como a rede parietal e os gânglios da base, que possuem influência no tabagismo, com diminuição do coeficiente de integração o que influencia positivamente no desejo de fumar (SHUANG LI *et al.*, 2024).

Com relação à população, observa-se que na maioria dos estudos a amostra de paciente era pequena, variando de 20 a 91 indivíduos. Esse aspecto pode ser atribuído, principalmente, à maior especificidade dos critérios de elegibilidade, que além da condição de portador da esquizofrenia, exigiam idade entre 18-60 anos, transtorno por uso de nicotina a aproximadamente 1 ano, termo de consentimento assinado, e em alguns casos ter fluência na língua inglesa. Apesar da esquizofrenia ser uma condição prevalente, cerca de 1% da população mundial, esses critérios restritivos resultaram em amostras reduzidas (BAUER *et al.*, 2015).

Quanto às características da população, observa-se que a maioria dos estudos é composta pela população masculina, sendo que 2 ensaios clínicos não recrutaram nenhuma mulher, e nesses estudos houve redução do desejo de fumar e do tabagismo geral. A literatura aponta que em geral as mulheres têm mais dificuldade de parar de fumar do que os homens, devido às alterações farmacocinéticas da nicotina mediado por estrogênio quanto às alterações de humor decorrente do ciclo menstrual que predispõem a maior uso (PAULY, 2009). Entretanto, não foram encontrados relatos na literatura sobre a diferença entre gênero na dependência nicotínica em pacientes esquizofrênicos.

Para avaliar a efetividade do tratamento, foram analisados o tempo em que o paciente levava para fumar o primeiro cigarro do dia, a quantidade de cigarros fumados, a alteração do fluxo sanguíneo da ínsula e se houve alteração no desejo do cigarro. Embora alguns estudos tenham mostrado que houve redução no consumo, em outros foi observado uma redução no desejo, mas sem alteração do número de cigarros consumidos.

Em relação à quantidade de cigarros consumidos pelos participantes durante os estudos, houve uma pequena alteração, com diminuição no número de cigarros por dia nos estudos no tratamento de 4 semanas (DU *et al.*, 2014) e no tratamento de 3 semanas (PRIKRYL *et al.*, 2014; HUANG *et al.*, 2016), com diferenças estatísticas em comparação ao grupo de

esquizofrênicos que não recebeu a EMT. Em contrapartida, o estudo de Moeller *et al.* (2022) não apresentou diferenças sobre a quantidade de cigarros fumados pelos participantes que receberam estimulação transcraniana magnética no tratamento de 2 semanas e meia (17 sessões de EMT). A diferença entre os resultados pode ser devido à variação do tempo de duração da terapia nos artigos e na quantidade de sessões realizadas, onde terapias mais curtas podem ter levado a resultados menos expressivos. Deve-se lembrar que as taxas de remissão completa do transtorno por uso de nicotina nessa população específica são extremamente baixas, pelo baixo nível de pesquisas com enfoque em intervenções sobre o abuso de nicotina (JOHNSTONE *et al.*, 2024).

Por fim, para avaliação das diferentes dimensões da dependência do tabaco foram aplicadas escalas. No estudo de Xiaoming Du (2024), a escala FTND (Fagerström Test for Nicotine Dependence) foi empregada para medir a gravidade da dependência de nicotina. Já no estudo de Karolina Kozak (2018) utilizou o TQSU (Tiffany Questionnaire for Smoking Urges) e a M-NWS (Minnesota Nicotine Withdrawal Scales) para avaliar o desejo de fumar e os sintomas de abstinência, todavia nenhum efeito significativo foi observado em relação ao EMT em ambos os grupos. Embora a diferença entre os grupos não tenha sido estatisticamente significativa ( $p = 0.14$ ), as análises exploratórias revelaram uma tendência de redução no escore do FTND, especialmente ao final da terceira ( $p = 0.05$ ) e quarta semana ( $p = 0.049$ ), sugerindo uma propensão a redução na gravidade da dependência com o tempo. Este achado é semelhante ao encontrado em estudos de farmacoterapia para cessação do tabagismo nestes pacientes, uma vez que também necessitam de terapias prolongadas e com manutenção para prevenção de recaídas (EVINS, *et al.*, 2018).

