

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rtms) in reducing cocaine use

Estimulação magnética transcraniana de repetição (EMTR) na redução do consumo de cocaína

Maria Isabel Brazil Protasio¹ 

João Paulo Lyra da Silva² 

¹Autora para correspondência. Grupo Neurofocus (Rio de Janeiro). Rio de Janeiro, Brasil. isabelbrazil@gmail.com

²Grupo Neurofocus (Rio de Janeiro). Rio de Janeiro, Brasil. silva.jpl.1957@gmail.com

ABSTRACT | There are no approved medications to treat the harmful use of cocaine¹ relevant and complex public health problem, what generates demand for effective forms of biological treatment. The therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to reduce the consumption of psychoactive substances has been explored since 2003^{2,3}. In an integrative review published in 2019, it was found the existence of seven experimental studies that indicated, as a whole, beneficial effects of the use of the technique in user⁴. Since then, new studies of both experimental and observational studies have been published on the subject. In the studies, new outcomes were examined, such as sleep improvement, in an observational study, and hedonic dysregulation, in an experimental study. From these studies, a more suitable horizon for clinical application of rTMS in the treatment of cocaine addiction in public health is noted. **AIMS:** To present the results of studies evaluating the efficacy of rTMS in reducing cocaine use since the 2019 review⁴. **METHOD:** The study by Protasio et al.⁴ reports an integrative review of seven trials

conducted from 2007 to 2016, which investigate the use of rTMS in individuals who abuse cocaine. In order to update research findings on the subject, the authors conducted an independent search for publications related to epidemiological studies from 2017 to the moment aimed to evaluate the use of rTMS for the treatment of individuals who abused cocaine use. The search was performed in PubMed/Medline and Google academic search systems, and the terms Transcranial Magnetic Stimulation AND Cocaine use disorder were used. The search on Google Scholar was considered until the 4th. a page for irrelevance to the theme in the two pages that followed (Figure. 1) **RESULTS:** Seven studies were found, four experimental and three observational. In two studies, irradiation was profound, and superficial in the others. Theta Burst stimulation was used in two studies. The dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) was the target of choice in five studies. In one study, 2000 pulses were applied and in three, 2400 pulses per session; in one, 1200, and two others, 600 pulses or less. In six studies, a reduction in cocaine use was observed (Table 1).

