HERCILIO PEREIRA DE OLIVEIRA JÚNIOR

Alterações neurocognitivas e morfométricas cerebrais associadas ao uso do
crack

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

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Arthur Guerra de Andrade

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Jannuzzi Cunha

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira Júnior, Hercílio Pereira de
Alterações neurocognitivas e morfométricas
cerebrais associadas ao uso do crack / Hercílio
Pereira de Oliveira Júnior. -- São Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.
Orientador: Arthur Guerra de Andrade.
Coorientador: Paulo Jannuzzi Cunha.

Descritores: 1.Cocaína crack 2.Cocaína
3.Estimulantes do sistema nervoso central 4.Cognição
5.Neuroimagem 6.Transtornos relacionados ao uso de
substâncias

USP/FM/DBD-157/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

“...if we do discover a complete theory, it should in time be understandable in broad principle by everyone, not just a few scientists. Then we shall all, philosophers, scientists, and just ordinary people, be able to take part in the discussion of the question of why it is that we and the universe exist. If we find the answer to that, it would be the ultimate triumph of human reason – for then we would know the mind of God.”

Stephen Hawking

À Ilda, Hercílio

Adriana, Luíza e Olívia

Agradeço ao Prof. Dr. Arthur Guerra de Andrade por todos os anos de amizade, confiança e aprendizado que me proporcionou como orientador, tornando possível a minha vinculação ao GREA e realização do meu projeto de doutorado.

Agradeço ao Prof. Dr. Paulo Jannuzzi Cunha pelo grande auxílio e generosidade, dedicando muitas horas de seu tempo aceitando coorientar este projeto e tornando o mesmo viável pela sua excelência como pesquisador.

Agradeço ao Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho que, de modo generoso abriu as portas do LIM 21 para que eu pudesse desenvolver este projeto que não seria viável sem sua colaboração.

Agradeço ao Prof. Dr. Beny Lafer e as profissionais Eliza Fukushima e Isabel Ataíde pelo importante auxílio com os trâmites do projeto no Departamento de Psiquiatria.

Agradeço a Dra. Priscila Dib Gonçalves que compartilhou com extrema gentileza e colaboração os dados pertinentes ao projeto de pesquisa que conduziu.

Agradeço aos professores que participaram do meu Exame de Qualificação, Profa. Tania Correa de Toledo Ferraz Alves, Prof. Paulo Jannuzzi Cunha e Profa. Ana Cecília Marques, fazendo contribuições essenciais à continuidade da minha formação.

Agradeço aos doutores Pedro Rosa, Maurício Serpa e Sérgio Nicastri que gentilmente aceitaram participar da apresentação prévia do projeto colaborando com suas valiosas impressões como pesquisadores na área.

Agradeço ao Dr. Fábio Duran por toda disponibilidade e gentileza de auxiliar os passos essenciais de processamento e análise em neuroimagem.

Agradeço aos pesquisadores do LIM 21, Naomi Antunes, Jullie Hernandez, Danielle Ruiz, Caio Vinicius de Melo que fizeram grande colaboração participando do procedimento de skull-stripping manual

Agradeço a Dra. Adriana Brazão Pileggi de Oliveira, que esteve sempre ao meu lado nos momentos mais difíceis acreditando no meu trabalho e capacidade de realização, colaborando para o aperfeiçoamento e execução do projeto.

Agradeço às Irmãs Hospitaleiras do Sagrado Coração de Jesus, em particular a Ir. Regiane Helena Santos pelo auxílio e compreensão.

Agradeço ao Prof. Dr. André Malbergier, pela amizade e parceria ao longo destes anos, sendo o primeiro pesquisador que me acolheu no GREA e meu orientador na dissertação de mestrado, sem a qual não seria possível realizar o projeto de doutorado.

Agradeço aos doutores, mestres e pesquisadores do Lim 21 sempre gentis e disponíveis na realização deste projeto, Paula Squarzoni, Tiffany Chaim, Samuel Andrade, Mikael Cavallet, Luiz Roberto Kobuti.

Agradeço aos doutores e pesquisadores que participaram da execução do projeto Ricardo Abrantes do Amaral, Livia Beraldo, Paula Martins, Mariella Ometto e todos envolvidos nesta fundamental etapa, entre outros.

Agradeço aos professores, pesquisadores e profissionais que dividiram seu conhecimento e me acompanharam durante os dois primeiros anos do doutorado, Marc Schuckit, Carolina Chaim, Marcella Gonçalves e Aline Pedrazzi.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por tornar a coleta dos dados de neuroimagem viável.

Agradeço ao National Institute on Drug Abuse (NIDA) por aceitar a submissão de um dos primeiros produtos deste estudo no NIDA International Forum, premiando o mesmo com um Travel Award.

Agradeço, em especial, a todos pacientes que dispuseram tempo e empenho para que o estudo fosse realizado.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Este documento seguiu o modelo de organização e referências contido no *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo. Serviço de Biblioteca e Documentação. 2005.

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

LISTA DE SIGLAS	XIII
LISTA DE TABELAS	XIV
LISTA DE FIGURAS	XV
RESUMO	XVI
ABSTRACT	XVII
1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	1
2. INTRODUÇÃO	2
2.1. O consumo da cocaína e crack no mundo	2
2.2. Prejuízos à saúde associados ao uso da cocaína	3
2.3. Gênero	6
2.4. Idade	6
2.5. Uso da cocaína e comorbidades psiquiátricas	8
2.6. Estudos de neuroimagem em usuários da cocaína e crack	9
2.7. Uso da cocaína e alterações neuropsicológicas	18
2.8. O uso de crack e diferenças com a cocaína inalada	20
3. JUSTIFICATIVA	21
4. OBJETIVOS	22
4.1. Objetivo geral	22
4.2. Objetivos específicos	22
5. HIPÓTESES	22
6. MÉTODOS	23
6.1. Participantes	23
6.2. Ética	23
6.3. Critérios de inclusão e exclusão	24
6.4. Protocolo do estudo	24
6.5. Instrumentos	24
6.6. Tamanho amostral	25
6.7. Obtenção e processamento de MRI	26
6.8. Análise estatística	27

7. RESULTADOS	28
7.1. Dados sociodemográficos	28
7.2. Uso de substâncias	31
7.3. Transtornos psiquiátricos	32
7.4. Testes neurocognitivos	33
7.5. Alterações em substância cinzenta	36
7.5.1. Comparação global entre participantes e controles	36
7.5.2. Comparação entre usuários de cocaína inalada e controles	39
7.5.3. Comparação entre usuários de crack e controles	40
7.5.4. Comparação entre usuários de crack e cocaína inalada	42
8. DISCUSSÃO	44
8.1. Comparação global entre usuários de cocaína e controles	45
8.2. Comparação entre usuários de cocaína inalada e controles	50
8.3. Comparação entre usuários de crack e controles	52
8.4. Comparação entre usuários de crack e cocaína inalada	57
8.5. Implicações	59
8.6. Limitações	64
9. CONCLUSÃO	65
REFERÊNCIAS	66
ANEXOS	87
ANEXO A – Aprovação em Comitê de Ética	87
ANEXO B – Produtos – Artigo 1	90
ANEXO B – Produtos – Artigo 2	109
ANEXO B – Produtos – Poster para congresso 1	124
ANEXO B – Produtos – Poster para congresso 2	125
ANEXO C – Material suplementar	126

LISTA DE SIGLAS

AEME.....	Anidroecgonil metil ester
ASI.....	Addiction Severity Index
COC.....	Grupo de usuários de cocaína inalada
COWAT.....	The Controlled Oral Word Association Test
CPFDL.....	Córtex pré-frontal dorsolateral
CRACK.....	Grupo de usuários de cocaína na forma crack
DALYs.....	Disability Adjusted Life Year
DARTEL.....	Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra
DP.....	Desvio-padrão
DNA.....	Ácido desoxirribonucléico
ECA.....	Epidemiologic Catchment Area
FAPESP.....	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
fMRI.....	Functional magnetic resonance imaging
FWHM.....	Full-Width Half-Maximum
GABA.....	Gamma-aminobutyric acid
GM.....	Gray matter
GWAS.....	Genome-wide association
HIV.....	Human Immunodeficiency Virus
IDATE.....	Inventário de ansiedade traço-estado
IDB.....	Inventário de depressão de Beck
IGT.....	Iowa Gambling Task
MINI.....	Mini International Neuropsychiatric Interview
MNI.....	Montreal Neurologic Institute
MRI.....	Magnetic resonance imaging
NIH.....	National Institutes of Health
PET.....	Positron emission tomograph
ROI.....	Region of interest
SC.....	Substância cinzenta
SPM.....	Statistical Parametric Mapping
TMT.....	Trail Making Test
WCST.....	Wisconsin Card Sorting Test
SPECT.....	Single photon emission computed tomography
WURS.....	The Wender-Utah Rating Scale

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos de VBM em usuários de cocaína.....	16
Tabela 2. Dados sociodemográficos de usuários de crack, cocaína inalada e controles.....	30
Tabela 3. Padrões de utilização de drogas psicoativas entre indivíduos usuários de crack e cocaína inalada.....	31
Tabela 4. Transtornos psiquiátricos diagnosticados ao longo da vida e sintomas psiquiátricos associados entre usuários de crack e cocaína inalada.....	33
Tabela 5. Medidas de testes neurocognitivos entre os grupos de usuários crack, cocaína inalada e controles.....	35
Tabela 6. Áreas em que indivíduos usuários de crack e cocaína apresentaram volumes menores de substância cinzenta em relação aos controles.....	36
Tabela 7. Áreas nas quais a idade de início precoce da cocaína foi associada a volumes menores de substância cinzenta.....	37
Tabela 8. Áreas em que indivíduos controles apresentaram volumes menores de substância cinzenta em relação aos usuários de crack e cocaína inalada.....	38
Tabela 9. Áreas em que indivíduos usuários de cocaína inalada apresentaram volumes menores de substância cinzenta em relação aos controles.....	39
Tabela 10. Áreas em que indivíduos controles apresentaram volumes menores de substância cinzenta em relação aos usuários de cocaína inalada.....	40
Tabela 11. Áreas em que indivíduos usuários de crack apresentaram volumes menores de substância cinzenta em relação aos controles.....	40
Tabela 12. Áreas em que indivíduos controles apresentaram volumes menores de substância cinzenta em relação aos usuários de crack.....	42
Tabela 13. Áreas em que indivíduos usuários de crack apresentaram volumes menores de substância cinzenta em relação aos usuários de cocaína inalada.....	43
Tabela 14. Área em que indivíduos usuários de cocaína inalada apresentaram volumes menores de substância cinzenta em relação aos usuários de crack.....	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. <i>Glass brain</i> de regiões cerebrais com volumes menores de substância cinzenta na comparação entre indivíduos usuários de cocaína e controles.....	37
Figura 2. Associação entre mais dias de uso no último mês e volumes menores de substância cinzenta na região do hipocampo direito entre indivíduos usuários de cocaína.....	38
Figura 3. Regiões corticais em que indivíduos usuários de crack apresentaram volumes menores de substância cinzenta em relação aos controles.....	41
Figura 4. Comparação entre indivíduos usuários de crack e cocaína inalada.....	43

Resumo

Oliveira Júnior HP. *Alterações neurocognitivas e morfométricas cerebrais associada ao uso do crack* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: Recentes achados experimentais sugerem que a cocaína na forma crack é mais neurotóxica quando comparada à cocaína inalada. Estes estudos são congruentes com os achados clínicos de que pacientes com transtorno por uso da cocaína e usuários de crack têm pior prognóstico e mais consequências adversas para a saúde. **OBJETIVO:** Investigar alterações diferenciais em substância cinzenta cerebral (SC) e prejuízos neurocognitivos entre usuários de crack (CRACK), cocaína inalada (COC) e controles. **MÉTODOS:** 78 indivíduos adultos foram avaliados neste estudo (16 CRACK, 26 COC e 36 controles). Todos indivíduos realizaram uma bateria abrangente de testes neurocognitivos. Dados estruturais do cérebro foram analisados através de um protocolo de morfometria baseada em *voxels* (VBM) e do *Statistical Parametric Mapping* (SPM) 12. Diferenças em volume de substância cinzenta entre os três grupos foram avaliadas através de um modelo fatorial tendo idade e escolaridade como covariáveis. Foram realizados testes de correlação entre variáveis de uso da cocaína e volume de substância cinzenta. **RESULTADOS:** Participantes do grupo CRACK apresentaram volumes menores de SC no córtex orbitofrontal esquerdo ($p < 0,001$), cíngulo anterior bilateral ($p < 0,001$), córtex precentral direito e córtex temporal medial ($p < 0,05$) em relação aos controles. Em comparação aos indivíduos do grupo COC, os indivíduos do grupo CRACK tiveram volumes menores de SC no córtex orbitofrontal esquerdo ($p < 0,001$), cíngulo anterior direito ($p < 0,05$) e giro parietal superior esquerdo ($p < 0,001$). A idade de início de uso da cocaína mais precoce foi associada a volumes menores de SC no córtex temporal superior esquerdo ($p < 0,05$) e lóbulo paracentral direito ($p < 0,05$) no grupo total de usuários e CRACK. Anos de uso da cocaína foram associados negativamente ao volume de SC no polo temporal medial direito ($p < 0,05$) no grupo CRACK. O uso da droga no último mês foi associado a volumes menores de SC em córtex parahipocampal e hipocampo direito ($p < 0,05$) no grupo total de usuários e CRACK e cíngulo anterior direito apenas no grupo CRACK ($p < 0,05$). CRACK e COC desempenharam pior que os controles em funções executivas globais e impulsividade. **CONCLUSÕES:** Nossos resultados sugerem que usuários de crack apresentam alterações mais graves em região pré-frontal e prejuízos em funções cognitivas como auto-monitorização e funções executivas quando comparados a usuários de cocaína inalada. Variáveis como idade de início da cocaína, anos de uso e dias de uso da droga no último mês foram associadas a volumes menores de SC em regiões corticais relacionadas ao funcionamento executivo e controle inibitório. Em conclusão, usuários de crack apresentaram mais prejuízos em região pré-frontal do cérebro e novos estudos longitudinais poderão contribuir para uma melhor compreensão de como tais alterações podem impactar negativamente o curso clínico e resultados no tratamento.

Descritores: cocaína crack; cocaína; estimulantes do sistema nervoso central; cognição; neuroimagem; transtornos relacionados ao uso de substâncias

Abstract

Oliveira Júnior HP. *Neurocognitive and morphometric brain alterations associated with crack use* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

BACKGROUND: Recent experimental studies have shown that smoked crack is more neurotoxic when compared with intranasal cocaine. These reports are congruent with clinical findings that crack-addicted patients have a worse prognosis and more severe health consequences. **AIM:** To examine differential gray matter (GM) alterations and neurocognitive impairments in crack-addicted patients (CRACK) compared with intranasal cocaine-addicted patients (COC) and controls. **METHODS:** 78 adult male subjects were evaluated in this study (16 CRACK, 26 COC and 36 controls). Subjects were submitted to an extensive battery of neurocognitive tests. Structural brain data were analyzed using a voxel-based morphometry (VBM) protocol and the Statistical Parametric Mapping (SPM) 12. Differences in gray matter volume among the three groups were investigated with a full-factorial model controlling for age and years of education. We have performed a correlation analysis between variables of cocaine use and gray matter volume. **RESULTS:** CRACK presented significantly reduced GM volume in left orbitofrontal ($p<.001$), bilateral anterior cingulate ($p<.001$), right precentral gyrus ($p<.05$), and right medial temporal cortex ($p<.05$) compared with controls. When directly compared with COC, CRACK had reduced GM volume in left orbitofrontal ($p<.001$), right anterior cingulate ($p<.05$), and left superior parietal gyrus ($p<.001$). Age at first cocaine use was positively associated with GM volume in the left superior temporal cortex ($p<.05$) and paracentral lobe ($p<.05$) in the total sample and CRACK. Years of cocaine use were negatively associated with GM volume in the right medial temporal pole ($p<.05$) in CRACK. Past-30 days cocaine use was associated with reduced GM in the parahippocampal and hippocampus ($p<.05$) in the total sample and reduced right anterior cingulus in CRACK ($p<.05$). Both CRACK and COC participants performed worse than controls in global measures of executive functioning and impulsivity. **CONCLUSION:** Our results suggest that participants with cocaine use disorder who use crack present more severe prefrontal cortex abnormalities and self-monitoring/executive alterations when compared with intranasal cocaine users. Age of first cocaine use, years of cocaine exposure, and past-30 days cocaine use were associated with GM reductions in cortical areas implicated in executive functioning and inhibitory control. In conclusion, crack users presented more alterations in the prefrontal cortex and further longitudinal studies are warranted to a better comprehension of how such alterations may impact negatively treatment outcomes.

Descriptors: crack cocaine; cocaine; central nervous system stimulants; cognition; neuroimaging; substance-related disorders

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A cocaína é uma droga com propriedades estimulantes desencadeadas por ações em região mesocorticolímbica e associada a efeitos físicos e psíquicos como taquicardia, agitação psicomotora e euforia. Sua utilização é relacionada inicialmente a contextos recreativos, acarretando consequências nocivas para saúde dos indivíduos e repercussões no âmbito de saúde pública que foram agravadas nos últimos anos pelo consumo da forma *crack*. Há estimativa que cerca de 6,9 milhões de pessoas são dependentes de cocaína em todo o mundo (Degenhardt et al., 2014). No Brasil, 3,9% da população relataram uso na vida e estima-se que 41,4% dos indivíduos que reportaram uso no último ano preencham critérios para transtorno por uso da cocaína, sendo que cerca de 1,6 milhões de pessoas relatam uso do crack, número que torna o país o maior consumidor mundial (Abdalla et al., 2014).

O transtorno por uso da cocaína é caracterizado por instalação rápida, podendo ser diagnosticado após poucos meses de uso através de comportamento de busca, utilização compulsiva da droga, agravos físicos e ruptura acentuada de vínculos familiares e sociais. Apesar do alto impacto e prejuízos associados ao transtorno por uso da cocaína, ainda há disponibilidade de poucos meios de tratamento, sendo que os mais efetivos têm ênfase em abordagens psicossociais como Manejo de Contingências (Schierenberg et al., 2012), enquanto diversos ensaios clínicos ainda não produziram evidências científicas da eficácia de quaisquer psicofármacos.

Nos últimos anos, há crescente interesse sobre mecanismos de ação cerebral da cocaína e produção de dados científicos para formulação de novas estratégias terapêuticas. Particularmente, três áreas de estudo recebem grande atenção e investimentos em pesquisa. A primeira é a genética com a realização de estudos com genes candidatos e mais recentemente de estudos tipo *Genomewide Association Studies* (GWAS) que possibilitam investigação genética sem a presença de genes candidatos a priori (Agrawal et al., 2012). A segunda consiste na investigação neuropsicológica dos prejuízos associados ao uso da droga. Finalmente, a terceira é caracterizada pelos promissores estudos de neuroimagem que, através da grande evolução tecnológica ocorrida nos últimos anos, começam a produzir achados relevantes para melhor compreensão sobre regiões cerebrais e mecanismos envolvidos na gênese e manutenção do transtorno por uso da cocaína.