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho se destaca por abordar uma tecnologia inovadora e pouco explorada, a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), como alternativa para o tratamento da dependência de nicotina em pacientes esquizofrênicos. A esquizofrenia e o tabagismo são desafios globais de saúde pública, e a EMT surge como uma intervenção promissora para essa população, que tem dificuldades em aderir a tratamentos convencionais. No entanto, ainda há pouca informação consolidada sobre sua eficácia, tornando esta revisão uma contribuição relevante para ampliar o conhecimento sobre o tema.

Os estudos analisados indicam que a EMT, especialmente em altas frequências aplicadas ao córtex pré-frontal dorsolateral, tem uma relação direta na redução do consumo de tabaco e auxilia no controle dos sintomas negativos da esquizofrenia. Apesar de a literatura ainda ser limitada, os achados sugerem que essa tecnologia pode complementar os tratamentos tradicionais. Para consolidar sua aplicação clínica, são necessários estudos com amostras maiores e metodologias mais padronizadas, garantindo maior precisão na avaliação dos seus efeitos.

Esta revisão reforça a importância de investir em pesquisas sobre a EMT como estratégia para o combate ao tabagismo em esquizofrênicos. Com mais evidências científicas, essa tecnologia pode ganhar espaço na prática médica e contribuir para o enfrentamento de um problema de saúde pública, oferecendo uma nova perspectiva de tratamento para um grupo de pacientes que enfrenta desafios significativos na cessação do tabagismo. Em suma, essa técnica apresenta valor de  $p$  significativa, tendo uma importância científica e clínica alta.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia**. 3. ed. Washington, DC, 2021.

ANDRADE, A. *et al.* Genetic Associations between Voltage-Gated Calcium Channels and Psychiatric Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 14, p. 3537, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20143537>.

ARANHA, M. ETIOLOGIA DAS ALUCINAÇÕES. **Ciências & Cognição**, v. 2, 28 mar. 2009.

ARDI, A. E.; QUEVEDO, J.; SILVA, A. G. Esquizofrenia: teoria e clínica. **Porto Alegre: Artmed**, p. 37-44, 2015.

BAUER, M. S. *et al.* Effects of diagnostic inclusion criteria on prevalence and population characteristics in database research. **Psychiatric Service**, v.66, n. 2, p. 141-148. DOI: 10.1176/appi.ps.201400115.

BRAMI-CHERRIER, K. *et al.* Cocaine-mediated circadian reprogramming in the striatum through dopamine D2R and PPAR $\gamma$  activation. **Nature communications**, v. 11, n. 1, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18200-6>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados**. Brasília, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Fundamentação teórica Esquizofrenia**, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do ministro. **PORTARIA Nº 364, DE 9 DE ABRIL DE 2013**. Brasília, 2013.

BRUNELIN, J.; GALVAO, F.; MONDINO, M. Twice daily low Frequency rTMS for treatment-resistant auditory hallucinations. **International Journal of Clinical and Health Psychology**, v. 23, n. 1, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2022.100344>.

CAPONNETTO, P. *et al.* Smoking cessation and reduction in schizophrenia (SCARIS) with e-cigarette: study protocol for a randomized control trial. **Trials**, v. 15, n. 88, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1186%2F1745-6215-15-88>.

CARPENTER, W. T. *et al.* Espectro da Esquizofrenia e Outros Transtornos Psicóticos. In: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR**. 5. ed. Artmed, Porto Alegre, p. 87-123, 2014.

CATHER, C. *et al.* Achieving Smoking Cessation in Individuals with Schizophrenia: Special Considerations. **CNS Drugs**, v. 31, p. 471-481, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0438-8>.

CENCI, D. *et al.* Psychomotor symptoms in chronic cocaine users: An interpretative model. **International journal of environmental research and public health**, v. 19, n. 3, p. 1897, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19031897>.

CHESNEY, E. *et al.* The impact of cigarette smoking on life expectancy in schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar affective disorder: An electronic case register cohort study. **Schizophrenia Research**, v. 238, p. 29-35, Dec. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.09.006>.