Figure 1. Flowchart showing result of the search selection

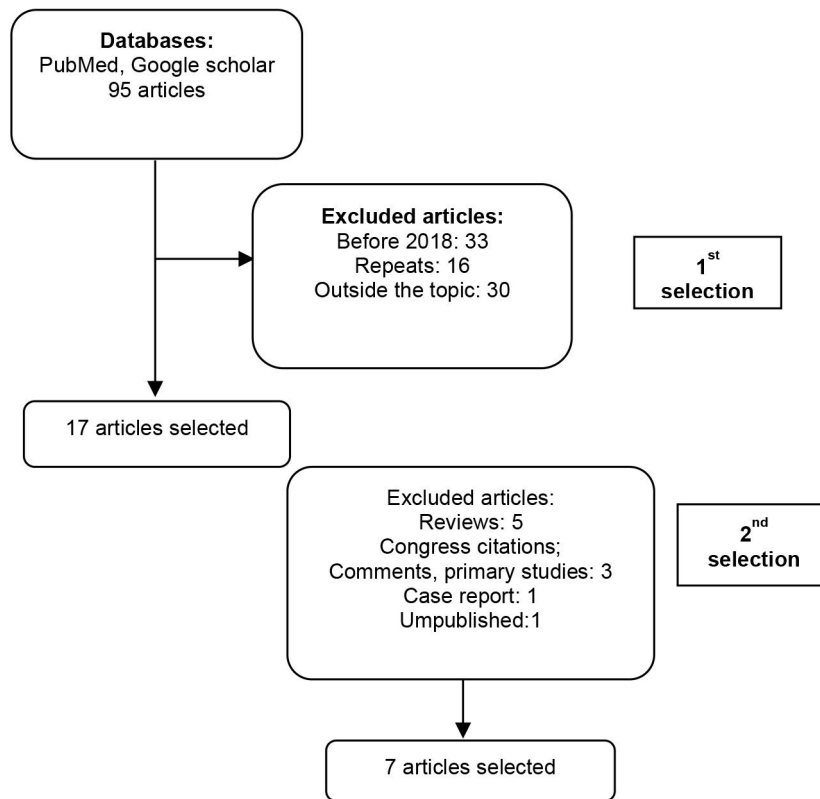


Table 1. Data Experimental Trials Using rTMS on Cocaine Addicts⁵⁻¹¹

Study	Design	N	Sessions	Parameters	Control (C)	Adverse Effects	Results
Martinez 2018 (5)	Pilot study Controlled	18 in three groups (6 prTMS AF,6 BF, 6C)	13	1200 pls 10Hz ou 900pls 1Hz 40 trains EMTrp 10H/90-110% LM, 3 pls/20s MPFC e ACC	Placebo coil	Discomfort at 120% MT before the start of the study	Reduction of cocaine choice in the high-frequency MSTR group.* (ses.2 and 3); no difference in the other groups
Steele 2019 (6)	Open study	19	30 2/day	600 pls TBSi (3pls 50 Hz) 100%LM 200 ms (5 Hz) trains 2s at each 8s/190s. LPFDLC.	-	Mild headache in the majority; not tolerated (n=2)	9 patients were analyzed. Reduction in the number of days of use***; reduction in cocaine money expenditure***; no qualitative difference in cocaine use;
Sanna 2019 (7)	Pilot study	25 TBSi 22 prTMS	20 (10 weeks ¹ week-2/day/1int. + 4 sess. 1/day/2weeks	600pls - TBSi (3 pls 50 Hz) 200-ms intervals for 2 s - (5 Hz). trains de 2s at each 10s/190s/. bilateral PFC	2400 pls.40 trains rTMS 15 Hz 60 pls/4s/15s int. bilateral PFC (20 sess.)	Small discomfort with both techniques at the beginning of stimulation	Reduction of consumption* with both techniques, without difference between them. Reduction of craving *** with both techniques in the time factor, but not in the treatment.
Petrorusso 2019 (8)	Open study	16	28 (20 intense phase 8 manut phase. 2sess /day 13m in t).	2400pls 40 trains rTMS 15hz/100% MT 60/15s int.LPFDLC.	-	No Adverse effects	4 weeks after rTMS reduction in consumption** 9 participants (56.25% negative urine); red.withdrawal symptoms Lb-2** and 4ms **; Red craving* Lb - 4 months*, with no difference between Lb and 2 ms; dim, anhedonia Lb-2 and 4 months, dim. anxiety. Lb-2m**4ms***; no difference to insomnia.
Goméz Pérez 2020 (10)	Open study Retrospective Observational Randomized	87	34 (10 in 5 days + 24 in 12 weeks (2 sess/day 45-60m int.)	2400pls 40trains rTMS 15hz/100% TM 60/15s int. .LPFDLC.	10 patients on the waiting list who received rTMS.	No Adverse effects	Red. consumption *** 30d. (71.9%) 90d. (66%) after rTMS, improvement in sleep quality***, which was maintained for 90 days after rTMS/ associated with the number of rTMS sessions; Red. craving***
Madeo 2020 (11)	retrospective observational Cohort study	284	(10 in 5 days + 24 in 12 weeks (2 sess/day 13m int.).	2400pls 40trains rTMS 15hz/100% LM 60/15s int. .LPFDLC.	Relapse time 174 patients in traditional ttm.15 years previously in US.	Headache 23, hypomania 4, anxiety 2,irrit.2, toothache 2, discomfort 1, angioedema and hives 1, distraction 1,dizziness 1, nausea 1, nausea and numbness 1, convulsion 1, hypomanic episode 1.	Increased abstinence time (91 days) (95% confidence interval 70-109 days) compared to patients on traditional treatment (51) (95% confidence interval 39-78 days). The difference was sustained 80 days after hospital discharge.
Somro 2020	Retrospective investigative study	10	10 sessions for 2 weeks	2000 pls 20 trains rTMS 15 Hz/100% MT, 30s/2s int. LPFDLC.	-	-	craving reduction **, reduction of depression scores *, no difference in anxiety score.