2. INTRODUÇÃO

2.1. O consumo de cocaína e crack no mundo

A cocaína é uma potente droga psicoativa com propriedades estimulantes derivada da planta *Erythroxylon coca* originária da América do Sul. O princípio ativo hidrocloreto de cocaína foi isolado no início do século XX e sua utilização inicial era como anestésico ou componente de tônicos ou elixires. Ao longo deste último século, a droga passou a ser utilizada como substância de abuso pelas suas propriedades psicoativas alcançando popularidade e uso disseminado nas décadas de 1980 e 1990. As formas mais consumidas da droga são o hidrocloreto de cocaína, um sal, em forma de pó branco e fino que pode ser ingerido por via intranasal ou injetado e a forma insolúvel em água ou base de cocaína que é produzida pela adição de amônia ou bicarbonato de sódio e água, gerando uma substância pétrea de consistência cristalizada que pode ser fumada ou injetada em vasos sanguíneos e foi denominada *crack* pelo ruído produzido pela sua queima.

A cocaína constitui uma das drogas estimulantes mais utilizadas em todo o mundo. Estima-se que cerca de 17 milhões de pessoas, em todo o mundo, entre 15 e 64 anos, fizeram uso da droga no último ano. Particularmente, três continentes respondem fortemente pela demanda global, a América do Norte com 5,6 milhões de usuários no último ano, a Europa com 4 milhões de usuários e a América do Sul com 2,5 milhões de usuários no mesmo período, segundo dados do *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC, 2017). Embora as estatísticas apontem relativa estabilização do consumo global, o número de hectares utilizados para plantio aumentou em cerca de 20% nos últimos dois anos com relevância para o crescimento ocorrido na Colômbia, algo que impactou os resultados gerais, mesmo com a redução ocorrida na Bolívia e no Peru.

No Brasil, as últimas estimativas de um levantamento epidemiológico com base domiciliar apontam que 3,9% dos entrevistados descreveram uso na vida de cocaína e 1,7% uso no último ano. Em relação ao uso do crack, 1,5% dos entrevistados relataram uso na vida e 0,8% uso no último ano. Dentre os indivíduos que descreveram uso de cocaína no último ano, cerca de 40% preencheram critérios para transtorno por uso da substância (Abdalla et al., 2014). O número de usuários de crack no último ano coloca o Brasil entre os países de maior consumo da droga na região das Américas ao lado dos Estados Unidos, que têm 0,3% de uso no último ano

segundo o *National Institute on Drug Abuse* (NIDA, 2016) e Canadá, que tem estatística de 1,1% segundo o *Health Canada* (HC, 2012). No Brasil, tem especial relevância o consumo do crack no contexto urbano das maiores cidades e capitais. Estima-se que existam cerca de 370.000 usuários que vivem sem domicílio fixo e não seriam registrados pelos levantamentos domiciliares (Bastos & Bertoni, 2014).

A cocaína é uma droga associada a extensos prejuízos aos indivíduos e à sociedade. Estudos apontam que transtornos relacionados ao uso da cocaína são relacionados a cerca de 50 mil mortes anualmente e perda de 37 milhões de anos de vida saudáveis (DALYs) em todo mundo (Collaborators GRF, 2016). Uma parte significativa das mortes atribuídas à cocaína ocorrem por intoxicação aguda e *overdose*. Nos Estados Unidos, entre 2010 e 2014, há descrição de aumento de cerca de 20% no número de mortes relacionadas à intoxicação aguda por cocaína, com a descrição de 5417 casos em 2014 (Warner et al., 2016). No Brasil, não há estimativas confiáveis sobre mortes por intoxicação aguda por cocaína, podendo haver subnotificação destes casos.

Uma parte significativa dos prejuízos atribuídos ao uso da cocaína é associada diretamente ao desenvolvimento de um padrão de consumo caracterizado por uso pesado e frequente da substância, comportamento de busca ativa pela droga, comprometimento funcional, sintomas de tolerância e abstinência. Este padrão denominado transtorno pelo uso da cocaína ocorre em aproximadamente 6,9 milhões de pessoas em todo o mundo (Degenhardt et al., 2014). No Brasil, a série histórica de dados disponíveis apontava em 2001 que 0,4% da população residente nas 108 cidades com mais de 200 mil habitantes apresentava critérios para diagnóstico da dependência de estimulantes segundo dados do Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID, 2002). Estudo com metodologia semelhante apontou critérios para dependência de estimulantes em 0,2% da população em 2005 (CEBRID, 2006). Em levantamento domiciliar mais recente, cerca de 2,5 milhões de pessoas descreveram uso da cocaína no último ano e houve estimativa de 0,6% da população brasileira preenche critérios para transtorno pelo uso da cocaína (Abdalla et al., 2014; Laranjeira et al., 2014).

2.2. Prejuízos à saúde associados ao uso da cocaína

Após a utilização, geralmente por via inalatória, a cocaína produz efeitos como constrição de vasos sanguíneos, aumento da frequência cardíaca, aumento da pressão

arterial e aumento da temperatura corporal. Estes efeitos podem ter duração variável de acordo com a via pela qual a droga é consumida devido a fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos. A cocaína utilizada por via intranasal alcança pico de concentração plasmática entre 30-45 minutos, com meia-vida aproximada de 73 minutos. A cocaína utilizada na forma crack alcança pico de concentração plasmática em 1,1 minutos e tem meia-vida aproximada de 58 minutos. Estas diferenças fazem com que a cocaína na forma crack produza efeitos cardiovasculares e psíquicos mais intensos (Cone, 1995). Algumas destas diferenças também podem fazer com que a cocaína na forma crack seja associada a uma série maior de prejuízos como predisposição ao abuso e risco de dependência. (Hatsukami & Fischman, 1996).

O uso da cocaína é associado a importantes prejuízos cardiovasculares como aumento da predisposição à isquemia miocárdica por vasoconstrição mesmo em indivíduos previamente hígidos (Weber et al., 2000), arritmias cardíacas (Kanani et al., 1998) e cardiomiopatias (Frustaci et al., 2015). Estes efeitos cardíacos fazem com que frequentemente usuários de cocaína procurem atendimentos médicos de emergência com apresentação de dor torácica aguda (Finkel & Marhefka, 2011), constituindo o uso de cocaína um diagnóstico diferencial importante nesta circunstância. O mecanismo fisiopatológico associado ao desencadeamento dos danos teciduais relacionados ao uso da cocaína inclui vasoconstrição, agregação plaquetária (Heesch et al., 2000), ativação de fatores de coagulação (Siegel et al., 2002) e isquemia que pode afetar diversos tecidos como intestinos (Angel et al., 2013), rins (Hoefsloot et al., 2009), tecidos muscular e esquelético (Collins et al., 2008) e pulmões (Terra Filho et al., 2004) entre outros.

O uso da cocaína é associado a prejuízos pulmonares significativos. As lesões pulmonares mais descritas na literatura são pneumonias (McCormick & Nelson, 2007), pneumotórax (Solaini et al., 2008), hemorragia alveolar difusa (Dushay et al., 2016), barotrauma e enfisema pulmonar (Almeida et al., 2014). Especificamente em relação ao uso do crack, há descrição de padrão típico de alterações pulmonares caracterizadas por hemorragia alveolar, pneumonite, nódulos aerados, espessamento de septo pulmonar e padrão descrito como “crazy-paving” em cortes de tomografia computadorizada. Este grupo de alterações é associado a quadro clínico caracterizado por febre, hemoptise, hipoxemia e falência respiratória (Almeida et al., 2015).

Em relação à cabeça e pescoço, há descrição de alterações histopatológicas e teciduais associadas ao fato de que estas estruturas são primariamente afetadas pelo uso

da cocaína. Há descrição de perfuração do septo nasal (Gendeh et al., 1998), perfuração do palato (Cohen et al., 2008), fístulas oro-nasais (Tartaro et al., 2008) e hemorragia cócleo-vestibular (Nicoucar et al., 2005). A associação entre o uso da cocaína e doenças infecto-contagiosas é também muito significativa. Os usuários de cocaína podem ficar expostos a sexo sem proteção para obtenção droga, compartilhamento de seringas ou artefatos de uso e maior vulnerabilidade por prejuízos em relação à imunidade. A própria natureza do efeito da substância produzindo euforia, diminuição da capacidade de julgamento e inibição de controle de impulsos pode ser associada à exposição a situações de risco para contágio por doenças como as sexualmente transmissíveis, dentre elas sífilis, hepatites ou contaminação pelo vírus da imunodeficiência humana (Parikh et al., 2012). No caso da contaminação por HIV, há descrição de que a manutenção do uso da droga pode ocasionar agravamento da doença em suas repercussões no sistema nervoso central através de um aumento da regulação pró-inflamatória em células da microglia pela liberação de citocinas, além do enfraquecimento da barreira hematoencefálica aumentando a predisposição para evolução às repercussões da infecção pelo HIV no sistema nervoso central (Buch et al., 2012).

A utilização de cocaína por mulheres em idade reprodutiva pode ser associada a consequências muito prejudiciais durante a gestação e desenvolvimento do feto, além de complicações nos recém-nascidos. Gestantes usuárias de cocaína apresentam com maior frequência cefaleias, convulsões, ruptura prematura de membranas, descolamento de placenta, aumento de pressão arterial, abortamento espontâneo e problemas no trabalho de parto (Cain et al., 2013; Wendell, 2013). O feto e o neonato também podem sofrer consequências do uso materno de cocaína. Estas complicações incluem maior probabilidade de parto prematuro, baixo peso ao nascer e tamanho reduzido para a idade gestacional (Gouin et al., 2011).

O sistema nervoso central é particularmente vulnerável e estima-se que o risco de acidentes vasculares cerebrais entre usuários de cocaína seja seis a sete vezes maior em relação à população em geral (Cheng et al., 2016). Existe também descrição clara de alterações em processos bioquímicos e moleculares no sistema nervoso central como alterações de expressão genética, mudanças nas membranas mitocondriais e interferência em mecanismos como acetilação, metilação, fosforilação e alterações em vias de sinalização neuronal (Covington et al., 2011; Fumagalli et al., 2006; Maze et al., 2010; Ritz et al., 1987).

2.3. Gênero

Apesar da expressão predominante do transtorno relacionado ao uso da cocaína em homens, nos últimos anos, há tendência de aumento do uso de cocaína entre mulheres e há percepção da necessidade de que os indicadores de uso nesta população sejam acompanhados de modo cuidadoso (John & Wu, 2017). Há traços diferenciais de acordo com o gênero que devem ser observados. Mulheres que têm problemas com uso de cocaína tendem a apresentar maior proporção de sintomas depressivos e menos traços de personalidade antissocial quando comparadas aos homens (Griffin et al., 1989). Em contrapartida, mulheres diagnosticadas com personalidade antissocial, diferentemente dos homens que tendem a utilizar mais outras substâncias ilícitas e álcool, têm maior propensão à busca por auxílio e atendimento em serviços de suporte psicológico (Grella et al., 2003).

As mulheres, em geral, tendem a desenvolver mais rapidamente transtornos relacionados ao uso da cocaína, mesmo utilizando menores quantidades da droga por um intervalo menor de tempo (Lozano et al., 2008). Entre as possíveis explicações para este fenômeno está a diferenciação hormonal que pode propiciar às mulheres experiências diferenciadas de intoxicação, abstinência e autoadministração da droga. Por exemplo, há demonstração que picos do estradiol tendem a aumentar o comportamento de autoadministração de cocaína (Ramôa et al., 2013).

Estudo realizado com 2.376 participantes que buscavam tratamento ambulatorial para problemas associados ao uso da cocaína identificou que, quando comparadas aos homens, as mulheres apresentam dependências de maior gravidade em parâmetros de avaliação como problemas médicos, psiquiátricos, sociais e emprego. Em relação às expectativas sobre o tratamento, as mulheres apresentam maior engajamento e atitudes positivas relacionadas. Os autores recomendam a disponibilização de recursos específicos de tratamento que também levem em consideração fatores como o gênero (Najavits & Lester, 2008). Outros fatores como maior tendência das mulheres a terem filhos ou estarem desempregadas quando iniciam um tratamento podem ser fatores relevantes e serem considerados como aspectos particulares no tratamento (Greenfield et al., 2010).

2.4. Idade

O uso da cocaína em idades mais precoces, ainda no curso da infância ou adolescência, é associado a pior evolução e prognóstico, sendo relacionado a maior impulsividade e adoção de outros comportamentos de risco (Lopes-Rosa et al., 2017). O

estudo dos fatores associados ao uso de cocaína na adolescência remete à ocorrência de exposição pregressa à cocaína ainda no período intrauterino. Indivíduos expostos durante sua gestação à cocaína podem apresentar problemas no neurodesenvolvimento, incluindo proliferação e migração neuronal (Ohtani et al., 2003; Crandall et al., 2004). Estas alterações são associadas a alterações de conectividade neuronal a padrões disruptivos comportamentais, prejuízos cognitivos e empobrecimento de interações sociais que podem ser identificados já na infância e se estender até a adolescência aumentando a predisposição ao uso de drogas (Thompson et al., 2009; Zakiniaieiz et al., 2017).

Em associação aos fatores biológicos e de desenvolvimento descritos acima, tem relevância a carga genética, associada entre 30-70% no desenvolvimento de dependências de substâncias (Agrawal & Lynskey, 2008), bem como, fatores ambientais como exposição à violência (Pinchevsky et al., 2014) e presença de um cuidador usuário de cocaína (Delaney-Black et al., 2011). Ao lado do papel relevante das comorbidades psíquicas que serão discutidas na sequência, existe compreensão que a via comum de predisposição gerada por fatores biológicos e ambientais associada ao uso de cocaína na adolescência possa ser constituída por um aumento de traços comportamentais externalizantes (comportamentos antissociais, agressividade e problemas de convivência social). Estes traços comportamentais são caracterizados pela predisposição ao desenvolvimento de redes neuronais com alta expressão da região límbica dorsal (cingulado, hipotálamo lateral, hipocampo e estriado ventral) altamente estimulada pelo núcleo da rafe e locus coeruleus. Estes padrões conferem aumento de impulsividade, insuficiente auto-regulação comportamental ou emocional e problemas de aprendizado que levam à frequente exposição e adoção de comportamentos de risco, pobre controle inibitório, maior propensão ao envolvimento com o crime e problemas com a justiça (Richardson et al., 2015; Tucker et al., 2015).

Estudo realizado em nosso meio identificou que, entre adolescentes admitidos para tratamento em uma enfermaria por uso do crack, 93% apresentavam critérios para transtorno pelo uso da cocaína e todos já haviam utilizado alguma substância antes da cocaína, sendo as mais frequentes o tabaco (61%), maconha (54%) e álcool (44%). Neste estudo, as comorbidades psiquiátricas mais descritas foram transtorno de conduta (81%), transtorno desafiador de oposição (52%) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (44%). Este estudo também identificou que a idade mais precoce de início

do uso de qualquer substância foi associada à progressão ao uso do crack (Pianca et al., 2017).

2.5. Uso da cocaína e comorbidades psiquiátricas

A associação entre o uso da cocaína e ocorrência de outros transtornos psiquiátricos é objeto de estudos aprofundados. Segundo dados do *Epidemiological Catchment Area* (ECA) (Regier et al., 1990), um estudo amplo e multicêntrico realizado nos Estados Unidos na década de 1980, 76,1% dos indivíduos diagnosticados com transtorno por uso da cocaína também tinham diagnóstico de outro transtorno psiquiátrico ao longo da vida. Dentre os transtornos com maior prevalência, destacaram-se o transtorno relacionado ao uso do álcool (84,8%), personalidade antissocial (42,7%), transtornos do humor (34,7%), ansiedade (33,3%) e esquizofrenia (16,7%).

Em linha com estes achados, estudo europeu (Arias et al., 2013) avaliando uma amostra de 837 participantes em tratamento ambulatorial utilizando o *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) e o *Personality Disorder Questionnaire*, descreveu prevalência de outros transtornos psiquiátricos na vida em cerca de três quartos da amostra (73,4%). Entre os transtornos mais frequentemente descritos destacaram-se o transtorno afetivo bipolar (24,8%), transtorno depressivo (23,4%), transtorno do pânico (23,6%), transtorno de ansiedade generalizada (20,5%) e transtornos psicóticos (10,5%). Entre os transtornos de personalidade destacaram-se o transtorno de personalidade *borderline* (19,7%), paranóide (18,9%) e antissocial (17,0%).

Estudo (Martínez-Gras et al., 2016) avaliando indivíduos que procuravam tratamento ambulatorial para transtorno relacionado ao uso da cocaína identificou que, após a realização de três testes de urina resultando negativos nos dez dias que precederam a avaliação, 28,4% dos participantes foram também diagnosticados com transtorno pelo uso do álcool, 34,5% com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, 13,7% com transtorno depressivo, 12,7% com transtornos de personalidade, 4,1% com transtornos psicóticos e 3,6% com transtorno afetivo bipolar.

O estudo da comorbidade entre transtorno por uso da cocaína e outros transtornos psiquiátricos tem importante relevância pois existem evidências de significativa associação com o prognóstico. Estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos (Ford et al., 2009) com uma amostra de 449 indivíduos controlando para variáveis demográficas e utilizando modelo de regressão logística identificou que a presença de transtornos de humor ou ansiedade foi associada a maior propensão dos indivíduos buscarem tratamento

para o transtorno por uso da cocaína. No entanto, a existência de transtorno afetivo bipolar ou transtornos de ansiedade foi relacionada a uso mais pesado da cocaína. Estes resultados apontam que é esperada uma alta proporção de comorbidades psiquiátricas entre indivíduos que procuram tratamento e alguns destes transtornos são relacionados a variáveis como maior uso da cocaína.

Nos últimos anos, com a crescente utilização da cocaína na forma crack, há interesse específico sobre a associação deste fenômeno com as comorbidades psiquiátricas. Estudo multicêntrico realizado na Europa (Haasen et al., 2005) identificou que a presença de transtornos psiquiátricos foi associada a diversas variáveis como sexo masculino, situação familiar instável e uso do crack ao invés da cocaína inalada. Em análise de regressão, variáveis como problemas de saúde física, gravidade da dependência, situação social instável e maior número de dias de uso da cocaína foram associadas a presença de problemas de saúde mental.

Estudo realizado (Narvaez et al., 2014) em nosso meio para avaliação de comorbidades psiquiátricas em uma amostra de 1560 indivíduos usuários de crack entre 18 e 24 anos residentes na região de Pelotas descreveu prevalência de transtorno depressivo em 23,1% da amostra, seguido por transtorno de ansiedade generalizada com 20,5%, distímia (7,7%), transtorno de personalidade antissocial (15,4%) e fobia social (5,1%). Indivíduos usuários de crack apresentaram maior propensão aos transtornos relacionados ao uso de tabaco, álcool maconha, anfetaminas e inalantes. Estes achados estão em linha com outro estudo prévio realizado em nosso contexto (Kessler et al., 2012) que identificou importante proporção de comorbidade entre indivíduos com transtorno por uso da cocaína e usuários de crack com transtorno de personalidade antissocial, sugerindo que serviços de tratamento deveriam considerar a hipótese deste transtorno entre as comorbidades mais frequentes. Outro estudo mais recente descreveu que aproximadamente 50% dos indivíduos usuários de crack podem apresentar sintomas psicóticos, 80% sintomas ansiosos e 90% sintomas depressivos (Miguel et al., 2018).