CHUNG, S. W. *et al.* Measuring Brain Stimulation Induced Changes in Cortical Properties Using TMS-EEG. **Brain Stimulation**, v. 8, n. 6, p. 1010-1020, Nov. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.07.029>.

CLARIVATE ANALYTICS. **EndNote Web**, 2024. Disponível em: <https://access.clarivate.com/login?app=endnote>. Acessado em: 17/05/2024.

COSTA, M. A. S. G. *et al.* Esquizofrenia: perspectivas atuais acerca do diagnóstico, tratamento e evolução clínica da doença. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 1, p. 61–71, 3 Jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n1-007>.

DALGALARRONDO, P. **Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais**. 3. ed. PortoAlegre: Artmed, 2019.

DASKALAKIS, Z. J. *et al.* The Effects of the repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. **Experimental Brain Research**, v. 174, n. 3, p. 403-412, 2006. DOI: [10.1007/s00221-006-0472-0](https://doi.org/10.1007/s00221-006-0472-0).

DESALEGN, D.; ABDU, Z.; HAJURE, M. Prevalence of tobacco dependence and associated factors among patients with schizophrenia attending their treatments at southwest Ethiopia; hospital-based cross-sectional study. **PLOS ONE**, v. 16, n. 12, p. 261154, 15 Dec. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261154>.

DICKERSON, F. *et al.* Cigarette Smoking by Patients With Serious Mental Illness, 1999–2016: An Increasing Disparity. **Psychiatric Services**, v. 69, n. 2, p. 147–153, Fev. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201700118>.

DING, J. B.; HU, K. Cigarette smoking and schizophrenia: Etiology, clinical, pharmacological, and treatment implications. **Schizophrenia research and treatment**, v. 2021, n. 1, p. 7698030, 2021.

DU, X., *et al.* Combining neuroimaging and brain stimulation to test alternative causal pathways for nicotine addiction in schizophrenia. **Brain Stimulation**, v. 17, n. 2, p. 324-332, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2024.02.020>.

EVINS, A. E. *et al.* Maintenance pharmacotherapy normalizes the relapse curve in recently abstinent tobacco smokers with schizophrenia and bipolar disorder. **Schizophrenia Research**, n. 183, p. 124-129, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.018>.

FELICIANO, G. D.; COSTA, R. R. As teorias etiológicas da esquizofrenia. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 7, n. 14, p. e141138, 2024. DOI: [10.55892/jrg.v7i14.1138](https://doi.org/10.55892/jrg.v7i14.1138).

FREGNI, F.; MARCOLIN, M. A. O retorno da estimulação cerebral na terapêutica dos transtornos neuropsiquiátricos: o papel da estimulação magnética transcraniana na prática

clínica. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 31, n. 5, p. 221–230, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832004000500005>.

FREITAS, B. S. *et al.* Perfil De Usuários Diagnosticados Com Esquizofrenia De Um Caps Do Interior De Rondônia. **Nucleus**, v. 14, n. 1, abr. 2017. DOI: <https://doi.org/10.3738/1982.2278.1704>.

GIRALDI, A.; CAMPOLIM, S. Novas abordagens para esquizofrenia. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 2, p. 6-8, jun. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.21800/S0009-67252014000200003>.

GOSWAMI, S. *et al.* Courses of substance use and schizophrenia in the dual-diagnosis patients: is there a relationship? **Indian Journal of Medical Research**, v. 57, n. 8, p. 338-346, 2003.

GREGG, L.; BARROWCLOUGH, C.; HADDOCK, G. Development and validation of a scale for assessing reasons for substance use in schizophrenia: the ReSUS scale. **Addictive Behaviors**, v. 34, e. 10, p. 830-837, Oct. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2009.03.004>.

HASIN, D. S. *et al.* U.S. Adults With Pain, a Group Increasingly Vulnerable to Nonmedical Cannabis Use and Cannabis Use Disorder: 2001–2002 and 2012–2013. **The American Journal of Psychiatry**, V. 177, e. 7, p. 611-618, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030284>.