$p \leq 0.05^*$; $p \leq 0.01^{}$; $p \leq 0.001^{***}$**

Key: AF - alta frequência; BF - baixa frequência; C - Controle; EMTr - Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva; EMTrp - EMTr profunda; TBSi - theta burst stimulation contínua; TBSi - theta burst intermitente; CPF - córtex prefrontal; CPFDL - cortex prefrontal dorsolateral; CPM - cortex; pré-frontal medial; CCA - córtex cingular anterior; E - esquerdo D - direito; pls - pulsos; LM - limiar motor; int - intervalo; EEG - electroencefalograma; FP Frontal pole; sess - sessões; Lb - linha de base; ms - meses; sems - semanas;

DISCUSSION: Considering that the rationale that stimulated the investigation of the use of TMS in the addition to cocaine was based on the hypothesis that TMS, by reducing craving, could reduce its use, it is perceived, in the last three years, an inflection in the understanding of this rationale. Evidence of the reduction of cocaine use with TMS treatment, increasingly robust, has added new elements to understanding the effectiveness of the technique. The improvement of hedonic dysfunction¹² and sleep pattern⁹ of users undergoing treatment bring more positive directions for the investigation of this dyad, that is, reference: cocaine abuse – intervention: TMS. The improvement of glutamatergic dysfunction, a key point in additions is already suggested¹³. The routine uses of rTMS for the treatment of individuals who abused cocaine use in assistance scenarios with good results makes it more important to continue studies for their routine implementation in public health.

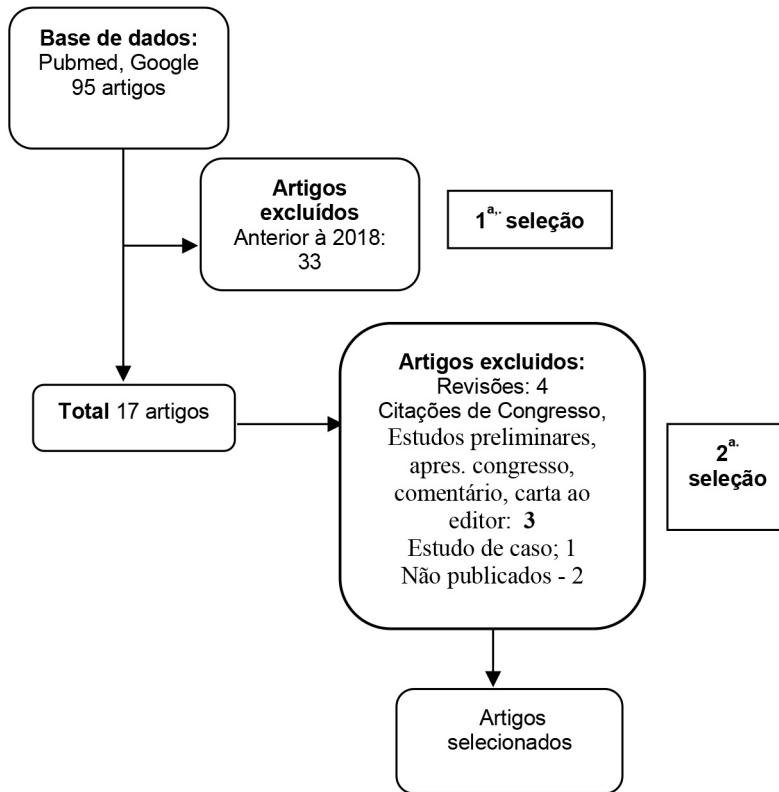
CONCLUSION: We believe that the present study fulfills the objective of updating data since the 2019 review and that these add to the other therapeutic interventions of rTMS, its use in the treatment of cocaine addiction.

KEYWORDS: Repetitive transcranial magnetic stimulation. rTMS. Cocaine-related disorders. Dependence. Drugs.