2.6. Estudos de neuroimagem em usuários de cocaína

Nas últimas duas décadas houve impulso significativo no estudo da estrutura e alterações cerebrais associadas ao uso de substâncias. Este avanço pode ser relacionado ao desenvolvimento e disponibilidade de novas técnicas de imagem como a tomografia com emissão de pósitrons (PET), a ressonância nuclear magnética (MRI) e, posteriormente, sua variante funcional (fMRI). Estes estudos propiciaram aprofundar o

conhecimento sobre alterações estruturais e funcionais nos cérebros de usuários de cocaína quando comparados a controles saudáveis, havendo particular interesse em regiões conceitualmente associadas à dependência de substâncias como córtex pré-frontal, hipocampo, ínsula e estriado.

Em 1991, estudo de grande impacto (Volkow et al., 1991), realizado a partir de imagens obtidas com PET do metabolismo de glicose marcada com isótopo radioativo, comparou 15 indivíduos dependentes de cocaína em tratamento ambulatorial com 10 controles saudáveis e evidenciou que, após uma semana de abstinência, o grupo de dependentes de cocaína apresentou aumento do metabolismo de glicose em regiões dos gânglios da base e córtex orbitofrontal. Este achado foi associado à redução da atividade dopaminérgica nestas regiões.

Estudo (Liu et al., 1998) realizado em 1998 com MRI evidenciou, a partir da comparação de 25 indivíduos usuários de cocaína e outras substâncias com 14 voluntários saudáveis, redução significativa em lobos pré-frontais bilaterais dos indivíduos usuários de substâncias quando comparados aos controles. Esta redução foi associada a alterações em substância cinzenta, mas não em substância branca, achados que sugeriram papel relevante do córtex pré-frontal na fisiopatologia da dependência de substâncias.

Estudo (Bartzokis et al., 2000) realizado em 2000, comparando 19 indivíduos dependentes de estimulantes, pareados por sexo e idade com controles normais e submetidos a MRI, evidenciou que o grupo dependente de estimulantes apresentou redução significativa de volume em região temporal em comparação ao grupo controle. Ainda, o subgrupo de indivíduos dependentes da cocaína, apresentou maior declínio de substância cinzenta associado à idade em comparação aos grupos de dependentes de anfetaminas e controles.

Os estudos sobre volume cerebral ganharam progressiva relevância e, em 2004, pesquisa (Makris et al., 2004) de MRI realizada com dependentes de cocaína comparados a controles saudáveis, demonstrou sensível redução bilateral da amígdala em comparação aos controles. A partir da constatação de que não havia associação entre reduções de volume de amígdala e padrões de uso da cocaína, o autor elaborou a hipótese de que esta redução poderia ser um sinal precoce de mudanças estruturais relacionadas ao uso da cocaína ou poderia ser um achado associado à predisposição para o uso de substâncias.

Outro achado significativo refere-se à descrição de alterações em região do estriado entre usuários de cocaína quando comparados aos controles. Nesta região, de

modo inverso, a utilização de cocaína foi associada a um aumento de volume. Estudo (Jacobsen et al., 2001) realizado com MRI comparando 24 indivíduos dependentes de cocaína com 20 controles evidenciou aumento de 3,4% em núcleo caudado e 9,2% em putâmen no grupo de dependentes quando comparados aos controles. Estes resultados poderiam evidenciar deficiência em neurotransmissão dopaminérgica.

Nos últimos anos, houve impulso significativo nesta área a partir do desenvolvimento de ferramentas de processamento de imagens por ressonância magnética que pôde seguir diferentes métodos e utilizar distintos *softwares*. Entre as modalidades de maior potencial, destaca-se a *Voxel-based Morphometry* (VBM). O princípio do método VBM considera que na MRI as imagens digitais constituem matrizes numéricas para qual cada ponto recebe o nome de voxel (*Volume element ou Volume cell*). O voxel é o análogo tridimensional do pixel, constituindo unidade de volume que pode ser analisada de modo manual por região de interesse ou automatizada *voxel-a-voxel* após uma série de transformações nas imagens que permitem sua análise estatística (Ashburner & Friston, 2000).

A análise e comparabilidade de imagens entre dois diferentes grupos por esta técnica pôde ser alcançada a partir do desenvolvimento de programas como o *Statistical Parametric Mapping* (SPM) e adaptação de técnicas utilizadas anteriormente em estudos de SPECT. Neste processo, é criado um espaço anatômico padronizado que permite realizar comparações de aproximadamente 250.000 voxels de substância cinzenta entre diferentes grupos, algo que torna o trabalho mais ágil em comparação às técnicas que existiam até então. A fim de realizar esse processamento, existem etapas preparatórias das imagens que incluem: 1) normalização, etapa em que as imagens adquiridas são realinhadas com padrões estabelecidos em mapas anatômicos; 2) segmentação, esta etapa consiste na separação entre substância cinzenta, substância branca e líquido, assim são geradas imagens de cada um dos segmentos e podem ser aferidas probabilidades de presença de substância cinzenta em cada voxel tendo como base a imagem inicial; 3) suavização, essa etapa é realizada para identificação de ruídos e possíveis falhas no processamento de imagem, a fim de realizar a suavização, são utilizados os denominados filtros gaussianos. Após a realização das etapas descritas, é possível produzir mapas estatísticos e comparações entre grupos.

Utilizando o VBM, estudo (Franklin et al., 2002) realizou comparação entre 13 indivíduos dependentes de cocaína e 16 controles saudáveis. Houve relato de reduções de

substância cinzenta em regiões como o córtex orbitofrontal, cíngulo anterior, ínsula e temporal superior entre indivíduos dependentes de cocaína quando comparados aos controles. Estas reduções foram associadas a processos centrais da dependência de drogas como alterações em tomadas de decisões, inibição comportamental e valência emocional a estímulos ambientais. Estes achados foram replicados (Matochik et al., 2003) com a descrição de redução de substância cinzenta em estruturas como o córtex cíngulo, o córtex pré-frontal lateral e regiões medial e lateral do córtex orbitofrontal. Estes estudos não separaram usuários de cocaína inalada e crack.

Estudo (Sim et al., 2007) realizado com amostra de 40 indivíduos dependentes de cocaína comparados a 41 controles saudáveis pareados por sexo idade e utilizando o protocolo VBM identificou redução de substância cinzenta em córtex premotor bilateral (16,6%), córtex temporal bilateral (15,9%), córtex orbitofrontal direito (15,1%), tálamo esquerdo (12,6%) e cerebelo bilateral (13,4%) no grupo de usuários em relação aos controles. Outro achado relevante do mesmo estudo foi uma correlação negativa entre dias de uso de cocaína e volume de substância cinzenta no cerebelo direito e esquerdo ($r = -0,37$ e $r = -0,39$) respectivamente. Houve também correlação positiva entre volume de substância cinzenta e desempenho em testes de função executiva e desempenho motor. Este estudo apontou, assim, uma possível participação de alterações cerebelares no pior desempenho cognitivo dos dependentes de cocaína. Não houve descrição sobre diferenças na amostra entre usuários de cocaína inalada ou crack.

Estudo (Alia-Klein et al., 2011) realizado com 40 indivíduos com transtorno associado ao uso de cocaína na forma crack comparados com 42 controles saudáveis evidenciou que, entre os usuários de crack, havia reduções no volume de substância cinzenta em córtex orbitofrontal, pré-frontal dorsolateral, córtex temporal e hipocampo quando comparados aos controles. A manutenção do uso do crack por intervalo prolongado de tempo foi associada a alterações cerebrais significativas. Estudo (Barrós_Loscertales et al., 2011) com protocolo VBM realizado com 20 indivíduos dependentes de cocaína comparados a 16 controles saudáveis pareados por idade, nível educacional e inteligência identificou que os anos de uso de cocaína foram inversamente relacionados ao volume do giro frontal médio bilateral, giro frontal superior esquerdo, giro parahipocampal, amígdala, ínsula, giro temporal médio direito e cerebelo. Este foi o primeiro estudo a identificar também redução de substância cinzenta no estriado. Este estudo não investigou diferenças entre usuários de cocaína inalada ou crack.

Estudo realizado (Hanlon et al., 2011) com 24 usuários de cocaína ativos comparados com 24 indivíduos em abstinência por período de 30 dias e 25 controles seguindo protocolo VBM apontou que os indivíduos abstinentes apresentavam maior densidade de substância cinzenta quando comparados aos usuários ativos em regiões como córtex temporal e frontal. Os indivíduos em abstinência também obtiveram melhor desempenho em testes cognitivos, levando os autores a concluir que um período de abstinência de cerca de um mês pode impactar de maneira sensível a densidade de tecido cortical e desempenho entre usuários de cocaína. Este estudo incluiu usuários de crack e cocaína inalada. Estudo comparando 8 moradores de rua dependentes de crack com 9 controles saudáveis identificou reduções de substância cinzenta no grupo de dependentes em regiões como córtex pré-frontal dorsolateral, cíngulo anterior, ínsula, cerebelo, giro temporal superior (Weller et al., 2011).

Estudo realizado comparando 14 usuários de cocaína, 24 de heroína e 24 controles identificou que os usuários de cocaína apresentavam reduções de substância cinzenta em cíngulo posterior e cerebelo, enquanto os usuários de heroína tinham reduções em regiões parietais e giro pós-central. Os dois grupos de usuários apresentaram reduções em região da ínsula quando comparados aos controles (Gardini & Venneri, 2012). Estudo (Moreno-López et al., 2012) realizado com 38 indivíduos dependentes de cocaína quando comparados a 38 controles saudáveis evidenciou que o grupo de dependentes de cocaína apresentou reduções de substância cinzenta em córtex orbitofrontal, giro frontal inferior direito, ínsula direita, amígdala esquerda, giro parahipocampal, giro temporal e caudado bilateral. Este grupo também apresentou reduções de volume de substância branca em giro frontal medial e esquerdo inferior, giro temporal superior, cíngulo anterior direito, ínsula e caudado. Houve correlação positiva entre traço de impulsividade e volume de substância cinzenta no giro frontal médio e inferior esquerdo. Não houve descrição sobre diferenças na amostra entre usuários de cocaína inalada ou crack.

Estudo (Rando et al., 2013a) comparando 36 indivíduos dependentes de cocaína e 50 controles saudáveis evidenciou que os dependentes de cocaína apresentavam redução de substância cinzenta em córtex pré-frontal anterior, córtex orbitofrontal e frontopolar e região posterior do sulco parieto-occipital. Houve também diferenças associadas ao gênero com as mulheres apresentando redução em relação aos controles no giro frontal inferior esquerdo, ínsula, giro temporal superior e hipocampo. Os homens apresentaram menor volume de substância cinzenta em região cortical superior, giro pré-central e

cingulado. Não houve separação entre usuários de cocaína inalada ou crack. Estudo comparando 10 indivíduos com déficit de atenção e hiperatividade dependentes da cocaína e 15 controles descreveu que o grupo com dependência de cocaína apresentou redução em putamen quando comparado ao grupo controle (van Wingen et al., 2013).

Estudo (Mackey et al., 2014) desenhado para avaliar possíveis diferenças entre alterações morfométricas cerebrais entre usuários de cocaína e outras drogas estimulantes como anfetaminas (sem diferenciação quanto ao uso de crack ou cocaína inalada), utilizou amostra de 165 indivíduos jovens usuários de substâncias comparados a 48 controles saudáveis. O volume de substância cinzenta foi significativamente maior no putamen ventral anterior esquerdo e menor no cerebelo dorsolateral e córtex parietal inferior direito na comparação entre usuários e controles. Uma segunda regressão realizada com indivíduos com história de uso de estimulantes que não a cocaína verificou que os usuários da substância apresentavam maior volume de substância cinzenta na ínsula esquerda, algo que pode ressaltar diferenças entre drogas estimulantes consumidas. Estudo comparando 14 dependentes de cocaína e 14 controles descreveu reduções de substância cinzenta no córtex frontal de indivíduos dependentes de cocaína, embora não houve descrição de pior perfil de impulsividade no grupo de dependentes (Matuskey et al., 2014).

Investigando associação entre impulsividade e uso de cocaína, estudo (Kaag et al., 2014) avaliou 53 usuários de cocaína e 35 controles saudáveis. Comparados aos controles, usuários de cocaína apresentaram menor área de superfície em córtex temporal superior. Foram descritas correlações divergentes em relação ao traço de impulsividade e área de superfície em córtex temporal superior e ínsula (positiva em controles e negativa em usuários de cocaína) enquanto que em termos de espessura cortical em córtex cingulado anterior houve correlação negativa em controles e positiva em usuários de cocaína.

Estudo (Moreno-López et al., 2015) com 20 indivíduos dependentes de cocaína com 21 controles saudáveis através de protocolo VBM e tarefas de aprendizado evidenciou redução de volume de matéria cinzenta em cerebelo esquerdo (lobo VIII) em associação com a gravidade do uso de cocaína. Desempenho pior no teste cognitivo foi associado à redução de volumes de substância cinzenta em lobos VIIb e VIII. Alterações na ínsula direita e giro frontal inferior também foram associadas a pior desempenho no teste. Não houve descrição sobre diferenças na amostra entre usuários de cocaína inalada ou crack.

Estudo desenhado para avaliar influência da abstinência sobre estrutura cerebral comparando 19 usuários de cocaína que procuravam tratamento com 12 controles descreveu que, ao longo do segmento de seis meses, o grupo de dependentes de cocaína que ficou abstinente ou reduziu o consumo apresentou aumento de substância cinzenta em giro frontal inferior e córtex pré-frontal ventromedial quando comparados à avaliação inicial (Parvaz et al., 2017). Outro estudo comparando trinta indivíduos com transtorno por uso da cocaína com 30 controles demonstrou, de modo controverso, aumento de substância cinzenta em caudado e córtex orbitofrontal nos usuários de cocaína em relação aos controles (Vaquero et al., 2017).

Estudo recente que investigou associação entre reduções de concentração de substância cinzenta e existência de traumas na infância como um marcador para o transtorno por uso da cocaína analisou três grupos, sendo o primeiro com alta exposição a traumas, o segundo com baixa exposição a traumas, ambos com transtorno por uso da cocaína, e um terceiro grupo controle. Os indivíduos do grupo com alta exposição a traumas na infância apresentaram reduções de concentração de substância cinzenta na região orbitofrontal em relação aos outros dois grupos (Bachi et al., 2018). A Tabela 1 apresenta as principais características dos estudos que utilizaram o método de VBM em indivíduos com transtorno por uso da cocaína.

Tabela 1. Estudos de VBM em usuários de cocaína.

Autores	Sujeitos	Drogas utilizadas	Exame toxicológico	SCID	Testes	<i>Skull-Stripping</i>	Campo	T1
	X Controles							
Franklin et al., 2002	13 X 16	Cocaína e crack	Sim	Não	-	Segmentação	1,5T	Sim
Matochik et al., 2003	14 X 11	Cocaína e crack	Sim	Sim	-	Segmentação	1,5T	Sim
Sim et al., 2007	40 X 41	Cocaína e crack	Sim	Sim	TMT ¹ , ST ² , GPT ³	Automatizado	1,5T	Sim
Alia-Klein et al., 2011	40 X 42	Crack	Sim	Sim	WRAT ⁴ , WASI ⁵	Automatizado	4T	Sim
Barrós-Loscertales et al., 2011	20 X 16	Cocaína e crack	Sim	Sim	-	Automatizado	1,5T	Sim
Hanlon et al., 2011	24 X 24	Cocaína e crack	Sim	Sim	CANTAB ⁶	Automatizado	1,5T	Sim
Weller et al., 2011	8 X 9	Crack	Não	Não	Não	Segmentação	3T	Sim
Gardini et al., 2012	38 X 24	Cocaína e heroína	Sim	Sim	-	Segmentação	3T	Sim
Moreno-Lópes et al., 2012	38 X 38	Cocaína e crack	Sim	Sim	UPPS ⁷	Segmentação	3T	Sim
Rando et al., 2013	36 X 50	Cocaína e crack	Sim	Sim	Não	Segmentação	3T	Sim
Wingen et al., 2013	10 X 15	Cocaína e crack	Sim	MINI	Não	Segmentação	3T	Sim
Mackey et al., 2014	165 X 48	Cocaína e anfetamina	Sim	Não	BIS ⁸ , SSS ⁹	Misto	3T	Sim

Autores	Sujeitos X Controles	Drogas utilizadas	Exame toxicológico	SCID	Testes	<i>Skull-Stripping</i>	Campo	T1
Matuskey et al., 2014	14 X 14	Cocaína e crack	Sim	Sim	BIS ⁸	Automatizado	3T	Sim
Kaag et al., 2014	53 X 35	Cocaína e crack	Não	MINI	BIS ⁸	Misto	3T	Sim
Moreno-Lópes et al., 2015	20 X 21	Cocaína e crack	Sim	Sim	PRLT ¹⁰	Segmentação	3T	Sim
Parvaz et al., 2017	19 X 12	Cocaína e crack	Sim	Sim	Decisões	Automatizado	4T	Sim
Vaquero et al., 2017	30 X 30	Cocaína e crack	Não	-	LT ¹¹	-	3T	Sim
Bachi et al., 2018	47 X 29	Cocaína e crack	Sim	Sim	-	Automatizado	3T	Sim

1-Trail Making Test, 2-Stroop Test, 3-Groove Pegboard Test, 4-Wide Range Achievement Test, 5-Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, 6-Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, 7-Impulsive Behavior Scale, 8-Barratt Impulsiveness Scale, 9-Sensation Seeking Scale, 10-Reversal learning task (PRLT), 11-Lottery task

Os estudos descritos acima apresentam achados relevantes em regiões como córtex cingulado, córtex orbitofrontal, amígdala e hipocampo. No entanto, estes estudos apresentaram vulnerabilidades metodológicas diversas: 1) número restrito de participantes, tendo sido reportado poder insuficiente em diversos estudos; 2) inclusão de grupos heterogêneos como usuários de múltiplas substâncias em geral e diferentes estimulantes, algo que pode criar viés, já que drogas como heroína podem produzir alterações cerebrais específicas (Li et al., 2014); 3) há estudos não incluíram no protocolo testes toxicológicos, fato que poderia reduzir confiabilidade na composição dos grupos, 4) técnicas diferenciadas de *skull-stripping*, mesmo em amostras pequenas, fator que poderia reduzir a comparabilidade dos resultados, 5) não houve homogeneidade em relação as ROIs pesquisadas, pois estudos dedicaram-se à amígdala e hipocampo e outros ao córtex orbitofrontal e cingulado e 6) não houve, até o momento, estudo que realizasse investigação aprofundada de prejuízos à cognição relacionados ao uso de cocaína investigando alterações de estrutura cortical, o único que realizou avaliação neuropsicológica mais aprofundada trabalhou com usuários de múltiplas substâncias e nenhum estudo avaliou prejuízos específicos relacionados ao uso do crack em comparação com usuários de cocaína inalada.