HENNEKENS, C. H. *et al.* Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. **American heart journal**, v. 150, n. 6, p. 1115–1121, Dec. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.007>.

HIGGINS, J.P.T., *et al.* Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. **Cochrane Training**, 2019. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>.

HUANG, H. *et al.* Reconfiguration of Functional Dynamics in Cortico-Thalamo-Cerebellar Circuit in Schizophrenia Following High-Frequency Repeated Transcranial Magnetic Stimulation. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 16, 25 July 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffnhum.2022.928315>.

HUANG, W. *et al.* Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cigarette smoking in patients with schizophrenia. **Shangai Archives of Psychiatry**, v. 28, n.6, p. 309-317, 2016. DOI: <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.216044>.

JADAD A.R., *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clinical Trials**, v.17, n. 1, p. 1-12, 1996.

JOHNSTONE, S. *et al.* Effects of acute smoking abstinence among people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of laboratory studies. **Schizophrenia Research**, v. 274, p. 220-236, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.09.025>.

KELLY, T. M.; DALEY, D. C. Integrated treatment of substance use and psychiatric disorders. **Social work in public health**, v. 28, n. 3–4, p. 388–406, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1080/19371918.2013.774673>.

KESSI, M. *et al.* Calcium channelopathies and intellectual disability: a systematic review. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 16, n. 1, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01850-0>.

KHEDR, E. M. *et al.* Modulation of motor cortical excitability following rapid-rate transcranial magnetic stimulation. **Clinical Neurophysiology**, v. 118, n. 1, p. 140-145, 2007. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.09.006.

KIVIMIES, K. *et al.* Opioid abuse and hospitalization rates in patients with schizophrenia. **Nordic Journal of Psychiatry**, v. 70, n. 2, p. 128-132, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3109/08039488.2015.1059884>.

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

KRISHNADAS, R. *et al.* Nicotine dependence and illness severity in schizophrenia. **British Journal of Psychiatry**, v. 201, n. 4, p. 306–312, Oct. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.107953>.

LEFAUCHEUR, J. P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clinical Neurophysiology**, v. 125, p. 2150- 2206, Feb. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>.

LEON, J. *et al.* Initiation of daily smoking and nicotine dependence in schizophrenia and mood disorders. **Schizophrenia Research**, v. 56, n. 1-2, July 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00217-1](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00217-1).

LEWINE, R.; HART, M. Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 175, p. 315-333, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64123-6.00022-9>.

LI, Y. *et al.* Nicotine dependence in community-dwelling Chinese patients with schizophrenia. **General Psychiatry**, v. 32, n. 1, p. 100014, Feb. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/gpsych-2018-100014>.

LIU, J.-L.; TAN, Z.-M.; JIAO, S.-J. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with olanzapine and amisulpride for treatment-refractory schizophrenia. **World journal of psychiatry**, v. 13, n. 7, p. 453–460, 19 July 2023. DOI: <https://doi.org/10.5498/wjp.v13.i7.453>.

LUBMAN, D. I.; KING, J. A.; CASTLE, D. J. Treating comorbid substance use disorders in schizophrenia. **International review of psychiatry (Abingdon, England)**, v. 22, n. 2, p. 191–201, May. 2010. DOI: <https://doi.org/10.3109/09540261003689958>.

MANION, M. T. C.; GLASPER, E. R.; WANG, K. H. A sex difference in mouse dopaminergic projections from the midbrain to basolateral amygdala. **Biology of sex differences**, v. 13, n. 1, Dec. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00486-4>.

MARTINEZ, D. *et al.* Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. **Biological psychiatry**, v. 58, n. 10, p. 779–786, Nov. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.044>.

MATSUDA, T. *et al.* Pioneer Factor NeuroD1 Rearranges Transcriptional and Epigenetic Profiles to Execute Microglia-Neuron Conversion. **Neuron**, v. 101, n. 3, p. 472-485, Feb. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.12.010>.

MCCUTCHEON, R. A.; MARQUES, T. R.; HOWES, O. D. Schizophrenia-An Overview, **JAMA Psychiatry**, v. 77, n. 2, p. 201-210, Feb. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>.