RESUMO | INTRODUÇÃO: Não há medicamentos aprovados para tratamento do uso nocivo da cocaína¹, relevante e complexo problema de saúde pública, o que gera demanda por formas efetivas de tratamento biológico. O uso terapêutico da estimulação magnética transcraniana de repetição (EMTr) para reduzir o consumo de substâncias psicoativas vem sendo explorado desde 2003^{2,3}. Em revisão integrativa publicada em 2019, constatou-se a existência de

sete estudos experimentais que indicavam, no conjunto, efeitos benéficos do uso da técnica nos usuários⁴. Desde então, novos estudos tanto experimentais quanto observacionais têm sido publicados sobre o tema. Neles, novos desfechos foram examinados, como melhoria do sono, em estudo observacional, e da desregulação hedônica, em estudo experimental. Nota-se, a partir desses trabalhos, um horizonte mais palpável de aplicação clínica da EMTr no tratamento da adição à cocaína na saúde pública. **OBJETIVO:** Apresentar os resultados de estudos que avaliaram a eficácia da EMTr na redução do consumo de cocaína desde a revisão de 2019⁴. **MÉTODO:** O estudo de Protasio e colaboradores⁴ relata revisão integrativa de sete ensaios realizados de 2007 a 2016, que investigam o uso de EMTr em indivíduos que abusam da cocaína. A fim de atualizar achados de pesquisa sobre o tema, foi realizada, de forma independente pelos autores, busca de publicações referentes a estudos epidemiológicos de 2017 até o momento que avaliaram a utilização de EMTr para o tratamento de indivíduos que abusavam do uso da cocaína. A busca foi realizada nos sistemas de busca PubMed/Medline e Google Acadêmico, tendo sido utilizados os termos: *Transcranial Magnetic Stimulation AND Cocaine use disorder*. A busca no Google Acadêmico foi considerada até a 4ª. página por irrelevância ao tema nas duas páginas que se seguiram. (Figura. 1) **RESULTADOS:** Foram encontrados sete estudos, quatro experimentais e três observacionais. Em dois estudos, a irradiação foi profunda, e, nos outros, superficial. A estimulação *Theta Burst* foi usada em dois estudos. O córtex pré-frontal dorso-lateral esquerdo (CPFDLE) foi o alvo de escolha em cinco estudos. Em um estudo, foram aplicados 2000 pulsos e em três, 2400 pulsos por sessão; em um, 1200 e em outros dois, 600 pulsos ou menos. Em seis estudos, foi observada redução do consumo de cocaína (Quadro 1).

Figura 1. Fluxograma mostrando o resultado da seleção da pesquisa



Quadro 1. Ensaios experimentais de dados usando rTMS em dependentes de cocaína^{5,11}