2.7. Uso da cocaína e alterações neuropsicológicas

Os prejuízos cognitivos associados ao uso da cocaína foram investigados através de estudos com metodologias diversas e predomina o conceito de que o uso crônico da droga pode ser mais associado a uma deterioração generalizada de funções cognitivas do que prejuízos limitados a funções específicas (Spronk et al., 2013). Este conceito encontra correspondência com estudo de metanálise que identificou variabilidade em prejuízos cognitivos reportados entre usuários de cocaína com certa convergência para funções como atenção, aprendizado, memória e velocidade de resposta (Jovanovski et al., 2005).

Outro estudo de metanálise descreveu maiores prejuízos cognitivos durante período intermediário de abstinência em funções cognitivas como atenção, impulsividade, memória verbal e de trabalho. Prejuízos significativos foram reportados durante período imediato de abstinência em comparação a período intermediário em funções cognitivas como atenção e memória verbal e de trabalho (Potvin et al., 2014). Estudo de revisão avaliando controle inibitório entre usuários de cocaína e crack identificou permanência de prejuízos nesta função mesmo após período prolongado de abstinência (Czermainski et al., 2017). Estudo em nosso meio com 35 usuários de crack

descreveu presença de prejuízos cognitivos em funções como atenção, memória verbal e aprendizado em relação a 33 controles saudáveis que persistiram mesmo após quatro semanas de abstinência em ambiente supervisionado colaborando para a percepção de prejuízos cognitivos que podem ser mais duradouros (Almeida et al., 2017).

A partir da evolução dos métodos de aquisição e processamento de imagens, há crescente interesse na localização de determinadas alterações cerebrais e desempenho em testes neuropsicológicos em usuários de cocaína. Entre os parâmetros mais estudados, há destaque para funções executivas, impulsividade e tomada de decisões. Estudo (Cunha et al., 2010) realizado em nosso meio avaliou 30 indivíduos dependentes de substâncias foram comparados a 32 controles através de uma bateria de avaliação frontal com objetivo de caracterizar prejuízos em funções executivas. Indivíduos dependentes obtiveram pior desempenho em diversos domínios como argumentação abstrata, programação motora e flexibilidade cognitiva. Outro estudo (Cunha et al., 2011) com dependentes de cocaína e usuários de crack apontou prejuízos no processo de tomada de decisões nesta população em comparação aos controles quando mensurados a partir do *Iowa Gambling Test* (IGT), um instrumento mais recentemente desenvolvido que tem sido muito utilizado para o exame de como os indivíduos avaliam as consequências de longo prazo de suas ações.

Estudo (Tomasi et al., 2007) de fMRI com 14 indivíduos abusadores de cocaína comparados a 14 controles pareados apontou que abusadores de cocaína apresentavam padrão de alterações com hipoativação talâmica possivelmente associada a prejuízo de neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica, hiperativação de córtex pré-frontal e occipital, provavelmente ligadas a mecanismo compensatório da hipoativação talâmica e importante desativação de lobos parietais e frontais, possivelmente compensando alterações hemodinâmicas para regiões hiperativas. Estes achados foram associados a comprometimento sensorial e de atenção entre abusadores de cocaína. Em relação à impulsividade, estudo (Crunelle et al., 2014) avaliou 30 indivíduos dependentes de cocaína e 33 controles. Houve descrição de redução de volume de substância cinzenta no giro frontal médio esquerdo em comparação aos controles. No grupo de indivíduos dependentes de cocaína, maior impulsividade foi associada a menor volume de substância cinzenta em córtex orbitofrontal direito, giro precentral esquerdo e giro frontal superior direito.

2.8. O uso de crack e diferenças com a cocaína inalada

Embora o crack seja classificado com o mesmo conceito de droga psicoestimulante e o diagnóstico aplicado aos usuários desta droga seja de transtorno pelo uso da cocaína, há crescente corpo de evidências sobre marcantes diferenças entre usuários de cocaína na forma inalada ou crack. Estas evidências vêm de estudos de ciência básica, mas também estudos clínicos que apontam particularidades entre usuários das duas substâncias em termos de comorbidades, padrões de uso, prejuízos neuropsicológicos evolução e prognóstico.

Estudo (Kessler et al., 2012) realizado em nosso meio com amostra de 293 usuários de crack comparados a 126 usuários de cocaína por via inalatória e 319 usuários de outras substâncias que não a cocaína descreveu que os usuários de crack eram significativamente mais jovens, apresentaram em maior proporção diagnóstico de transtorno de personalidade antissocial (25%) em relação a usuários de cocaína inalada (9%) e usuários de outras substâncias (9%) e tinham mais problemas em aspectos como envolvimento em atividades criminais, pior perfil ocupacional e de relações familiares.

Estudo (Kiluk et al., 2013) realizado com 412 indivíduos dependentes de cocaína, dos quais 80% utilizava crack, apontou que, em comparação aos usuários de cocaína inalada, os usuários de crack apresentavam pior prognóstico ao longo dos doze meses. Entre as variáveis estudadas, os usuários de crack permaneceram menos aderidos ao tratamento, ficaram menos abstinentes e utilizaram maiores quantidades de substâncias. Estes achados contribuem para a afirmação da intensa gravidade do problema e podem justificar a alta mortalidade descrita na literatura entre usuários do crack (Dias et al., 2011).

Estudo (Guindalini et al., 2006) realizado com 699 usuários de cocaína apontou que a utilização da forma crack em associação à cocaína inalada pode ser relacionada a perfil específico caracterizado por uso mais precoce de substâncias, maior utilização de outras substâncias ilícitas e maior envolvimento com atividades criminais. Em relação à evolução no tratamento, há descrição de diferenças significativas entre usuários de cocaína inalada e crack, tendo os usuários de crack pior prognóstico. Os autores ressaltam que este grupo deveria ser considerado um grupo distinto e receber abordagens que considerassem estas diferenças.

A dependência do crack, conforme descrito acima, é associada à difícil prognóstico e tratamento. Algumas das dificuldades residem na percepção de que

usuários desta substância acumulam prejuízos cognitivos significativos que dificultam sua aderência ao tratamento e recuperação. Em um contexto de estudos escassos sobre prejuízos neuropsicológicos nessa população, nosso grupo recentemente apontou alterações importantes em funções cognitivas investigadas por testes como o *Stroop Color-Word Test* (SCWT), o *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), o *Frontal Assessment Battery* (FAB) e o *Controlled Oral Word Association Test* (COWAT). Estes dados são os primeiros que apontam que, em relação aos usuários de cocaína por via inalatória, os usuários de crack apresentam pior controle inibitório, flexibilidade mental, funcionamento executivo em geral quando comparados aos usuários de cocaína inalada (Oliveira et al., 2018).

Considerando nossos dados pioneiros e o panorama de gravidade e prejuízos individuais e sociais do uso da cocaína, cenário sensivelmente piorado nos últimos anos com a disseminação do uso do crack, este estudo tem por objetivo investigar de modo detalhado e integrado alterações cerebrais e neuropsicológicas em amostra de dependentes de cocaína através da avaliação por ressonância magnética e avaliação neuropsicológica em comparação com controles saudáveis com foco na descrição de alterações cerebrais e cognitivas específicas em usuários de crack.

3. JUSTIFICATIVA

A partir do aumento do uso de crack e suas consequências, a realização de estudos de imagem cerebral constitui ferramenta importante para elucidação dos mecanismos neuronais associados à predisposição, instalação e manutenção do transtorno por uso desta substância. Nos últimos anos, este conhecimento possibilitou mudança sensível na compreensão de como um indivíduo desenvolve o transtorno e produziu nova base para o desenvolvimento de prevenção e tratamento.

O interesse científico em identificar padrões específicos de estrutura cerebral em usuários de crack quando comparados à cocaína inalada e controles saudáveis sustenta-se em pelo menos duas constatações que tornam este estudo pertinente: 1) há descrição de padrões específicos de prejuízos individuais e sociais relacionados ao uso do crack em comparação a usuários de cocaína inalada e 2) há um estudo pioneiro em nosso contexto descrevendo que o uso do crack está associado com prejuízos neuropsicológicos diferenciados em relação à cocaína inalada.

Em relação às vulnerabilidades de estudos anteriores descritas acima, este estudo apresenta: 1) amostra de 42 indivíduos dependentes de cocaína, que confere tamanho amostral suficiente para o teste de hipóteses (vide Calculo Amostral). Os indivíduos realizaram período de observação com internação em enfermaria especializada e realizaram exames de neuroimagem com protocolo que garantiu não exposição às outras substâncias psicoativas; 2) amostra mais homogênea por não incluir indivíduos usuários de heroína ou metanfetamina, já que estas drogas não são comuns em nosso meio. Esta característica pode conferir maior confiabilidade aos resultados, em relação aos estudos realizados em outros países; 3) protocolo de testes de urina para detecção de drogas psicoativas, 4) *Skull-stripping* manual, que confere maior confiabilidade ao procedimento, e 5) realização de investigação através de medidas tipo *voxel-by-voxel*, *wholebrain* e investigação em ROIs de interesse mapeadas na literatura.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Este estudo tem como objetivo principal investigar alterações neurocognitivas e de volume de substância cinzenta entre usuários de crack em comparação com usuários de cocaína inalada e controles saudáveis.

4.2. Objetivos específicos

a) Investigar padrões de alterações morfométricas nas ROIs realizando comparação entre usuários de crack, cocaína inalada e controles e sua associação com variáveis de uso da substância como idade de início, anos de uso e dias de uso no último mês.

b) Investigar associação entre alterações em funções executivas entre usuários de crack, cocaína inalada e controles.

c) Investigar alterações em tomadas de decisões entre usuários de crack, cocaína inalada e controles.

5. HIPÓTESES

A) Indivíduos usuários de crack apresentarão volumes menores de substância cinzenta em ROIs quando comparados a usuários de cocaína inalada e controles e haverá associação com variáveis de uso da substância.

- B) Indivíduos usuários de crack apresentarão pior desempenho em testes de funções executivas quando comparados a usuários de cocaína inalada e controles.
- C) Indivíduos usuários de crack apresentarão pior desempenho em testes de tomadas de decisões quando comparados a usuários de cocaína inalada e controles.

6. MÉTODOS

6.1. Participantes

Este estudo foi realizado com amostra de dependentes de cocaína que foram recrutados entre 2011 e 2014 para tratamento em regime de internação por quatro semanas em enfermaria especializada em transtornos do impulso no Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Esta amostra foi descrita em outro estudo (Gonçalves et al., 2014) como parte de um projeto mais amplo intitulado “Impacto da Reabilitação Neuropsicológica em Dependentes de Cocaína/Crack: um estudo com testes cognitivos, biomarcadores e exames de ressonância magnética funcional, controlado com placebo”, realizado no Laboratório de Investigação Médica (LIM 21) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Processo CNPq nº 0320/10). Os indivíduos do grupo controle foram incluídos a partir de dois estudos prévios do Laboratório de Investigação Médica (LIM 21) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O primeiro projeto foi “Recuperação de memória autobiográfica e envelhecimento cerebral: um estudo através de ressonância magnética funcional” (Processo FAPESP nº 2011/00475-3). O segundo projeto foi “Compatibilidade estímulo-resposta e valência emocional: uma investigação das bases neurológicas envolvidas no processamento da informação espacial e emocional” (Processo FAPESP nº 11/09946-9). O diagnóstico de dependência da cocaína foi elaborado a partir do *Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*.

6.2. Ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo como estudo complementar ao protocolo de pesquisa já desenvolvido com estes participantes, intitulado “Impacto da Reabilitação Neuropsicológica em Dependentes de Cocaína/Crack: um estudo com testes cognitivos, biomarcadores e exames de ressonância magnética funcional, controlado com placebo”, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC (Parecer 2.003.435/2017).

Os indivíduos recrutados foram esclarecidos sobre objetivos e garantias do estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

6.3. Critérios de Inclusão e Exclusão

6.3.1. Critérios de Inclusão para os pacientes

- A) Transtorno por uso da cocaína;
- B) Idade entre 18 e 45 anos;
- C) Mínimo de quatro anos de educação formal.

6.3.2. Critérios de Exclusão para pacientes e controles

- A) Outros diagnósticos de transtornos mentais de Eixo I segundo o *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* (SCID) (First et al., 1996);
- B) História de trauma encefálico ou outra afecção neurológica;
- C) Quociente de Inteligência menor que 70.

6.4. Protocolo do estudo

Os participantes foram internados voluntariamente para tratamento em enfermaria e realizaram teste toxicológico de urina para identificação de benzoilecgonina até que as amostras passassem a resultar negativas. Neste momento, foram submetidos ao exame de imagem MRI.

6.5. Instrumentos

Os seguintes instrumentos de avaliação foram utilizados:

- A) Questionário sociodemográfico para obtenção de variáveis como idade, etnia, estado civil e nível socioeconômico;
- B) Escala de Gravidade de Dependência (ASI – 6th version). Instrumento para avaliação de gravidade de dependência através de seis domínios como problemas médicos, uso de substâncias, situação social ou familiar, trabalho ou estudo, problemas com a lei e problemas psiquiátricos (Kessler et al., 2012).
- C) *Iowa Gambling Task (IGT)*. Instrumento que permite estabelecer avaliação sobre capacidade de tomada de decisões. Ele simula opções de tomadas de decisões na vida real tendo por base a ocorrência de dúvida, recompensas e prejuízos (Bechara et al., 1994).
- D) *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*. Teste que permite avaliação da flexibilidade cognitiva através de tarefa realizada na tela do computador. Por tentativa e erro, o participante deve estabelecer uma ordem determinada

previamente de acordo com a forma, cor ou número dos cartões (Heaton et al., 1993).

- E) *Trail Making Test (TMT)*. Teste que permite avaliação da velocidade de processamento cognitivo, atenção seletiva, sequência e flexibilidade mental. Ele é dividido em duas partes nas quais os sujeitos realizam conexões entre círculos em sequência determinada (Spreen & Strauss, 1998).
- F) *Stroop Color Word Test*. Teste que avalia atenção seletiva, flexibilidade cognitiva e controle inibitório. Os sujeitos recebem tarefas como nomear diferenças entre palavras escritas em preto e outras cores (Stroop, 1935).
- G) Dígitos Diretos e Dígitos Inversos. Testes que permitem avaliar amplitude atencional e memória de trabalho através da realização de tarefas como repetição de sequência de números estabelecidos em ordem direta ou inversa (Lezak et al., 2004).
- H) Inventário de depressão de Beck (IDB). Instrumento de ampla utilização para identificação de sintomas depressivos (Beck et al., 1961).
- I) Inventário de ansiedade traço-estado (IDATE). Instrumento utilizado para o rastreamento de sintomas de ansiedade dividido em duas principais categorias, traço e estado (Spielberger et al., 1970).
- J) Escala Wender-Utah. Instrumento que tem por objetivo avaliar sintomas associados ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (McCann et al., 2000).

6.6. Tamanho amostral

O cálculo de tamanho amostral em estudos de VBM ainda é um campo em desenvolvimento. A mais utilizada metodologia para estudos de neuroimagem disponível na literatura é a aplicação da RFT (*random field theory*). Este procedimento consiste na utilização de um modelo estatístico de imagens como um processo Gaussiano randômico que produz uma superfície de imagem capaz de expressar poder como uma função do limiar de altura e largura do sinal (Hayasaka et al., 2007).

Nos últimos anos, foram desenvolvidas ferramentas computacionais como o *PowerMap* que pode estimar através da RFT a proporção de ocorrência de resultados falsos. Através do estabelecimento de um limiar destes resultados é possível controlar o poder pela aferição do número de falsos positivos entre todos os resultados positivos. A expressão matemática do procedimento é dada pelas fórmulas:

$$q = \frac{(1 - \pi) (1 - F_0(v_c))}{1 - (1 - \pi) F_0(v_c) - \pi F_1(v_c)}$$

Na qual q é o nível esperado da proporção de resultados falsos, π é a proporção de sinal verdadeiro, F_0 e F_1 a distribuição cumulativa dos testes segundo H_0 e H_A e v_c constitui o limiar de proporção de resultados falsos. A partir da determinação do limiar de resultados falsos o poder (γ) pode ser calculado:

$$\gamma = 1 - F_1(v_c)$$

De acordo com projeções realizadas na literatura a partir do método descrito acima para realização de análises de variância em um estudo de VBM, considerando um $\alpha=0.05$ e um poder de 80%, conclui-se que uma amostra com 16 indivíduos usuários de crack, 26 usuários de cocaína inalada e 36 controles têm tamanho suficiente para realizar o teste de hipóteses.

6.7. Obtenção e processamento de MRI

A aquisição das imagens foi realizada utilizando um scanner Philips Achieva 3T no Instituto de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram obtidas imagens em 3D T1 anatômico - scan ponderado de todo o cérebro. Os parâmetros de T1 foram: TR 7ms, TE 3.2ms, flip angle 8°, Sense 1.5, campo de visão 240x240, matriz 240x240, 180 fatias de 1mm cada sem lacunas, tendo um tamanho de voxel de 1x1x1mm. Os dados foram processados utilizando versão do software *Statistical Parametric Mapping* (SPM 12, Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, Londres, Reino Unido), implementado no MATLAB 2012 (MathWorks, Sherborn, MA). As imagens adquiridas passaram pela etapa de *skull-stripping* manual, através da utilização do software MRICron, a fim de retirar da análise todos os tecidos extra-meningeais. Todas as imagens anatômicas foram reorientadas com a orientação de espaço aproximado *Montreal Neurological Institute* (MNI), então, todas as imagens foram segmentadas e classificadas em substância cinzenta, substância branca, e fluído cerebroespinal utilizando a segmentação unificada implantada no SPM 12, que providencia ambas as versões de espaços nativos e versões importadas dos tecidos em DARTEL. O campo de deformação foi aplicado para as imagens segmentadas em sequência. As imagens criadas

no passo anterior foram padronizadas ao espaço MNI, redimensionadas a 1,5x1,5x1,5mm voxels e suavizadas utilizando o um filtro gaussiano de 8-mm FWHM. Os testes de hipóteses foram realizados através de medidas tipo voxel-by-voxel *wholebrain* e investigação em ROIs de interesse mapeadas na literatura.