MCKEE, S. A. *et al.* Effects of the nicotinic receptor antagonist mecamylamine on ad-lib smoking behavior, topography, and nicotine levels in smokers with and without schizophrenia: a preliminary study. **Schizophrenia Research**, v. 115, p. 317-324, Dec. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.07.019>.

MINICHINO, A. *et al.* Smoking behaviour and mental health disorders—mutual influences and implications for therapy. **International journal of environmental research and public health**, v. 10, n. 10, p. 4790–4811, 2013. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph10104790>.

MOELLER, S. J. *et al.* Deep rTMS of the insula and prefrontal cortex in smokers with schizophrenia: Proof-of-concept study. **Schizophrenia**, v. 8, n. 1, 2022. DOI: [10.1038/s41537-022-00224-0](https://doi.org/10.1038/s41537-022-00224-0).

MÜLLER, V. T. *et al.* O que é estimulação magnética transcraniana? **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 49, n. 1, p 20–31, 2013.

NAJIB, U. *et al.* Transcranial Brain Stimulation: Clinical Applications and Future Directions. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 22, e. 2, p. 233-251, Apr. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2011.01.002>.

NARDI, P. *et al.* Effects of psychiatric disorders on Type A acute aortic dissection pathogenesis and analysis of follow-up results. **Archives of Clinical and Experimental Surgery**, v. 4, p. 202-207, Jan. 2015.

OZTURK, H.; VENUGOPAL, S. Transcranial Magnetic Stimulation as a Therapeutic Option for Neurologic Diseases and Psychiatric Disorders: A Systematic Review. **Cureus**, v. 14, n. 8, e28259, 2022. DOI: <https://doi.org/10.7759%2Fcureus.28259>.

PAGE, M. J., *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, n. 160, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>.

PAULY, J.R. Gender differences in tobacco smoking dynamics and the neuropharmacological actions of nicotine. **Frontiers in Bioscience**, v. 13, n. 2, p. 505-516, 2008.

PETERCHEV, A. V. *et al.* Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: Definition, selection, and reporting practices. **Brain Stimulation**, v.5, p. 435- 453, Oct. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.10.001>.

PETERSEN, S. M. *et al.* Schizophrenia is associated with increased risk of subsequent substance abuse diagnosis: A nation-wide population-based register study. **Wiley**, v. 114, n. 12, July 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/add.14746>.

PINHO, S.; ROCHA, V.; VIEIRA-COELHO, M. A. Effectiveness of multimodal interventions focused on smoking cessation in patients with schizophrenia: A systematic review. **Schizophrenia research**, v. 231, p. 145–153, May. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.03.012>.

PRAKASH, S.; BALHARA, Y. P. S. Rare form of dyskinetic movements associated with alcohol withdrawal. **Indian journal of psychological medicine**, v. 38, n. 2, p. 163–164, Mar. 2016. DOI: <https://doi.org/10.4103%2F0253-7176.178816>.

PRIKRYL, R. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cigarette consumption in schizophrenia patients. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 49, p. 30-35, Mar. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.10.019>.

PROSS, B. *et al.* Smoking status ameliorates cholinergic impairments in cortical inhibition in patients with schizophrenia. **Brain Research**, v. 1812, p. 148380–148380, Aug. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148380>.

QATAR FOUNDATION. **Rayyan- Intelligent Systematic Review**, 2022. Disponível em: <<https://www.rayyan.ai/>>. Acessado em: 17 mai. 2024.

REGNER, M. F. *et al.* The insula in nicotine use disorder: Functional neuroimaging and implications for neuromodulation. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 103, p. 414–424, ago. 2019.

REZANSOFF, S. N.; MONIRUZZAMAN, A.; SOMERS, J. M. Temporal associations between medication adherence for patients with schizophrenia and opioid dependence: A 17-year Canadian Cohort Study. **Schizophrenia Research**, v. 210, p. 157-163, Aug. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.05.031>

ROLLEMBERG, E. V. *et al.* Abordagem terapêutica para cessação do tabagismo em esquizofrênicos: uma revisão de literatura. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**. v. 6, e. 3, p. 359-371, 2018.