Estudos	Desenhos	N	Sessões	Parâmetros	Controles (C)	Efeitos Adversos	Resultados
Martínez 2018 (5)	Estudo piloto controlado	18 em três grupos (6 EMTrp AF, 6 BF, 6C)	13	1200 pls 10Hz ou 900pls 1Hz 40 trains EMTrp 10H/90-110% LM, 3 pls/20s CPFM e CCA	Bobina placebo	Desconforto a 120%LM, antes do início do estudo	Redução da escolha por cocaína no grupo EMTr alta freq.* (ses.2 e 3); sem diferença nos outros grupos
Steele 2019 (6)	Estudo aberto	19	30 2/dia	600 pls TBSi (3pls 50 Hz) 100%LM 200 ms (5 Hz) trains 2s a cada 8s/190s. CPFDL E.	-	Cefaleia leve na maioria; não toleraram (n=2)	9 pac. foram analisados. Redução do número de dias de uso***; redução do gasto de dinheiro com cocaína***; sem diferença qualitativa no consumo de cocaína;
Sanna 2019 (7)	Estudo piloto	25 TBSi 22 EMTrp	20 (10 sems ¹ sem-2/dia/1int. + 4 sess. 1/dia/2sems)	600pls - TBSi (3 pls 50 Hz) 200-ms intervals for 2 s - (5 Hz). trains de 2s a cada 10s/190s/. CPF bilateral	2400 pls.40 trains EMTrp15 Hz 60 pls/4s/15s int. CPF bilateral (20 sess.)	Pequeno desconforto em ambas as técnicas no início da estimulação	Redução do consumo* em ambas as técnicas, s/diferença entre elas. Redução da fissura *** em ambas as técnicas no fator tempo, mas não no tratamento.
Petrurusso 2019 (8)	Estudo aberto	16	28 (20 fase intensa 8 fase manut. 2sess /dia 13m int).	2400pls 40trains EMTr 15hz/100% LM 60/15s int.CPFDL E.	-	Sem efeitos Adversos	4 semanas após EMTr redução do consumo** em 9 participantes (56,25% urina negativo); red.sintomas de abstinência Lb-2** e 4ms **; red. fissura* Lb - 4 meses*, sem diferença entre Lb e 2 ms; dim, anedonia Lb-2 e 4 meses, dim. ansied.Lb-2m**4ms***; sem diferença para insônia.
Goméz Pérez 2020 (9)	Estudo aberto retrospectivo observacional randomizado	87	34 (10 em 5 dias + 24 em 12 sems (2 sess/dia 45-60m int.).	2400pls 40trains EMTr 15hz/100% LM 60/15s int.CPFDL E.	10 pacientes em lista de espera que receberam EMTr.	Sem efeitos Adversos	Redução do consumo *** 30d. (71.9%) 90d. (66%) após EMTr, melhora na qualidade do sono***que se manteve por 90 dias após EMTr/ associado à quantidade de sessões EMTr; red. da fissura***
Madeo 2020 (10)	Estudo cohort retrospectivo observacional	284	(10 em 5 dias + 24 em 12 sems (2 sess/dia 13m int.).	2400pls 40trains EMTr 15hz/100% LM 60/15s int. CPFDL E.	Tempo de recaída 174 pacientes em tto.tradicional 15 anos antes nos USA.	Cefaleia 23, hipomania 4, ansiedade 2, irrit.2, dor de dente 2, desconforto 1, angioedema e urticária 1, distração 1, tontura 1, náusea 1, náusea e dormência 1, convulsão 1, episódio hipomaniaco 1.	Aumento do tempo de abstinência (91 dias) (95% intervalo de confiança 70-109 dias) em relação à pacientes em tratamento tradicional (51) (intervalo de confiança de 95% 39-78 dias). Diferença se mostrou 80 dias após alta hospitalar.
Somro 2020 (11)	Estudo retrospectivo investigativo	10	10 sessões durante 2 semanas	2000 pls 20 trains EMTr 15 Hz/100%LM, 30s/2s int. CPFDL E.	-	-	Redução da fissure **, redução dos escores de depressão *, sem diferença no escore de ansiedade.

p≤0.05*; *p*≤0.01**; *p*≤0.001***

Key: AF - alta frequência; BF - baixa frequência; C - Controle; EMTr - Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva; EMTrp - EMTr profunda; TBSi - theta burst stimulation contínua; TBSi - theta busrt intermitente; CPF - córtex prefrontal; CPFDL - cortex prefrontal dorsolateral; CPFM - cortex; pré-frontal medial; CCA - córtex cingular anterior; E - esquerdo D - direito; pls - pulsos; LM - limiar motor; int - intervalo; EEG - electroencefalograma; FP Frontal pole; sess - sessões; Lb - linha de base; ms - meses; sems - semanas

DISCUSSÃO: Considerando-se que a racionalidade que impulsionou a investigação do uso da EMT na adição à cocaína era calcada na hipótese de que a EMT, ao reduzir a fissura, poderia reduzir seu uso, vê-se, nos últimos três anos, uma inflexão na compreensão dessa racionalidade. Evidências da redução do uso de cocaína com o tratamento com a EMT, cada vez mais robustas, têm acrescentado novos elementos para a compreensão da eficácia da técnica. A melhoria da disfunção hedônica¹¹ e do padrão de sono⁶ dos usuários em tratamento trazem rumos alvissareiros para a investigação dessa díade, qual seja, referência: abuso de cocaína – intervenção: EMT. A melhoria da disfunção glutamatérgica, ponto chave nas adições já é aventada¹². O uso rotineiro da EMTr para o tratamento de indivíduos que abusavam do uso da cocaína em cenários assistenciais com bons resultados torna mais importante o prosseguimento de estudos para sua implantação de rotina na saúde pública. **CONCLUSÃO:** Consideramos que o presente trabalho cumpre o objetivo de atualizar dados desde a revisão de 2019, e que estes adicionam às outras intervenções terapêuticas da EMTr, sua utilização no tratamento da dependência de cocaína.