6.8. Análise Estatística

A fim de descrever a amostra foram utilizadas medidas de frequência, quartis, médias, medianas e desvios-padrão. Foram avaliadas *kurtosis* e *skewness*, além da realização de testes de normalidade como o teste de Shapiro-Wilk. A fim de avaliar diferenças entre os grupos foram utilizados testes de Qui-quadrado e testes exatos de Fisher para variáveis categóricas. A fim de estabelecer comparações entre médias para variáveis quantitativas foram utilizados testes *t* para amostras independentes, ANOVA e ANCOVA com correção pelo método de Bonferroni quando os pré-requisitos foram observados e testes não paramétricos de Mann-Whitney U e Kruskal-Wallis quando as propriedades das variáveis demandaram esta abordagem. A fim de estabelecer comparações entre os três grupos de usuários do crack, cocaína inalada e controles em relação ao volume substância cinzenta foi utilizado um modelo fatorial com controle para as covariáveis volume total de substância cinzenta, idade e escolaridade, dividindo-se a amostra entre dependentes de cocaína inalada e crack, dependentes apenas de cocaína e controles, sendo realizada inicialmente comparação *wholebrain* e, em seguida, pesquisa comparativa em regiões de interesse (ROI) baseada em hipóteses *a priori*. A fim de estabelecer correlações entre volume de substância cinzenta e variáveis de uso da cocaína como idade de início, anos de uso e dias de uso no último mês, foi utilizado um modelo de regressão linear. Os valores de *p* adotados foram corrigidos para múltiplas comparações através do procedimento *family-wise error (FWE)*. Resultados apontando regiões com extensão inferior a 10 *voxels* não foram consideradas segundo padrão da literatura. A fim de realizar as análises estatísticas, foram utilizados os programas MATLAB versão 2012 e o *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v.14)*. Valores de *p* menores que 0,05 foram considerados significantes.

7. RESULTADOS

7.1. Dados sociodemográficos

Os dados sociodemográficos dos participantes são apresentados na Tabela 2. O grupo de participantes usuários de crack apresentou maior média de idade ($M=33,56$, $DP=6,74$) seguido pelos usuários de cocaína inalada e controles ($M=30,88$, $DP=6,22$ e $M=25,78$, $DP=6,40$ respectivamente). Houve diferença estatística significativa entre os grupos usuários do crack e cocaína inalada em relação aos controles ($p<0,01$). A maioria da amostra do estudo foi composta por homens, sendo que a proporção destes foi maior no grupo de usuários de crack (87,5%), seguidos pelo grupo de usuários de cocaína inalada (84,6%) e controles (80,5%). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação ao gênero ($p=0,81$). Em relação ao estado civil, o grupo de usuários de crack foi composto predominantemente por indivíduos separados e divorciados (50%), assim como o grupo de usuários de cocaína inalada (42,3%). No grupo dos controles, o estado civil predominante foi de indivíduos solteiros. Houve diferença estatística significativa na variável estado civil na comparação entre usuários de crack e cocaína inalada com os controles ($p<0,01$). Em relação à etnia, dos dados disponíveis na comparação entre usuários de crack e cocaína inalada, verifica-se predomínio de brancos nos dois grupos (87,5% e 73% respectivamente). O segundo grupo étnico mais frequente foi de negros com 12% no grupo de usuários de crack e 19,2% no grupo de usuários de cocaína inalada. Ainda, 7,7% dos participantes do grupo de usuários de cocaína eram pardos ou mestiços. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação a esta variável ($p=0,41$).

A amostra de indivíduos controles apresentou a maior média de anos de educação ($M=14,77$, $DP=2,03$) seguida pela amostra de usuários de cocaína inalada e crack ($M=13,11$, $DP=2,08$ e $M=10,12$, $DP=2,89$ respectivamente). Houve diferença estatística significativa nas comparações entre os três grupos ($p<0,01$). Na avaliação de status econômico, os indivíduos usuários de cocaína inalada apresentaram maior pontuação ($M=29,04$, $DP=8,06$) seguidos pelos usuários de crack ($M=23,75$, $DP=7,70$). Houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p=0,04$). Em relação à classe econômica, no grupo de usuários de crack houve predomínio de participantes pertencentes à classe C (62,5%), seguidos pela classe B (31,2%) e A (6,2%). Entre os usuários de cocaína inalada houve predomínio de participantes da classe B (53,8%), seguidos pela classe A (26,9%) e C (19,2%). Houve diferença estatística significativa

entre os grupos ($p < 0,01$). Em relação à lateralidade, houve predomínio de indivíduos destros nos grupos de usuários de crack (93,7%), cocaína inalada (88,4%) e controles (100%). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p = 0,57$).

Tabela 2. Dados sociodemográficos de usuários de crack, cocaína inalada e controles.

	<i>CRACK</i>	<i>COC</i>	<i>Controles</i>	<i>p</i>	<i>p1</i>	<i>p2</i>	<i>p3</i>
	<i>n= 16</i>	<i>n= 26</i>	<i>n= 36</i>		CRACKxCON	COCxCON	CRACKxCOC
<i>Dados demográficos^{a,b}</i>							
Idade (DP)	33,56 (6,74)	30,88 (6,22)	25,78 (6,40)	0,01*	0,01*	0,01*	0,15
Gênero masculino (%)	14 (87,5)	22 (84,6)	29 (80,5)	0,81	-	-	-
Estado Civil (%)				0,01*	0,01*	0,01*	0,81
Solteiro	2 (12,5)	5 (19,2)	17 (85,0)				
Casado/Amasiado	6 (37,5)	10 (38,5)	3 (15,0)				
Separado/Divorciado	8 (50,0)	11 (42,3)	0 (0,0)				
Etnia (%)				0,16	0,08	0,10	0,41
Branco	14 (87,5)	19 (73,0)	17 (85,0)				
Negro	2 (12,5)	5 (19,2)	0 (0,0)				
Pardo/Mestiço	0 (0,0)	2 (7,7)	3 (15,0)				
QI ^c (DP)	96,75 (14,26)	101,54 (14,88)	111,50 (11,68)	0,01*	0,01*	0,01*	0,78
Anos de educação (DP)	10,12 (2,89)	13,11 (2,08)	14,77 (2,03)	0,01*	0,01*	0,01*	0,01*
Status econômico	23,75 (7,70)	29,04 (8,06)					0,04*
Classe econômica							0,01*
A	1 (6,2)	7 (26,9)					
B	5 (31,2)	14 (53,8)					
C	10 (62,5)	5 (19,2)					
Lateralidade destra (%)	15 (93,7)	23 (88,4)	36 (100,0)	0,12	0,31	0,07	0,57

a – valores de p calculados a partir de testes de Pearson Qui-quadrado, Exato de Fisher para variáveis categóricas e teste ANOVA, *t* de Student para variáveis quantitativas com distribuição normal e homogêneas e testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para dados não paramétricos. b – Em relação as variáveis sociodemográficas, dispusemos de estado civil e etnia para 20 dos 36 controles e não dispusemos de dados econômicos padronizados dos mesmos. c - Quociente de inteligência.

*p<0,05

7.2. Uso de substâncias

A Tabela 3 apresenta os padrões de uso de substâncias para o grupo de usuários do crack e cocaína inalada. O grupo de crack descreveu idade mais precoce do primeiro uso da cocaína (M=17,12, DP=3,83) em comparação aos usuários de cocaína inalada (M=18,81, DP=4,04) embora não houve diferença estatística significativa entre os grupos (p=0,13). O grupo de usuários de cocaína inalada teve maior média de dias desde o último uso da cocaína até a avaliação (M=11,50, DP=12,54) em relação aos usuários de crack (M=10,56, DP=3,88) mas esta diferença não foi estatisticamente significativa (p=0,31).

Tabela 3. Padrões de utilização de drogas psicoativas entre indivíduos usuários de crack e cocaína inalada.

	<i>CRACK</i>	<i>COC</i>	<i>Total</i>	<i>p</i>
	<i>n= 16</i>	<i>n=26</i>	<i>N=42</i>	
<i>Uso de cocaína (DP)*</i>				
Idade do primeiro uso	17,12 (3,83)	18,81 (4,04)	18,16 (4,00)	0,13
Dias desde o último uso	10,56 (3,88)	11,50 (12,54)	11,14 (10,08)	0,31
Anos de uso	12,62 (6,23)	8,04 (6,21)	9,78 (6,54)	0,01**
Dias de uso no último mês	19,94 (9,89)	18,23 (9,70)	18,88 (9,68)	0,51
<i>Transtornos por outras drogas (%)</i>				
Álcool	4 (25,0)	6 (23,0)	10 (23,8)	1,0
Tabaco	4 (25,0)	7 (26,9)	11 (26,2)	1,0
Maconha	6 (37,5)	7 (26,9)	13 (30,9)	0,47
Alucinógenos	1 (6,2)	0 (0,0)	1 (2,3)	0,38

* Valores de *p* calculados com testes de Pearson Qui-quadrado, Exato de Fisher, t de Student e Mann-Whitney. ** Valor de $p < 0,05$.

Os usuários de crack tiveram mais anos de uso de cocaína ao longo da vida (M=12,62, DP=6,23) em comparação aos usuários de cocaína inalada (M=8,04, DP=6,21). Esta diferença alcançou significância estatística ($p < 0,01$). Em relação ao número de dias de utilização da cocaína no último mês, o grupo de usuário de crack apresentou maior média de dias de uso (M=19,94, DP=9,89) em relação ao grupo de usuário de cocaína inalada (M=18,23, DP=9,70), porém não houve diferença estatística significativa ($p = 0,51$).

Em relação aos transtornos por uso de outras drogas, o tabaco foi uma substância com importante percentual de associação no grupo de usuários de crack (25%) e cocaína inalada (26,9%), sendo que não houve diferença estatística entre os grupos ($p=1,0$). O álcool foi associado a transtornos entre usuários de crack (25%) e cocaína inalada (23%). Não houve diferença estatística entre os dois grupos ($p=1,0$). A maconha foi associada a transtornos entre usuários de crack (37,5%) e usuários de cocaína inalada (26,9%). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p=0,47$). Finalmente, um participante do grupo de usuários de crack teve diagnóstico de transtorno por uso de inalantes (6,2%), sem diferença estatística em relação ao grupo de usuários da cocaína ($p=0,38$).

7.3. Transtornos psiquiátricos

Os transtornos e sintomas psiquiátricos diagnosticados na amostra são apresentados na Tabela 4. Em relação aos transtornos na amostra de indivíduos com transtorno pelo uso da cocaína destacaram-se os transtornos do humor, presentes em 19% dos indivíduos, seguidos pelos transtornos de personalidade, presentes em 9,5% dos indivíduos, transtornos de controle dos impulsos (7,1%), psicóticos (4,7%), ansiedade (4,7%) e déficit de atenção e hiperatividade (2,3%). Os transtornos do humor foram os mais prevalentes entre os usuários de crack (12,5%) e cocaína inalada (23%). Não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos ($p=0,69$). Os transtornos de personalidade foram diagnosticados em 12,5% da amostra de indivíduos usuários de crack e em 7,7% da mostra de usuários de cocaína inalada ($p=0,62$). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos para os transtornos psicóticos ($p=1,0$), ansiedade ($p=0,51$), déficit de atenção e hiperatividade ($p=1,0$) e controle dos impulsos ($p=0,27$).

Tabela 4. Transtornos psiquiátricos diagnosticados ao longo da vida e sintomas psiquiátricos associados entre usuários de crack e cocaína inalada.

	<i>CRACK</i> <i>n= 16</i>	<i>COC</i> <i>n= 26</i>	<i>Total</i> <i>N= 42</i>	<i>p*</i>
<i>Transtornos (%)</i>				
Psicóticos	1 (6,2)	1 (3,8)	2 (4,7)	1,0
Humor	2 (12,5)	6 (23,0)	8 (19,0)	0,69
Ansiedade	0 (0,0)	2 (7,7)	2 (4,7)	0,51
Déficit de atenção/hiper	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (2,3)	1,0
Controle dos impulsos	0 (0,0)	3 (11,5)	3 (7,1)	0,27
Personalidade	2 (12,5)	2 (7,7)	4 (9,5)	0,62
<i>Sintomas psiquiátricos (DP)</i>				
WURS ¹	32,12 (22,65)	24,54 (22,39)	27,43 (22,52)	0,16
IDB ²	11,25 (7,0)	13,19 (8,98)	12,45 (8,24)	0,56
IDATE ³ traço	44,06 (6,45)	45,00 (9,86)	44,64 (8,65)	0,77
IDATE ³ estado	49,50 (6,81)	47,15 (10,85)	48,94 (9,49)	0,44

* Valores de *p* calculados com testes de Pearson Qui-quadrado, Exato de Fisher, t de Student e Mann-Whitney. 1 - WURS: Wender Utah Rating Scale (for childhood symptoms of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder); 2 - BDI: Beck Depression Inventory; 3 - IDATE: Inventário de Ansiedade Traço e Estado.

Em relação aos sintomas psiquiátricos diagnosticados através de instrumentos, não houve diferença estatística significativa entre os grupos nos escores dos instrumentos WURS, (*p*=0,16), IDB, (*p*=0,56), IDATE traço (*p*=0,77) e IDATE estado (*p*=0,44).

7.4. Testes neurocognitivos

Os resultados dos testes neurocognitivos realizados entre indivíduos usuários de crack, cocaína inalada e controles são apresentados na Tabela 5. Na comparação global entre os três grupos, não houve diferenças entre os grupos nos testes TMT A (*p*=0,57), TMT B (*p*=0,12), Stroop III (*p*=0,13), WCST falhas (*p*=0,89), Bateria de Avaliação Frontal, conceitualização (*p*=0,09), flexibilidade mental (*p*=0,37), programação motora (*p*=0,51), sensibilidade à interferência (*p*=0,19), controle inibitório (*p*=0,34), autonomia

ambiental ($p=0,69$), escore total ($p=0,09$) e fluência verbal ($p=0,63$). Na comparação entre indivíduos de usuários de crack e controles, não houve diferenças nos testes de dígitos diretos ($p=0,21$) e Stroop II ($p=0,35$). Os usuários de crack tiveram pior desempenho em relação aos controles nos testes de dígitos indiretos ($p<0,01$), Stroop I ($p<0,01$) e WCST erros perseverativos e categorias ($p<0,01$) e IGT ($p<0,01$). Na comparação entre usuários de cocaína inalada e controles, os usuários de cocaína tiveram pior desempenho que os controles nos testes de dígitos diretos, ($p<0,05$), dígitos indiretos ($p<0,01$), Stroop I, II ($p<0,01$ e $p<0,05$ respectivamente), WCST erros perseverativos e categorias ($p<0,01$) e IGT ($p<0,01$).

Na comparação direta entre usuários de crack e cocaína inalada não houve diferenças nos testes de dígitos diretos ($p=0,74$), indiretos ($p=0,63$), Stroop I ($p=0,57$), WCST erros perseverativos ($p=0,16$), categorias ($p=0,51$), Figura de Rey cópia ($p=0,20$) e IGT ($p=0,86$). Os usuários de cocaína inalada tiveram pior desempenho em relação aos usuários de crack no teste Stroop II ($p<0,05$). Finalmente, no teste de Figura de Rey – memória, os indivíduos usuários de crack apresentaram tendência a pior desempenho em relação aos usuários de cocaína inalada ($p=0,05$).

Tabela 5. Medidas de testes neurocognitivos entre os grupos CRACK, COC e controles.

Medidas	CRACK		COC		CON		p	p1	p2	p3
	M	DP	M	DP	M	DP				
Atenção e funções executivas**										
Dígitos diretos ^a	6,25	1,84	6,53	1,84	9,83	2,12	0,02*	0,21	0,02*	0,74
Dígitos indiretos ^{b,c}	4,94	1,88	5,00	1,41	6,88	2,07	0,01*	0,01*	0,01*	0,63
Trail Making Teste A ^b	31,41	13,31	29,38	8,55	32,60	10,31	0,57	-	-	-
Trail Making Teste B ^b	80,25	34,05	70,76	22,50	59,88	21,40	0,12	-	-	-
Stroop Teste I ^{b,c}	15,00	2,98	14,73	3,75	19,83	6,46	0,01*	0,02*	0,01*	0,57
Stroop Teste II ^{b,c}	19,80	5,31	16,06	2,50	18,05	3,67	0,02*	0,35	0,03*	0,01*
Stroop Teste III ^b	31,67	15,64	24,17	5,98	31,85	13,13	0,13			
WCST Erros Pers ^{b,c}	12,25	7,14	9,73	6,88	1,05	1,57	0,01*	0,01*	0,01*	0,16
WCST Categorias ^{b,c}	2,62	1,50	2,88	1,50	3,71	1,38	0,01*	0,01*	0,01*	0,51
WCST Set (falhas) ^b	0,69	0,95	0,58	0,95	0,54	0,74	0,89			
Figura de Rey (cópia) ^d	32,38	3,48	33,58	2,97						0,20
FAB ^b Conceitualização ^b	2,43	0,73	2,46	0,58	2,80	0,41	0,09	-	-	-
FAB Flexibilidade mental ^b	2,81	0,40	2,65	0,58	2,55	0,60	0,37	-	-	-
FAB Programação motora ^b	2,38	0,81	2,38	0,75	2,65	0,48	0,51	-	-	-
FAB Interferência ^b	2,75	0,45	2,77	0,43	2,95	0,22	0,19	-	-	-
FAB Controle inibitório ^b	2,19	1,22	2,46	0,70	2,75	0,44	0,34	-	-	-
FAB Autonomia ambiental ^b	3,00	0,00	2,96	0,20	2,95	0,22	0,69	-	-	-
FAB Total ^b	15,56	2,13	15,69	1,52	16,10	3,44	0,09	-	-	-
Tomada de decisão										
Iowa Gambling Task ^{b,c}	2,06	17,58	1,04	17,37	29,36	32,18	0,01*	0,01*	0,01*	0,86
Fluência Verbal										
Teste de fluência verbal ^a	39,25	10,11	37,54	10,99	40,28	11,53	0,63	-	-	-
Memory										
Figura de Rey (memória) ^c	15,06	4,75	19,38	6,43						0,05

* Valores de $p < 0,05$, foram realizadas comparações de grupos dois a dois quando o valor de p principal foi significativo ** não dispusemos de dados dos controles para o teste de Figura de Rey, para a Bateria de Avaliação Frontal (FAB) e Iowa Gambling Task dispusemos de dados de 20 dos 36 controles. a- teste estatístico realizado com ANCOVA controlando para idade, escolaridade e quociente de inteligência com comparações realizadas através do procedimento de Bonferroni, b- teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, c- teste não paramétrico de Mann-Whitney U, d- teste t de Student para amostras independentes.

7.5. Alterações em substância cinzenta

7.5.1. Comparação global entre participantes e controles

O primeiro contraste global das imagens entre usuários de cocaína (crack e cocaína inalada) e controles evidenciou, na avaliação *wholebrain*, que os indivíduos com transtorno por uso de cocaína tiveram volume menor de substância cinzenta em região precentral direita em comparação aos controles ($p<0,01$). A pesquisa nas ROIs apontou diversas áreas corticais menores volumes de substância cinzenta que são apresentadas na Tabela 6. Considerando as regiões nas quais os usuários de cocaína apresentaram menores volumes de SC cortical em relação aos controles, destacam-se o córtex precentral direito ($p<0,01$), o córtex motor direito ($p<0,05$), o lóbulo paracentral esquerdo ($p<0,05$), o córtex frontal inferior direito ($p<0,05$) e o córtex frontal medial direito ($p<0,01$).

Tabela 6. Áreas em que indivíduos usuários de crack e cocaína apresentaram volumes menores de substância cinzenta em relação aos controles à direita (d) ou esquerda (e).