ROSSI, P. -M. *et al.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. **Clinical Neurophysiology**, v. 126, n. 6, p. 1071-1107, June 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.00>.

ROSSI, S. *et al.* Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines.

**Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 132, n. 1, p. 269–306, Jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>.

ROSSI, S. *et al.* Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 12, p. 2008-2039, Dec. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>.

SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A. **Manual conciso de psiquiatria clínica**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 100, 2008.

ŠAGUD, M. *et al.* Nicotine dependence in Croatian male inpatients with schizophrenia. **BMC Psychiatry**, v. 18, n. 18, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1606-1>.

SAGUD, M.; PELES, A. M.; PIVAC, N. Smoking in schizophrenia: recent findings about an old problem. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 32, n. 5, p. 402-408, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1097/ycp.0000000000000529>.

**Schizophrenia**. World Health Organization, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>. Acessado em: 05/02/2025.

SHUANG LI. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation reshaped the dynamic reconfiguration of the executive and reward networks in individuals with tobacco use disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 365, p. 427-436, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.08.120>

SILVA, A. M. *et al.* Esquizofrenia: Uma Revisão Bibliográfica. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**. v. 13, n. 30, jan./mar. 2016.

SMITH, R. C. *et al.* Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study. **Schizophrenia Research**, v. 168, p. 260-266, Octo. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.011>.

THIAGARAJAN, S. K. *et al.* Integrative Roles of Dopamine Pathway and Calcium Channels Reveal a Link between Schizophrenia and Opioid Use Disorder. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, p. 4088, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24044088>.

TIDEY, J. W.; CASSIDY, R. N.; MILLER, M. E. Smoking Topography Characteristics of Very Low Nicotine Content Cigarettes, With and Without Nicotine Replacement, in Smokers With Schizophrenia and Controls. **Nicotine e Tobacco Research**, v. 18, p. 1807-1812, Sept. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntw089>.

TORRENS, M. *et al.* Psychiatric co-morbidity and substance use disorders: Treatment in parallel systems or in one integrated system? **Substance use & misuse**, v. 47, n. 8–9, p. 1005–1014, Jun. 2012. DOI: <https://doi.org/10.3109/10826084.2012.663296>.

TURI, Z.; PAULUS, W.; ANTAL, A. Functional Neuroimaging and Transcranial Electrical Stimulation. **Sage Journals Home**, v. 43, n. 3, p. 200-208, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1177/1550059412444978>.

WARD, H.B *et al.* Evidence for Schizophrenia-Specific Pathophysiology of Nicotine Dependence. **Front Psychiatry**, v. 27, n. 13, 2022. DOI: 10.3389/fpsy.2022.804055.

WING, V. C. *et al.* High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 139, e. 1-3, p. 264-266, Aug. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.006>.

WINTERER, G. Why do patients with schizophrenia smoke? **Current opinion in psychiatry**, v. 23, n. 2, p. 112–119, Mar. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1097/ycp.0b013e3283366643>.

ZHAO, W. *et al.* Transcranial Magnetic Stimulation over Left Inferior Frontal and Posterior Temporal Cortex Disrupts Gesture-Speech Integration. **Journal of Neuroscience**, v. 38, e. 8, p. 1891-1900, Feb. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1748-17.2017>.

ZHU, X. *et al.* The effect of transcranial direct current stimulation combined with working memory training on working memory deficits in schizophrenic patients: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 23, p. 826, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-022-06776-x>.

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### Tradução do checklist PRISMA

Seção/tópico	N.	Item do checklist	Relatado na página n.
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise ou ambas.	
<b>RESUMO</b>			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	
<b>INTRODUÇÃO</b>			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudos (PICOS).	
<b>MÉTODOS</b>			
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex.: endereço eletrônico), e, se disponíveis, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	
Critérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex.: anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato	

		com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na meta-análise).	
Processo de coleta de dados	1 0	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex.: formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	
Lista de dados	1 1	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.	
Risco de viés em cada estudo	1 2	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação, se foi feita durante o estudo ou no nível de resultados), e como essa informação foi usada na análise de dados.	
Medidas de sumarização	1 3	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média).	
Síntese dos resultados	1 4	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I <sup>2</sup> ) para cada meta-análise.	
Risco de viés entre estudos	1 5	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	
Análises adicionais	1 6	Descreva métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	