PALAVRAS-CHAVE: Estimulação magnética transcraniana repetitiva. EMTr. Transtornos relacionados à cocaína. Dependência. Drogas.

Authors 'contributions

Protasio MIB and Silva JPL were responsible for researching the databases, writing the text and final review of the abstract.

Competing interests

No financial, legal or political competing interests with third parties (government, commercial, private foundation, etc.) were disclosed for any aspect of the submitted work (including but not limited to grants, data monitoring board, study design, manuscript preparation, statistical analysis, etc.).

References

1. Volkow ND. Personalizing the treatment of substance use disorders. *Am J Psychiatry*. 2020;177(2):113-6. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19121284>

2. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014;125(11):2150-206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>

3. Protasio MI, Silva JP, Arias-Carrión O, Nardi AE, Machado S, Cruz MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation to treat substance use disorders and compulsive behavior. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(3):331-40. <https://doi.org/10.2174/1871527314666150318114043>

4. Protasio MI, Silva JP, Machado S, Chagas SV, Murillo-Rodriguez E, Cruz MS. The Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Reducing Cocaine Craving and Use. *Addict Disord Their Treat*. 2019;18(4):212-22. <https://doi.org/10.1097/ADT.000000000000169>

5. Martinez D, Urban N, Grassetti A, Chang D, Hu MC, Zangen A, et al. Transcranial magnetic stimulation of medial prefrontal and cingulate cortices reduces cocaine self-administration: a pilot study. *Front Psychiatry*. 2018;9:80. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00080>

6. Steele VR, Maxwell AM, Ross TJ, Stein EA, Salmeron BJ. Accelerated intermittent theta-burst stimulation as a treatment for cocaine use disorder: a proof-of-concept study. *Front Neurosci*. 2019;13:1147. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01147>

7. Sanna A, Fattore L, Badas P, Corona G, Cocco V, Diana M. Intermittent theta burst stimulation of the prefrontal cortex in cocaine use disorder: a pilot study. *Front Neurosci*. 2019;13:765. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00765>

8. Pettorruso M, Martinotti G, Santacroce R, Montemitro C, Fanella F, Di Giannantonio M. rTMS reduces psychopathological burden and cocaine consumption in treatment-seeking subjects with cocaine use disorder: an open label, feasibility study. *Front Psychiatry*. 2019;10:621. <https://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2019.00621>

9. Gómez Pérez LJ, Cardullo S, Cellini N, Sarlo M, Monteanni T, Bonci A, et al. Sleep quality improves during treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with cocaine use disorder: a retrospective observational study. *BMC psychiatry*. 2020;20(1):153. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02568-2>

10. Madeo G, Terraneo A, Cardullo S, Gómez Pérez LJ, Cellini N, Sarlo M, et al. Long-term outcome of repetitive transcranial magnetic stimulation in a large cohort of patients with cocaine-use disorder: an observational study. *Front Psychiatry*. 2020;11:158. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00158>

11. Soomro H, O'Neill-Kerr A, Neal L, Griffiths C, De Vai R. Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Cocaine Addiction. *Open J. Depress*. 2020;9(2):26-30. <https://doi.org/10.4236/ojd.2020.92003>

12. Pettorruso M, Spagnolo PA, Leggio L, Janiri L, Di Giannantonio M, Gallimberti L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex may improve symptoms of anhedonia in individuals with cocaine use disorder: A pilot study. *Brain Stimul.* 2018;11(5):1195-7. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.06.001>

13. Moretti J, Poh EZ, Rodger J. rTMS-induced changes in glutamatergic and dopaminergic systems: relevance to cocaine and methamphetamine use disorders. *Front Neurosci.* 2020;14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00137>