Região	Broadmann	Coord (x,y,z)				Extensão (Z)	$p_{FWE-CORR}$	
Córtex pré-central d	3-4	46	-14	64	207	5,02	0,000	
Córtex motor suplementar d	6	2	-18	62	51	3,75	0,020	
Lóbulo paracentral e	5	0	-20	62	153	3,75	0,013	
Córtex frontal inferior d	45-47	54	34	26	45	3,66	0,026	
Córtex frontal medial d	10-11	36	-8	52	55	4,37	0,005	

A Figura 1 apresenta as regiões com volumes menores de substância cinzenta dos usuários de cocaína em relação aos controles.

Figura 1. *Glass brain* de regiões cerebrais com volumes menores de substância cinzenta na comparação entre indivíduos usuários de cocaína (n=42) e controles (n=36). Destacam-se o giro precentral direito, o giro frontal inferior direito e o giro frontal medial direito.

O estudo das associações entre idade de início da cocaína e volume de substância cinzenta não apresentou diferenças na avaliação *wholebrain*. Considerando as regiões de interesse, identificou-se que o início precoce do uso da cocaína foi associado a volumes menores de substância cinzenta em regiões como o córtex temporal superior esquerdo ($p<0,05$) e lóbulo paracentral direito ($p<0,01$) conforme dados apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Áreas em que a idade de início precoce da cocaína foi associada volumes menores de substância cinzenta à direita (d) ou esquerda (e).

Região	Broadmann	Coord (x,y,z)					Extensão	(Z)	$p_{\text{FWE-CORR}}$
Córtex temporal superior e	41	-58	-20	12	56			3,92	0,014
Lóbulo paracentral d	-	2	-44	72	25			3,78	0,009

O estudo da associação entre anos de uso da cocaína e volume de substância cinzenta permitiu identificar que não houve associações estatisticamente significativas quando consideramos o total de usuários de cocaína inalada e crack nos parâmetros *wholebrain* e pesquisa por ROIs. O estudo da associação entre dias de uso no último mês e volume de substância cinzenta para a amostra total de usuários não apresentou

diferenças significativas na avaliação *wholebrain*. O estudo das ROIs permitiu identificar que mais dias de uso foram associados a volumes menores em região parahipocampal direita ($p<0,01$), hipocampo direito ($p<0,01$) (Figura 2) e região do giro frontal inferior esquerdo ($p<0,05$).

Figura 2. Associação entre mais dias de uso no último mês e volume menor de substância cinzenta na região do hipocampo direito entre indivíduos usuários de cocaína (n=42).

Na Tabela 8 são apresentadas as regiões corticais nas quais os controles apresentaram volume menor de substância cinzenta em relação aos indivíduos usuários de cocaína.

Tabela 8. Áreas em que indivíduos controles apresentaram volumes menores de substância cinzenta em relação aos usuários de crack e cocaína inalada à direita (d) ou esquerda (e).

Região	Broadmann	Coord (x,y,z)			Extensão	(Z)	$p_{FWE-CORR}$
Córtex temporal inferior d	20	60	-36	-24	162	3,83	0,024
Córtex occipital superior d	-	24	-86	4	18	3,69	0,024
Amígdala d	-	28	-4	-16	27	3,43	0,010

Nestas regiões, de acordo com a extensão, houve destaque para o córtex temporal inferior direito ($p<0,05$), córtex occipital superior direito ($p<0,05$) e amígdala direita ($p<0,05$). A idade de início de uso mais precoce da cocaína e mais dias de uso no último mês não foram associados a maiores volumes de substância cinzenta no grupo de usuários de cocaína como um todo. Um número maior de anos de uso da cocaína foi associado a maior volume de substância cinzenta em regiões como o córtex occipital medial esquerdo ($p<0,05$) e o córtex occipital inferior direito ($p<0,05$).

7.5.2. Comparações entre usuários de cocaína inalada e controles

Na comparação entre indivíduos usuários de cocaína inalada ($n=26$) e controles ($n=36$) não houve diferenças na avaliação *wholebrain*. Na pesquisa em ROIs, houve constatação volume menor de substância cinzenta em diversas regiões. A Tabela 9 apresenta regiões nas quais os indivíduos usuários de cocaína inalada apresentaram volumes menores de substância cinzenta em relação aos controles. Dentre as regiões que apresentaram diferenças destacam-se o córtex paracentral esquerdo ($p<0,05$), o córtex precentral direito ($p<0,001$), córtex frontal inferior direito ($p<0,05$) e córtex frontal inferior direito ($p<0,01$).

Tabela 9. Áreas em que indivíduos usuários de cocaína inalada apresentaram volumes menores de substância cinzenta em relação aos controles à direita (d) ou esquerda (e).

Região	Broadmann	Coord (x,y,z)				Extensão (Z)	$p_{\text{FWE-CORR}}$
Córtex paracentral e	5	-4	-32	74	168	3,69	0,014
Córtex precentral d	4	34	-10	48	162	4,92	0,000
Córtex frontal inferior d	10	54	32	26	57	3,59	0,031
Córtex frontal medial d	45-46	36	-8	52	50	4,39	0,004

Considerando as regiões em que indivíduos controles tiveram volume menor em relação aos usuários de cocaína inalada destacam-se o córtex temporal inferior direito ($p<0,05$), a amígdala direita ($p<0,05$) e o córtex occipital medial direito. Estes resultados são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Áreas em que indivíduos controles apresentaram volumes menores de substância cinzenta em relação aos usuários de cocaína inalada à direita (d) ou esquerda (e).

Região	Broadmann	Coord (x,y,z)			Extensão	(Z)	$p_{\text{FWE-CORR}}$
Córtex temporal inferior d	20	58	-38	-22	157	3,66	0,020
Córtex occipital medial d	17	24	-86	4	13	3,69	0,039
Amígdala d	-	26	-4	-14	18	3,31	0,013

7.5.3. Comparação entre usuários de crack e controles

A comparação entre indivíduos usuários de crack e controles através de pesquisa em ROIs permitiu evidenciar diferenças significativas em relação ao volume cortical. As regiões em que os usuários de crack apresentaram volumes menores em relação aos controles são apresentadas na Tabela 11.

Tabela 11. Áreas em que indivíduos usuários de crack apresentaram volumes menores em substância cinzenta em relação aos controles à direita (d) ou esquerda (e).

Região	Broadmann	Coord (x,y,z)			Extensão	(Z)	$p_{\text{FWE-CORR}}$
Orbitofrontal e	47	-40	34	-10	139	4,97	0,000
Cíngulo anterior e	33	0	32	20	331	4,19	0,003
Cíngulo anterior d	33	2	32	18	171	4,23	0,002
Cíngulo medial e	32	0	20	32	44	3,63	0,026
Córtex temporal medial d	21	50	-76	20	28	3,84	0,026
Córtex parietal superior e	7	-26	-62	48	60	3,60	0,016
Precuneus e	29	-8	-46	80	15	3,68	0,038

Dentre as regiões com menor volume, destacam-se o cíngulo anterior esquerdo ($p<0,01$), o cíngulo anterior direito ($p<0,01$), a região orbitofrontal esquerda ($p<0,001$), o córtex parietal superior esquerdo ($p<0,05$), o cíngulo medial esquerdo ($p<0,05$), o córtex

temporal medial direito ($p<0,05$) e o precúneus esquerdo ($p<0,05$). A Figura 3 apresenta algumas destas regiões.

Ao estudarmos associações entre variáveis de uso da cocaína e volume de substância cinzenta entre usuários de crack, verificamos que idade de início mais precoce não foi associada a diferenças na avaliação *wholebrain*. Na pesquisa em ROIs, esta variável foi associada a volumes menores no córtex temporal superior esquerdo ($p<0,05$), região do polo temporal superior ($p<0,05$) e região do lóbulo paracentral ($p<0,05$). Quando consideramos a amostra de usuários de crack, não houve associação entre mais anos de uso e volume menor de SC na avaliação *wholebrain*. Na pesquisa em ROIs, mais anos de uso foram associados a menor volume de SC no polo temporal medial direito ($p<0,05$). Um número maior de dias de uso no último mês não foi associado a diferenças na avaliação *wholebrain*. Na pesquisa em ROIs, esta variável foi associada a volumes menores em hipocampo direito ($p<0,01$), região parahipocampal direita ($p<0,01$), região frontal superior medial direita ($p<0,05$), cíngulo anterior direito ($p<0,05$).

Figura 3. Regiões corticais em que indivíduos usuários de crack ($n=16$) apresentaram volumes menores de substância cinzenta em relação aos controles ($n=36$). A – *Glass brain* evidenciando regiões globais de volumes menores de substância cinzenta em usuários de crack comparados aos controles. B – Destaque para a região do córtex do cíngulo esquerdo que apresentou volume menor entre os usuários de crack em comparação aos controles. C – Destaque para a região parietal superior esquerda.

Os indivíduos do grupo controle apresentaram volumes menores de SC em algumas regiões em relação ao grupo de usuários de crack que são apresentadas na Tabela 10. Apesar destas regiões terem menor extensão, destacam a região 8 do cerebelo ($p<0,05$), o córtex parietal superior esquerdo ($p<0,05$) e o vérmis do cerebelo ($p<0,05$). Quando consideramos a amostra de usuários de crack, houve associação entre mais anos de uso e menor volume de SC no polo temporal medial direito ($p<0,05$)

Tabela 12. Áreas em que indivíduos controles apresentaram volume menor em substância cinzenta em relação aos usuários de crack à direita (d) ou esquerda (e).

Região	Broadmann	Coord (x,y,z)			Extensão (Z)	$p_{FWE-CORR}$	
Cerebelo região 8	-	18	-72	-46	93	3,53	0,038
Córtex parietal superior e	7	-16	-78	48	25	3,48	0,044
Cerebelo vérmis	-	2	-74	-32	11	3,25	0,014

Algumas variáveis de uso do crack foram associadas a aumento de volume de substância cinzenta. A idade de início de uso mais precoce foi associada a volume maior de SC na região 6 do cerebelo ($p<0,05$). Houve também associação entre anos de uso de volume maior de substância cinzenta em regiões como a região do cúneus esquerda ($p<0,05$) e o córtex occipital inferior direito ($p<0,05$).

7.5.4. Comparações entre indivíduos usuários de crack e cocaína inalada

A comparação de volume de substância cinzenta entre usuários de crack ($n=16$) e usuários de cocaína inalada ($n=26$) não apresentou diferenças na avaliação *wholebrain*. A pesquisa em ROIs permitiu identificar regiões com diferenças significativas entre os dois grupos que são apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13. Áreas em que indivíduos usuários de crack apresentaram volume menor substância cinzenta em relação aos usuários de cocaína inalada à direita (d) ou esquerda (e).

Região	Broadmann	Coord (x,y,z)			Extensão	(Z)	$p_{\text{FWE-CORR}}$
Orbitofrontal inferior e	47	-40	34	-10	46	4,12	0,004
Córtex parietal superior e	7	-32	-68	54	162	3,99	0,008
Cíngulo anterior d	33	4	18	26	123	3,66	0,017
Precuneus d	29	8	-78	52	40	3,75	0,029

Em comparação aos usuários de cocaína inalada, os indivíduos usuários de crack apresentaram volumes menores de SC no córtex parietal superior esquerdo ($p<0,01$), o cíngulo anterior direito ($p<0,05$), precuneus direito ($p<0,05$) e região orbitofrontal inferior esquerda ($p<0,01$). A Figura 4 representa as regiões com alterações significativas.

Figura 4. Comparação entre indivíduos usuários de crack ($n=16$) e cocaína inalada ($n=26$). Regiões corticais em que usuários de crack apresentaram volumes menores de substância cinzenta em relação aos usuários de cocaína inalada. A – *Glass brain* com representação das regiões com volume menor de substância cinzenta. B – Volume menor de SC em região orbitofrontal esquerda. C – Volume menor de SC em região do giro do cíngulo esquerdo.

Em relação aos indivíduos usuários de crack, os indivíduos usuários de cocaína inalada apresentaram volumes menores de substância cinzenta em regiões corticais mais limitadas, dentre elas destaca-se a ínsula esquerda ($p < 0,05$). Os dados desta comparação são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14. Área em que indivíduos usuários de cocaína inalada apresentaram volume menor em substância cinzenta em relação aos usuários de crack à direita (d) ou esquerda (e).

Região	Broadmann	Coord (x,y,z)			Extensão	(Z)	$p_{\text{FWE-CORR}}$
Ínsula e	13	-42	12	-2	57	3,71	0,021

8. DISCUSSÃO

Neste estudo, identificamos que o grupo de usuários de cocaína (cocaína inalada e crack) apresentou volumes menores de substância cinzenta em relação aos controles em regiões como o córtex pré-central direito, motor suplementar direito, lóbulo paracentral direito, córtex frontal inferior direito e córtex frontal medial direito. Houve associação entre idade de início mais precoce de uso da cocaína e volumes menores de substância cinzenta no córtex temporal superior esquerdo e lóbulo paracentral direito. O uso da droga por mais dias no último mês também foi associado a volumes menores de substância cinzenta em córtex parahipocampal direito, hipocampo direito e região do giro frontal inferior esquerdo. A avaliação neurocognitiva identificou que usuários de cocaína em geral, crack ou inalada, tiveram pior desempenho que os controles em testes como o Stroop e o Wisconsin, que avaliam funções como atenção, flexibilidade cognitiva e controle inibitório.

Este estudo descreveu alterações de volume de substância cinzenta entre usuários de crack em comparação aos controles em regiões corticais relevantes como o córtex orbitofrontal esquerdo, cíngulo anterior esquerdo e direito e cíngulo medial. Ainda, em relação aos usuários de cocaína inalada, os usuários de crack também tiveram volumes menores de SC em região orbitofrontal esquerda, cíngulo anterior direito e córtex parietal superior esquerdo. Entre usuários de crack, a idade de início mais precoce foi associada a menores volumes no córtex temporal superior esquerdo, região do polo temporal

superior e região do lóbulo paracentral. Houve associação entre mais anos de uso e volume menor de SC no polo temporal medial direito e, por fim, um número maior de dias de uso no último mês foi associado a volumes menores de SC em hipocampo direito, região parahipocampal direita, região frontal superior medial direita e cíngulo anterior direito. Estes achados têm importante relevância, pois, algumas das regiões acometidas têm importante papel em funções executivas como memória de trabalho, atenção sustentada, controle inibitório, resolução de problemas, flexibilidade cognitiva e tomadas de decisões. Os dados encontrados serão discutidos em detalhes na sequência.

8.1. Comparação global entre usuários de cocaína e controles

A comparação global entre usuários de crack e cocaína inalada com controles evidenciou que os usuários de substâncias apresentaram volumes menores em regiões cerebrais como o córtex precentral direito, o córtex motor suplementar direito, o lóbulo paracentral, esquerdo, o córtex frontal inferior direito e o córtex frontal medial direito. O achado de volume menor de SC no córtex precentral coincide com descrição na literatura de padrão identificado em região motora entre usuários de cocaína (Sim et al., 2007) de drogas estimulantes, particularmente de metanfetamina (Hall et al., 2015). De modo inverso, a mesma região já havia sido descrita em estudo de correlação que verificou associação positiva entre anos de uso da cocaína e volume do córtex precentral (Connolly et al., 2013). Nosso estudo pode constituir uma contribuição original, pois, diferentemente do estudo descrito (Sim et al., 2007), excluímos dependentes do álcool, tornando nossos resultados de redução de substância cinzenta nesta região mais confiáveis e direcionados para o transtorno por uso da cocaína.

O córtex precentral é uma estrutura imediatamente anterior ao sulco central e primariamente envolvida no controle de movimentos voluntários, sendo que funções com maior complexidade como controle da fala tem uma representação maior nesta região. Em relação à correspondência deste achado com aspectos cognitivos, estudo ainda não publicado do nosso grupo de pesquisa identificou prejuízos de motricidade entre usuários de cocaína quando comparados a controles (Oliveira et al., 2018). Alterações de volume cortical nesta região também podem estar relacionados a determinadas comorbidades. Estudo realizado com crianças com diagnóstico de déficit de atenção e hiperatividade evidenciou reduções de substância cinzenta no córtex precentral (Villemonteix et al., 2015).

Ainda dentro da discussão do impacto do uso de cocaína em estruturas relacionadas às funções executivas, este estudo encontrou associações entre mais dias de uso da cocaína no último mês e volumes menores de SC em regiões como o giro frontal inferior esquerdo, giro parahipocampal e hipocampo direito. Apesar do achado de alterações nesta região ter sido anteriormente descrito na literatura (Barrós-Loscertales et al., 2011; Weller et al., 2011), nosso estudo pode constituir uma contribuição original na medida que, de modo coerente, demonstrou que uso mais acentuado da droga em período recente foi relacionado a volume menor de SC nesta região, diferentemente de outro estudo que havia evidenciado paradoxal aumento de hipocampo (Xu et al., 2014). Nossos resultados documentando alterações de volume de substância cinzenta em hipocampo associado a uso recente estão em linha e fornecem explicação biológica a estudos de metanálise sobre cognição de usuários de cocaína que identificam prejuízos significativos de memória que podem perdurar por até cinco meses após a interrupção do uso da droga (Potvin et al., 2014).

Nosso achado de volume menor de substância cinzenta no lóbulo paracentral esquerdo encontra correspondência na literatura em estudo que identificou que homens com transtorno por uso de cocaína apresentavam redução volumétrica desta estrutura em comparação as mulheres (Rando et al., 2013a). Outro estudo comparando adolescentes expostos ou não à cocaína durante a gestação evidenciou que redução no lóbulo paracentral bilateral dos indivíduos expostos em relação aos controles (Rando et al., 2013b). No entanto, nossos achados podem constituir uma nova contribuição na medida que foram baseados na comparação entre indivíduos e controles e não na comparação entre gêneros, já que outras variáveis poderiam contribuir para diferenças observadas entre homens e mulheres. O lóbulo paracentral é uma extensão dos córtices pré e pós-central sendo relacionado a funções sensoriais e motoras dos membros inferiores. A região é particularmente estudada em eventos de oclusão da artéria cerebral anterior que podem cursar com alterações de sensibilidade e perda de força no membro inferior contralateral. Alterações em padrões de conectividade no lóbulo paracentral e regiões do tálamo foram descritas em estudos de ressonância magnética funcional em usuários de cocaína. Diferenças relacionadas à ativação e desativação desta região poderiam estar associadas a prejuízos de atenção e percepção entre usuários de cocaína (Tomasi et al., 2007). De modo original, este estudo identificou que houve associação entre idade de início precoce do uso da cocaína e volume menor de substância cinzenta em região

paracentral. A exposição precoce à cocaína tem sido relacionada a alterações de substância cinzenta e este achado em córtex paracentral reforça esta premissa (Rando et al., 2013b).

O achado de volume menor de substância na área suplementar motora direita entre usuários de cocaína pode ser considerada relevante dentro do campo dos transtornos por uso de substâncias, já que esta região tem sido implicada em processos cognitivos complexos que incluem memória de trabalho (Pollmann & von Cramon, 2000), aprendizado (Isoda & Tanji, 2004) e resolução de conflitos (Rushworth et al., 2002). Há estudo demonstrando que esta região também pode ter papel relevante no controle sobre ações voluntárias e resposta a situações de conflitos (Nachev et al., 2007), duas funções que podem ser comprometidas em pacientes com transtorno por uso da cocaína.