RESULTADOS			
Seleção de estudos	1 7	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	
Características de estudos	1 8	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	
Risco de viés em cada estudo	1 9	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	
Resultados de estudos individuais	2 0	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente, para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção; e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	
Síntese dos resultados	2 1	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	
Risco de viés entre os estudos	2 2	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	
Análises adicionais	2 3	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	
DISCUSSÃO			
Sumário de evidência	2 4	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).	
Limitações	2 5	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão	

		(ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, relato de viés).	
Conclusões	2 6	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.	
<b>FINANCIAMENTO</b>			
Financiamento	2 7	Descreva fontes de financiamento para revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática.	

**Fonte:** Ministério da Saúde, 2020

**ANEXO 2**

## RoB2 (Risk of Bias)

<b>Domain 1a: Risk of bias arising from the randomization process</b>	
Signalling questions	Response options
1a.1 Was the allocation sequence random?	Y / PY / PN / N / NI
1a.2 Was the allocation sequence concealed until clusters were enrolled and assigned to interventions?	Y / PY / PN / N / NI
1a.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
<b>Domain 1b: Risk of bias arising from the timing of identification or recruitment of participants in a cluster randomized trial</b>	
1b.1 Were all the individual participants identified and recruited (if appropriate) before randomization of clusters?	Y / PY / PN / N / NI
1b.2 If N/PN/NI to 1b.1: Is it likely that selection of individual participants was affected by knowledge of the intervention assigned to the cluster?	Y / PY / PN / N / NI
1b.3 Were there baseline imbalances that suggest differential identification or recruitment of individual participants between intervention groups?	Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
<b>Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>	
2.1a Were participants aware that they were in a trial?	Y / PY / PN / N / NI
2.1b. If Y/PY/NI to 2.1a: Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants assigned intervention during the trial?	Y / PY / PN / N / NI
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA / Y / PY / PN / N / NI

2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y / PY / PN / N / NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
<b>Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data</b>	
3.1a Were data for this outcome available for all clusters that recruited participants?	Y / PY / PN / N / NI
3.1b Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants within clusters?	Y / PY / PN / N / NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1a or 3.1b: Is there evidence that the result was not biased by missing data?	NA / Y / PY / PN / N
3.3 If N/PN to 3.2 Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA / Y / PY / PN / N / NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
<b>Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome</b>	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Y / PY / PN / N / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Y / PY / PN / N / NI
4.3a If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware that a trial was taking place?	NA / Y / PY / PN / N / NI
4.3b If Y/PY/NI to 4.3a: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA / Y / PY / PN / N / NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3b: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA / Y / PY / PN / N / NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
<b>Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result</b>	

5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y / PY / PN / N / NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from... 5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Y / PY / PN / N / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias	
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns

\*Note: Y: yes; PY: probably yes; PN: probably no; N: no; NI: no information.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A

Formulário para extração de dados

FORMULÁRIO EXTRAÇÃO DE DADOS	
<b>Identificação do estudo</b>	
ID do estudo	
Primeiro autor	
Ano de publicação	
País onde o estudo foi realizado	
Número do registro do protocolo do estudo	
Nome das intervenções	
Tamanho da amostra	
Duração do estudo	
Critérios de elegibilidade	
<b>Desenho do estudo</b>	
Qual o desenho do estudo?	
Como foi realizada a randomização?	
<b>Características da linha de base</b>	
Número de pacientes relatado na linha de base	
Tempo de tratamento	
Número de mulheres/homens	
Média de idade	
<b>Nome da intervenção</b>	
Tipo de intervenção	
Número de indivíduos randomizados	
Dosagem	
Frequência	

Número de aplicações	
Duração máxima de tratamento	
Duração máxima de seguimento	
<b>Instrumento de avaliação do desfecho de interesse</b>	
Qual o instrumento utilizado?	
No caso de escalas, qual o valor mínimo?	
No caso de escalas, qual o valor máximo?	
No caso de escalas, os valores mais elevados indicam piora do sintoma?	