O achado de menor volume de substância cinzenta no córtex pré-frontal medial e inferior também constitui um achado muito interessante. O córtex pré-frontal medial está associado a processos cognitivos sofisticados relacionados às interações sociais. Dentre os processos mais impactantes destacam-se a percepção de si mesmo e das outras pessoas em um contexto social (Amodio & Frith, 2006), ajustamento das impressões iniciais sobre outras pessoas (Cooper et al., 2010), comparação de si mesmo com outras pessoas (Tamir & Mitchell, 2010), perda de empatia e capacidade de observar convenções sociais (Barrash et al., 2000). As alterações descritas guardam correspondência com o comprometimento observado em indivíduos usuários de cocaína e que também tornam difícil seu acesso e adesão às propostas de tratamento que necessitam de interações sociais complexas.

O córtex préfrontal medial, além do aspecto anatômico, destaca-se como parte da região funcional do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL). Esta é uma região estudada no campo das adições e tem conexões importantes com regiões como o córtex orbitofrontal, tálamo, gânglios da base, hipocampo, córtex temporal e occipital. Algumas funções executivas que têm fundamental relação com o funcionamento desta região são a memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, planejamento, inibição e pensamento abstrato. Estudos prévios com indivíduos com transtorno pelo uso da cocaína já haviam identificado reduções de substância cinzenta nesta região (Matochik et al., 2003; Alia-Klein et al., 2011; Barrós-Loscertales et al., 2011; Weller et al., 2011; Moreno-López et al., 2012; Pennington et al., 2015).

Entre os processos associados ao funcionamento do CPFDL destacam-se o controle e coordenação comportamental, motivação, iniciativa, atenção, flexibilidade cognitiva, memória de trabalho e tomada de decisões. Estas alterações são relevantes no campo dos transtornos por uso de substâncias já que podem ser associadas a características e sintomas dos indivíduos acometidos que comprometem sua recuperação, tais como, impulsividade, compulsão para o uso de substâncias, comportamento inflexível, motivação aumentada para procura por substâncias, mas reduzida para outras recompensas, atenção comprometida para estímulos que não associados ao consumo de substâncias, memória enviesada para situações relacionadas ao consumo de substâncias e escolha por recompensas imediatas e não gratificações que possam ocorrer no curso de um intervalo maior de tempo (Goldstein & Volkow, 2011).

Estabelecendo uma associação entre alterações no CPFDL e performance nos testes neuropsicológicos neste estudo, encontramos alterações em atenção e memória de trabalho mensuradas através do teste de dígitos em que os indivíduos usuários de substâncias tiveram pior desempenho em relação aos controles. Os indivíduos com transtorno por uso da cocaína também tiveram pior desempenho no Stroop, teste utilizado para mensurar atenção seletiva, flexibilidade cognitiva e controle inibitório em relação aos controles. Os indivíduos com transtorno por uso da cocaína obtiveram pior desempenho no teste de Wisconsin e, finalmente, pior desempenho no teste IGT que está relacionado a comprometimento da tomada de decisões. Os indivíduos com transtorno por uso de cocaína tiveram pior desempenho neste teste.

Os indivíduos do grupo controle apresentaram volume maior de substância cinzenta em relação aos usuários de cocaína em algumas estruturas. Entre as regiões identificadas com volume maior de SC entre participantes com transtorno por uso da cocaína destacaram-se o lobo temporal medial direito, amígdala direita e o córtex occipital direito. Embora a maioria dos estudos descreva o lobo temporal com dimensões reduzidas entre usuários de substâncias (Sim et al., 2007; Alia-Klein et al., 2011; Weller et al., 2011; Moreno-López et al., 2012), há referências na literatura de aumento de volume (Ersche et al., 2012) nesta região, bem como, aumento de densidade de substância cinzenta em indivíduos abstinentes (Hanlon et al., 2011) e também aumento de atividade metabólica nesta região entre indivíduos com diagnóstico de transtorno por uso da cocaína (Grant et al., 1996). Estas alterações podem ser entendidas dentro do contexto de

que diversas variáveis podem ser relacionadas a alterações em volume cortical, dentre elas, presença de transtornos comórbidos, tempo de abstinência e uso crônico ou recreacional, sendo que este último poderia ser relacionado a aumento de volume de substância cinzenta (Ersche et al., 2013).

Estudo recente que avaliou padrões de conectividade cortical em estado de repouso, identificou que indivíduos dependentes de cocaína apresentavam aumento de espessura em polo do córtex temporal e que padrões de conectividade desta região com a região medial do córtex prefrontal puderam descrever com acurácia de 88% a ocorrência ou não de recaídas nos 150 dias de acompanhamento dos pacientes (Geng et al., 2017). A principal hipótese é que o funcionamento deste circuito esteja relacionado ao processamento de emoções e interações sociais. O achado de alteração de volume nesta região, mesmo com aumento de volume de substância cinzenta, poderia sugerir alterações de padrões de conectividade.

Este estudo também identificou maior volume de substância cinzenta em amígdala direita de participantes com transtorno por uso da cocaína em comparação aos controles. A amígdala, mais especificamente sua porção basolateral, tem conexões amplas com o córtex orbitofrontal e pode ser considerada uma importante estrutura associada ao desencadeamento de comportamento de busca ativa pela substância na ocorrência de exposição a estímulos relacionados ao uso da cocaína (Arguello et al., 2017). Embora estudos anteriores tivessem descrito volumes menores de substância cinzenta em amígdala (Barrós-Loscertales et al., 2011; Makris et al., 2004; Mei et al., 2015), o achado de volume maior de substância cinzenta na amígdala já havia sido sugerido em estudo prévio (Ersche et al., 2012). As alterações funcionais presentes em amígdala de indivíduos com transtorno por uso da cocaína incluem hiperativação e ao mesmo tempo perda de conectividade com o córtex do córtex cingulado anterior. Este padrão é associado à atribuição de saliência a estímulos associados ao uso da cocaína (Crunelle et al., 2015). A disfunção com perda de conectividade da amígdala com o córtex cingulado anterior pode prever com relativa acurácia a proporção de recaída de indivíduos com transtorno por uso de cocaína trinta dias após o término do tratamento em modelo residencial (McHugh et al., 2014).

O achado de volume maior de substância cinzenta em região occipital diverge de relatos prévios na literatura que apontaram menores volumes de SC nesta região em

indivíduos com transtorno por uso da cocaína (Gardini & Venneri, 2012; Rando et al., 2013a). É importante ressaltar que a alteração foi descrita em uma pequena extensão do córtex occipital superior direito. Embora não esteja entre as regiões cerebrais mais citadas em estudos de neuroimagem, o córtex occipital pode ter papel importante no processamento de estímulos visuais associados ao desencadeamento dos comportamentos relacionados ao uso de substância. Há justificativa na literatura que alterações e aumento em lobo occipital reportadas poderiam ser um marcador de exposição à cocaína ainda em período intrauterino (Rao et al., 2007), uma variável que não pudemos mensurar em nosso estudo. Outra possível explicação para a alteração de volume nesta região pode ser a complexa relação com o uso de outras substâncias, por exemplo, estudos descreveram que usuários de maconha apresentaram aumento de volume e densidade de substância cinzenta em regiões adjacentes (Gilman et al., 2014; Matochik et al., 2005).

8.2. Comparação entre usuários de cocaína inalada e controles

A comparação entre indivíduos usuários de cocaína inalada e controles permitiu identificar que regiões descritas no total da amostra continuaram a apresentar menor volume em usuários na comparação com aos controles. Dentre estas regiões destacam-se o lóbulo paracentral direito, o córtex precentral direito, o córtex frontal inferior direito e o córtex frontal medial direito. O achado de alterações estruturais em uma região motora pode corresponder a alterações funcionais que não correspondem somente a alterações de motricidade mas podem ser associadas a comprometimento de funções cognitivas e tarefas que possam requerer operações numéricas, verbais ou espaciais (Hanakawa et al., 2002).

Estudo realizado com o objetivo de avaliar aspectos diferenciais de volume de substância cinzenta entre homens e mulheres entre dependentes de cocaína (Rando et al., 2013a) descreveu que homens apresentaram menor volume de substância cinzenta em córtex precentral. Além disso, estudo avaliando impulsividade entre pacientes com transtorno por uso da cocaína identificou correlação negativa com volume no córtex precentral (Crunelle et al., 2014). Este achado pode ser associado a alterações descritas em estudo de ressonância magnética funcional que avaliou padrões de ativação do córtex precentral durante a realização de tarefa tipo “stop and go”, que avalia capacidade de inibição de resposta. Nesta tarefa, quando os indivíduos têm contato com recompensas, há desativação do córtex precentral e ativação de circuitos cortico-estriatais e límbicos

associados à presença de recompensa. Este padrão de desativação do córtex precentral é relacionado à diminuição da capacidade de inibição de resposta e controle cognitivo (Li et al., 2006). Este resultado poderia ser relacionado à tendência de aumento de impulsividade entre usuários de cocaína e dificuldade de inibição de resposta quando ocorre exposição à recompensa. Nossos achados neurocognitivos confirmam esta hipótese com o pior desempenho no teste IGT dos usuários de cocaína inalada e crack em relação aos controles.

Apesar da alteração em córtex frontal inferior dos indivíduos com transtorno por uso de cocaína inalada ter sido relatada previamente na literatura (Moreno-López et al., 2012; Moreno-López et al., 2015), a inclusão nestes estudos de participantes usuários múltiplas substâncias pode ter sido associada aos resultados não uniformes que foram descritos como correlação positiva entre impulsividade e volume em córtex frontal inferior. De modo mais coerente, nosso estudo identificou redução de volume nesta região e prejuízo em testes neurocognitivos. O córtex pré-frontal inferior constitui importante estrutura que tem sido intensamente estudada por sua associação com a capacidade de inibição de indivíduos em tarefas “go/no go” (Chikazoe, 2010), sendo particularmente importante em situações em que estímulos ambientais apresentam pouca previsibilidade (Tops & Boksem, 2011). Outro dado interessante é que estudo longitudinal descreveu que indivíduos dependentes de cocaína que realizaram tratamento apresentaram, após seis meses, aumento de volume de substância cinzenta em córtex frontal inferior e, de modo concomitante, melhora de desempenho em tomadas de decisões e flexibilidade cognitiva (Parvaz et al., 2017). Neste contexto, esta região, assim como a ínsula anterior, cumpre importante papel quando o indivíduo necessita avaliar riscos e benefícios de acessar determinada recompensa. Desta maneira, o achado de redução de volume de substância cinzenta nesta região reforça a presença de comportamento mais impulsivo que observamos em indivíduos dependentes de cocaína em relação aos controles.

Conforme discutido acima quando houve a descrição geral de alterações na comparação global entre usuários de cocaína e controles, o achado de volume menor de substância cinzenta no córtex pré-frontal medial direito manteve-se quando consideramos o subgrupo de usuários de cocaína inalada. Estudo de metanálise descreveu que o tempo de exposição a estimulantes pode ser associado ao declínio de substância cinzenta nesta região (Ersche et al., 2013). É importante relatar que o consumo concomitante de álcool

foi associado à redução de substância cinzenta entre indivíduos dependentes de cocaína em relação aos controles nesta região (Alia-Klein et al., 2011). Este achado ressalta a importância de que seja considerado o uso de múltiplas drogas como fator de risco para o desenvolvimento de alterações corticais que podem culminar com comprometimento de capacidade de tomada de decisões em indivíduos dependentes de cocaína.

Considerando o subgrupo de dependentes de cocaína com uso da forma inalada foram ainda encontrados volumes maiores de substância cinzenta no córtex temporal inferior direito, no córtex occipital medial direito e amígdala direita em relação aos controles. Embora estudo de metanálise tenha verificado a não sobrevivência de aumentos de substância cinzenta em dependentes de cocaína em relação aos controles (Ersche et al., 2013), cabe ressaltar que este estudo incluiu dependentes de anfetaminas e que a mesma autora havia descrito, em estudo com irmãos, maior volume de substância cinzenta no córtex temporal medial direito de ambos os grupos de gêmeos dependentes ou não da cocaína, em relação aos controles, algo que poderia sugerir alteração que predisporia à dependência da cocaína (Ersche et al., 2012).

8.3. Comparação entre usuários de crack e controles

A comparação entre o grupo de indivíduos dependentes de crack e os controles permitiu identificar volumes menores substância cinzenta no grupo de usuários na região orbitofrontal esquerda, cíngulo anterior esquerdo e direito, cíngulo medial direito, córtex temporal medial direito e precúneus esquerdo. Considerando os estudos que trabalharam especificamente com usuários de crack, encontramos relativa correspondência com achados da literatura (Alia-Klein et al., 2011; Fein et al., 2002; Weller et al., 2011) que também descreveram volumes menores em córtex pré-frontal, mais particularmente em regiões como córtex cingulado e orbitofrontal.

A alteração da região orbitofrontal esquerda não havia ficado evidente quando utilizamos o contraste do total de indivíduos dependentes com os controles. Quando consideramos os usuários de crack como um subgrupo, identificamos alteração nessa importante região, algo que já havia sido descrito na literatura (Alia-Klein et al., 2011). Embora volumes menores de SC na região orbitofrontal já tinham sido evidenciados em outros estudos que avaliaram dependentes da cocaína (Franklin et al., 2002; Hanlon et al., 2011; Matochik et al., 2003; Matuskey et al., 2014; Moreno-López et al., 2012; Rando et

al., 2013a; Sim et al., 2007), a não diferenciação destes estudos entre usuários de cocaína inalada e crack não permite identificar se, assim como em nosso estudo, uma subamostra de usuários de crack poderia ter padrão mais grave de alterações no córtex orbitofrontal.

O córtex orbitofrontal constitui importante região implicada em ampla variedade de comportamentos e traços de impulsividade. Lesões nesta região são associadas à perda de controle inibitório e emocional, além de dificuldades para o funcionamento em contexto social. O conhecido caso do paciente Phineas Gage, que sofreu lesão cerebral com dano nesta região, e evoluiu com mudanças de personalidade nas quais o anteriormente responsável e ajustado socialmente paciente tornou-se emocionalmente instável, impulsivo e socialmente desadaptado é um exemplo na literatura (Harlow, 1868). Confirmando estes achados, há consistente evidência de que prejuízos funcionais no córtex orbitofrontal são associados a comprometimento no processo de tomada de decisões, particularmente quando ele ocorre em circunstâncias em que os indivíduos podem acessar recompensas imediatas (Wallis, 2012), padrão bastante comum em usuários de cocaína.

Diferentes regiões do córtex orbitofrontal podem ter funções específicas. Enquanto sua região central é mais associada à atribuição de valor a estímulos e recompensas, a região medial é mais associada à extinção de comportamentos prévios como parar de responder a um estímulo recompensador prévio (Rudebeck & Murray, 2011). Ainda em relação à localização, sua porção lateral é mais associada ao aprendizado guiado por recompensas enquanto sua porção medial mais associada a tomadas de decisões guiadas por recompensas (Noonan et al., 2010). No sentido do comprometimento de tomadas de decisões, é interessante notar como os indivíduos dependentes de crack apresentaram pior desempenho no IGT neste estudo em relação aos controles.

O IGT é um teste desenvolvido com o objetivo de avaliar prejuízos no processo de tomadas de decisões em situações reais de vida. O indivíduo escolhe cartas de quatro diferentes blocos com o objetivo de ganhar maior quantia de dinheiro possível. As cartas estão distribuídas de modo desigual de modo que há conjuntos “bons” e “ruins” de cartas. O indivíduo precisa identificar qual ou quais são os melhores conjuntos de cartas. Sujeitos com disfunção do córtex orbitofrontal tem tendência a escolher de modo equivocado e fazer decisões mais arriscadas e não adaptativas (Bechara, 2004). Este mesmo padrão de

respostas, associado a disfunções sociais, já havia sido identificado entre indivíduos em nosso meio (Cunha et al., 2011).

Outro aspecto relevante da disfunção em córtex orbitofrontal é o comprometimento da regulação emocional e adaptação social. Dentre os aspectos mais importantes, destacam-se uma perda de regulação emocional fina gerando reações desproporcionais ou inadequadas muitas vezes ligadas à perda de capacidade de inferir estados mentais de outras pessoas (Beer et al., 2003). Indivíduos com disfunção orbitofrontal podem ter assim importante comprometimento da capacidade de empatia e ficarem predispostos a comportamentos de natureza antissocial (Shamay-Tsoory et al., 2010). Alguns destes traços associados a prejuízo funcional do córtex orbitofrontal correspondem ao grande desafio existente no tratamento e recuperação dos indivíduos usuários de crack. Alterações na atribuição de valor a recompensas, prejuízo em tomadas de decisões, impulsividade, perda de regulação emocional e desadaptação social constituem desafios relevantes à elaboração de estratégias de tratamento com estes indivíduos.

O achado de menor volume de substância cinzenta em região do cíngulo é congruente com achados de diversos estudos (Franklin et al., 2002; Matochik et al., 2003; Moeller et al., 2005; Moreno-López et al., 2012; Rando et al., 2013a; Tanabe et al., 2013; Weller et al., 2011). A região do cíngulo no córtex pré-frontal tem grande importância no campo dos transtornos por uso de substâncias, sendo associada a diversos processos que podem estar comprometidos entre indivíduos e repercutir em importantes limitações dentro do processo de recuperação. Esta região é implicada na capacidade de autocontrole, inibição de resposta, coordenação comportamental, predição de erro e conflito, regulação emocional, motivação, iniciativa, autoconsciência, atenção, flexibilidade, aprendizado e memória (Goldstein & Volkow, 2011). Este achado de redução volumétrica da região do cíngulo pode ser associado ao pior desempenho dos indivíduos usuários de cocaína em testes neurocognitivos como o teste de dígitos diretos e indiretos, o teste de Stroop e o teste de Wisconsin que avaliam de modo direto ou indireto algum destes processos.

O achado de pior desempenho de usuários da cocaína no Wisconsin, particularmente na avaliação de erros perseverativos, é um dado interessante na medida que em que este é um importante teste para avaliação de funções do lobo frontal e

funcionamento executivo, tais como, planejamento, habilidade para utilizar *feedback* ambiental para ajuste cognitivo, comportamento orientado às metas, controle de impulsos e memória de trabalho (Woicik et al., 2011). A presença de mais erros no teste significa que os indivíduos continuam cometendo erros mesmo após receberem *feedback* contrário, deste modo, eles denotam recursos cognitivos limitados e rigidez para adaptar-se a novas demandas para modular seu comportamento. De acordo com o DSM 5, a persistência do uso de substâncias, mesmo com os prejuízos relacionados a este uso, é um achado fundamental para o diagnóstico do transtorno por uso de substâncias. Achados de pior desempenho em erros perseverativos no Wisconsin já foram relatados na literatura em indivíduos com transtorno por uso da cocaína (Hsieh et al., 2010) e com baixo tônus dopaminérgico em estriado (Tomasi et al., 2007). É possível que este padrão limite também os ganhos que os pacientes poderiam obter com tratamentos cognitivo-comportamentais, levando-os ao risco de constantes recaídas.

O comprometimento de algumas regiões do córtex pré-frontal, incluindo a região do cíngulo tem sido um tópico de grande interesse no estudo dos transtornos por uso de substâncias. As alterações comportamentais e cognitivas associadas ao estabelecimento e manutenção da adição são caracterizadas por processos que contam com a participação fundamental da região pré-frontal como atribuição de saliência às drogas e desencadeantes de uso, além da perda progressiva de capacidade de inibir comportamentos mal adaptativos. Como resultado deste processo os indivíduos com transtornos por uso de substâncias passam a ter como principal fator motivador a busca e o consumo por substâncias em detrimento a outras atividades (Volkow et al., 2003). Estudos de ressonância magnética funcional identificaram que a administração endovenosa de cocaína altera o fluxo sanguíneo cerebral ativando regiões do córtex pré-frontal (Kufahl et al., 2005). Segundo a literatura, a disfunção presente em córtex pré-frontal entre usuários de estimulantes pode estar associada à rarefação de receptores dopaminérgicos D2 nesta região (Volkow et al., 2005).

Considerando localizações específicas na região do cíngulo, a ocorrência de volume menor de substância cinzenta no córtex cingulado anterior em relação aos controles constitui achado relevante e já havia sido descrita acima, quando houve contraste do total de usuários com controles. A comparação entre usuários de crack e controles permite identificar que as regiões acometidas nesta segunda comparação têm

extensão maior, além de estarem presentes bilateralmente. Novamente, a avaliação do grupo de usuários de crack em separado permite identificar padrão mais específico que não teria sido identificado caso esta população não fosse considerada a parte.

Indivíduos com disfunção do cíngulo anterior apresentam instabilidade emocional, prejuízo de atenção, redução de motivação e prejuízo em autoconsciência (Devinsky et al., 1995). Considerando os aspectos emocionais e motivacionais, indivíduos com disfunção do córtex cingulado anterior apresentam maior propensão a ocorrência de sintomas depressivos e abulia (Hamani et al., 2011). Outro achado relevante em indivíduos com comprometimento na região do cíngulo anterior é o prejuízo no processo de tomadas de decisões, mais particularmente quando estas tomadas de decisões incluem controle cognitivo (Botvinick et al., 2004). De modo interessante, este estudo identificou associação entre mais dias de uso no último mês e redução de volume na região do cíngulo e hipocampo, algo que denota que a exposição recente à droga pode ser relacionada a prejuízos em substância cinzenta nesta região, o que é coerente com achados que encontramos de pior desempenho cognitivo em testes que avaliam atenção, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva e controle inibitório e está em consonância com a literatura que descreve prejuízos no funcionamento executivo entre usuários de crack (Cunha et al., 2004).

Este estudo identificou que usuários de crack apresentaram volumes menores de substância cinzenta em regiões como o córtex temporal medial direito, o córtex parietal superior esquerdo e o precúneus. Houve também associação entre a variável anos de uso da droga e redução no córtex temporal medial direito, algo que evidencia padrão clínico mais grave relacionado à redução desta região entre usuários de crack. Estes resultados considerados em conjunto são interessantes já que estas regiões constituem estruturas importantes dentro da rede padrão de conexão cerebral *Default Mode Network*. Estes achados, em conjunto com as alterações descritas em região do córtex cingulado anterior e ínsula anterior, apontam que padrões de conectividade podem estar alterados e responder em conjunto por algumas das alterações psicopatológicas encontradas entre indivíduos com transtorno por uso da cocaína como desregulação de modulação das emoções e alexitimia, um traço de personalidade caracterizado por dificuldade de descrever emoções, sentimentos e sensações corporais (Liang et al., 2015). Embora não tenha sido objeto deste estudo, a avaliação de padrões de conectividade em repouso nesta

amostra poderia elucidar se há padrões específicos de alterações entre usuários de crack, algo sugerido pelas estruturas anatômicas comprometidas.

Este estudo identificou que indivíduos do grupo controle apresentaram menor volume de substância cinzenta em região VIII do cerebelo em relação aos usuários de crack. Apesar deste achado não corresponder ao padrão mais descrito na literatura de redução de volume de substância cinzenta em cerebelo (Moreno-López et al., 2015; Sim et al., 2007; Weller et al., 2011), há também descrição de volume maior de substância cinzenta nesta estrutura (Rando et al., 2013a). Trata-se de um resultado que merece discussão pois aumento de volume de substância cinzenta em cerebelo já foi reportado em indivíduos dependentes da cocaína que têm comorbidade com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (van Wingen et al., 2013). Este achado demonstra que transtornos psiquiátricos comórbidos podem influenciar de modo significativo o volume substância cinzenta em algumas regiões cerebrais de dependentes de cocaína. O transtorno obsessivo-compulsivo também já foi relacionado a aumento de cerebelo (Pujol et al., 2004). Desta maneira, volume maior de substância cinzenta em cerebelo é um parâmetro que pode ser relacionado a sintomas compulsivos e uso compulsivo de drogas, mas novos estudos são necessários para uma melhor compreensão do papel do cerebelo nesta condição.

8.4. Comparações entre usuários de crack e cocaína inalada

As comparações de volume de substância cinzenta entre usuários de crack e cocaína inalada controlando para idade e anos de escolaridade identificou que usuários de crack apresentaram volumes menores de SC em regiões cerebrais como o córtex orbitofrontal inferior esquerdo, o córtex parietal superior esquerdo, o cíngulo anterior direito e o precúneus direito. Em contrapartida, os usuários de cocaína inalada apresentaram volume menor na ínsula esquerda.

As alterações encontradas reforçam aspectos discutidos previamente quanto ao volume de substância cinzenta em regiões do lobo frontal que desempenham papel crucial nos fenômenos relacionados ao transtorno por uso de substâncias através do comprometimento de importantes funções executivas (Goldstein & Volkow, 2011). Particularmente, a ocorrência de alterações no córtex orbitofrontal predispõe os indivíduos a prejuízos em tomadas de decisões, aumento de impulsividade, perda de

regulação emocional e prejuízo na atribuição de recompensas (Szczepanski & Knight, 2014). Por sua vez, o comprometimento de regiões como o cíngulo anterior pode estar associado à piora de funções executivas como atenção e controle cognitivo (Shallice et al., 2008), bem como prejuízos em motivação, tomadas de decisões e interações sociais que requerem empatia (Anderson et al., 2006).

A premissa de que usuários de crack apresentam maiores prejuízos em relação a alterações cerebrais e funcionamento executivo em relação aos usuários de cocaína inalada tem sido discutida de modo contínuo nos últimos anos a partir da percepção de dados clínicos em usuários de crack que denotam maior gravidade. Um estudo de revisão da literatura aponta que, apesar da similaridade dos efeitos psicoativos da cocaína, há dados consistentes de que usuários da forma crack apresentam maior predisposição ao abuso e dependência e consequências negativas para a saúde em geral. Os principais mecanismos aventados para explicar estas diferenças são o rápido mecanismo de ação, a duração destes efeitos e a frequência com a qual a cocaína é utilizada (Hatsukami & Fischman, 1996).

Em consonância com estes achados, estudo realizado nos EUA identificou que, a partir do acompanhamento da evolução de indivíduos com início de uso recente de cocaína inalada e crack por dois anos, o grupo que iniciou o uso do crack apresentou de duas a três vezes mais sintomas relacionados à dependência em comparação ao grupo de usuários de cocaína inalada. Estes achados permaneceram consistentes mesmo após o controle para variáveis como a frequência do uso (Chen & Anthony, 2004). A construção teórica que aponta no sentido do uso do crack ser associado a maiores prejuízos tem como premissa que a utilização de determinada substância e sua predisposição a desencadear um transtorno relacionado tem associação com a intensidade da intoxicação e efeitos descritos. Em comparação com a cocaína inalada, o crack pode ser associado a maior efeito de euforia e, conseqüentemente, predispor de modo mais acentuado ao transtorno por uso da cocaína e suas consequências (Gossop et al., 1994). O estudo do tema em nosso meio através de comparações entre usuários de crack e cocaína inalada aponta resultados que seguem a mesma direção. Estudo comparativo identificou que usuários de crack, apesar de terem utilizado a droga por menos anos, utilizavam com maior frequência, em maior quantidade, relatavam menor controle sobre o uso e apresentaram maior gravidade

de dependência. Os usuários de crack também tiveram maiores escores em instrumento que avaliou sintomas somáticos, ansiedade e depressão (Ferri & Gossop, 1999).

Embora haja descrição de maior gravidade clínica entre usuários de crack, apenas recentemente estudos experimentais passaram a estabelecer possíveis mecanismos de ação associados à ação do crack. O maior potencial de dano associado ao crack em relação à cocaína inalada poderia estar associado à produção do AEME (anhydroecgonina methyl ester) (Fandiño et al., 2002), um subproduto da queima da cocaína que funciona como agonista parcial em receptores muscarínicos de acetilcolina M1 e M3 e antagonista dos demais subtipos de receptores. Estudo experimental revela que a presença do AEME pode potencializar os efeitos da cocaína através do aumento de ação dopaminérgica em regiões como núcleo caudado e putâmen, além do núcleo accumbens, regiões associadas a aumento dos níveis de dopamina pela atividade colinérgica (Garcia et al., 2012).

Outro estudo experimental da toxicidade do crack em receptores colinérgicos muscarínicos identificou que a administração de AEME foi associada a aumento dos níveis de 3-H-inositol fosfato e cálcio intracelular em neurônios do hipocampo. Este aumento induz fragmentação do DNA após 24 horas de exposição, assim como ativação da caspase-3, uma enzima envolvida na ativação da cascata que desencadeia apoptose celular (Garcia et al., 2015). Este resultado pode fornecer uma possível base para compreensão do mecanismo pelo qual o uso do crack pode ser associado a maior dano neuronal. Outro achado importante nesta linha de pesquisa é que, geralmente, a presença de um agente anticolinérgico como a atropina pode inibir o dano tecidual desencadeado pelo AEME. No entanto, quando há a conjugação de AEME e cocaína, o agente anticolinérgico perde sua eficácia na prevenção do dano neuronal. Este dado sugere que, em combinação, estes compostos podem induzir morte neuronal por outras vias que não aquelas associadas diretamente à estimulação de receptores colinérgicos muscarínicos (Garcia et al., 2017).

8.5. Implicações

O desenvolvimento de estratégias eficazes de tratamento para o transtorno por uso da cocaína segue representando um grande desafio. Assim, investimentos em pesquisa são direcionados para o estudo de estratégias psicoterapêuticas e farmacológicas, sendo que o tópico de tratamento de transtornos relacionados a estimulantes é uma prioridade

para a concessão de financiamento em pesquisa por órgãos governamentais como o NIH (*National Institutes of Health*) e a FAPESP em nosso meio. Dentre as abordagens psicoterapêuticas mais promissoras, há o Manejo de Contingências, que produz ganhos em termos de aderência ao tratamento e promoção de abstinência, tendo sido testado também em nosso meio (Miguel et al., 2016). Em relação ao desenvolvimento de fármacos, há evidências parciais sobre a eficácia de medicações com ações em receptores dopaminérgicos D3 (Karila et al., 2011), n-acetilcisteína, que pode restabelecer o equilíbrio entre GABA e glutamato (Kampman, 2010) e lorcaserina com ação em receptores serotoninérgicos (Harvey-Lewis et al., 2016). No entanto, o acúmulo de resultados negativos em ensaios clínicos aponta a necessidade de desenvolvimento de novos modelos de intervenção.

O estudo do funcionamento cognitivo entre indivíduos com transtornos por uso de substâncias representa uma vertente de interesse em pesquisa, já que o comprometimento de funções executivas é um elemento chave na psicopatologia e comprometimento funcional em diversos transtornos mentais (Fioravanti et al., 2012). Nossos achados de pior desempenho dos indivíduos com transtorno por uso de cocaína em relação aos controles em testes neurocognitivos integrados aos achados de neuroimagem aponta que estes indivíduos, em função do comprometimento destas funções executivas, podem ter pior prognóstico ao longo do tratamento, principalmente em termos de aderência (Streeter et al., 2008; Verdejo-García et al., 2012). Em contrapartida, há evidências de que melhor desempenho em funções executivas pode influenciar o sucesso global do tratamento para transtornos por uso de estimulantes (Dean et al., 2009).

Desta maneira, se consideramos que o funcionamento executivo pode constituir um elemento importante no processo de experimentação de substâncias e fundamental no ciclo de busca de recompensa, redução do controle inibitório e comprometimento da capacidade de tomadas de decisões característico do transtorno por uso de substâncias, há um racional estabelecido para que estratégias de reabilitação cognitiva possam constituir um importante componente de intervenções de tratamento. Este princípio é discutido na literatura (Sofuoglu et al., 2016) e existe a importante vantagem de que, nesta abordagem, ao contrário da tradicional visão de diagnósticos e tratamentos fracionados para cada transtorno ou comorbidade, o trabalho sobre a reabilitação cognitiva pode ser mais

abrangente melhorando o funcionamento do indivíduo como um todo e tornando o prognóstico também das comorbidades mais favorável, constituindo assim uma estratégia de tratamento trans-diagnóstica (Goschke, 2014).

De acordo com nossos achados, a constatação de que usuários de crack apresentam pior funcionamento executivo, aliada a identificação de estruturas corticais comprometidas e ausência de tratamentos farmacológicos aprovados para o transtorno relacionado ao uso da cocaína, apontam para a implementação de estratégias de tratamento inovadoras que incluam a incorporação de componentes diversos como reabilitação cognitiva, manejo do estresse, afetividade, interações sociais, manejo das comorbidades e farmacoterapia (Schumann et al., 2014). Dentre as abordagens para reabilitação cognitiva que podem constituir ferramenta importante no tratamento de indivíduos com transtorno por uso do crack, há abordagens farmacológicas, de treinamento cognitivo e experimentais como a estimulação magnética transcraniana e estimulação cerebral profunda.

Em relação às estratégias farmacológicas, há linhas de pesquisa com diversos fármacos relacionados ao incremento do desempenho cognitivo. Estudo que avaliou funcionamento cognitivo em indivíduos com transtorno por uso da cocaína e comparou a eficácia da rivastigmina nas doses de 3 e 6 mg com placebo, identificou que o grupo tratado com rivastigmina apresentou melhora em memória de trabalho em relação ao grupo controle (Mahoney et al., 2014). Estudo com outro inibidor da acetil colinesterase, a galantamina, demonstrou que indivíduos com transtorno por uso da cocaína tratados com o fármaco apresentaram melhor desempenho em funções executivas, particularmente atenção sustentada, quando comparados ao placebo (Sofuoglu et al., 2011).

A modafinila, uma droga com ações inibitórias dos transportadores de dopamina e noradrenalina e ações diversas no sistema GABA e glutamato e orexina, pode produzir melhora do desempenho cognitivo (Mereu et al., 2013). O efeito mais pronunciado da modafinila sobre funções executivas ocorre possivelmente pela melhoria de desempenho em memória de trabalho (Kalechstein et al., 2010). Ensaio clínico randomizado e controlado com placebo identificou que indivíduos com transtorno por uso da cocaína tratados com modafinila do sexo masculino tiveram tendência à manutenção da abstinência em relação aos indivíduos que utilizaram placebo (Dackis et al., 2012).

Outra medicação psicoestimulante com potencial para melhorar funções cognitivas é o metilfenidato. Em estudo de ressonância magnética funcional, o grupo tratado com metilfenidato demonstrou melhor ativação em córtex cingulado anterior e desempenho em inibição de resposta em comparação aos controles (Goldstein et al., 2010). Estudo de revisão da literatura sobre a eficácia do metilfenidato para o transtorno por uso da cocaína descreveu ainda achados inconsistentes, embora a metodologia empregada nos ensaios realizados em termos de duração do tratamento, doses utilizadas e tamanho amostral dificulte a resposta sobre a eficácia da medicação (Dürsteler et al., 2015). Há evidência que indivíduos com comorbidade de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e transtorno por uso da cocaína possam se beneficiar de utilizar o metilfenidato para controle de sintomas e redução do uso da cocaína (Levin et al., 2007).

A realização de reabilitação cognitiva através de treinamento direcionado pode constituir estratégia adicional associada a tratamentos já existentes podendo ampliar sua eficácia. Estudo realizado com indivíduos com transtorno por uso de estimulantes identificou que a realização de treinamento de memória de trabalho através de 15 sessões foi associada a melhor desempenho em testes que avaliam impulsividade na comparação com o grupo que não recebeu esta intervenção (Bickel et al., 2011). Estudo conduzido por nosso grupo de pesquisa demonstrou que a combinação de treinamento cognitivo com entrevista motivacional através da associação com jogo de xadrez melhorou funções executivas, especialmente em memória de trabalho (Gonçalves et al., 2014).

Outra vertente de reabilitação cognitiva inclui os procedimentos direcionados para reverter os vieses cognitivos associados ao transtorno por uso de substâncias. Ao contrário dos métodos de treinamento descritos acima que têm por base um controle “Top-down” estes métodos têm por premissa a potencialização de mecanismos “Bottom-up”. A base teórica para esta intervenção reside no fato de que indivíduos com transtornos por uso de substâncias apresentam distorções de atenção na direção de maior relevância para os estímulos relacionados ao uso das drogas, algo que pode dificultar o controle sobre o uso da cocaína (Leeman et al., 2014). Através da intervenção, os indivíduos são condicionados a focar sua atenção em estímulos diversos daqueles relacionados ao uso da substância. Esta estratégia começa a ser utilizada no campo dos transtornos por uso de substâncias demonstrando resultados promissores (Kerst & Waters, 2014).

A estimulação magnética transcraniana, outra intervenção promissora, é realizada através de um dispositivo helicoidal que conduz corrente elétrica e produz um campo magnético ortogonal ao plano da mola. A aplicação deste campo magnético em regiões como o córtex pré-frontal dorsolateral foi associada à melhora cognitiva em termos de melhor controle inibitório em indivíduos com transtorno por uso do álcool (Herremans et al., 2013). A estimulação magnética transcraniana de regiões do córtex frontal em indivíduos com transtorno por uso da cocaína foi associada à redução de fissura (Hanlon et al., 2015; Politi et al., 2008). Embora haja evidências preliminares de eficácia para este tratamento, é necessária a realização de novos estudos com número maior de participantes a fim de elucidar quais regiões cerebrais, tipo e frequência de estimulação poderiam ter melhor resultado (Salling & Martinez, 2016).

Outro tratamento, a estimulação transcraniana por corrente direta, consiste na alocação de um anodo e um catodo na superfície do crânio a fim de propiciar que uma corrente de baixa voltagem modifique o potencial de repouso das membranas neuronais e produza modulação da atividade sináptica (Stagg & Nitsche, 2011). Estudo realizado com indivíduos com transtorno por uso da cocaína identificou que a estimulação do córtex pré-frontal dorsolateral com este método produziu modulação da atividade do cíngulo anterior durante a exposição a estímulos associados ao uso da cocaína na comparação com indivíduos que receberam estímulo falso (Conti & Nakamura-Palacios, 2014). Estudo mais recente realizado com indivíduos com transtorno por uso da cocaína evidenciou que uma intervenção com cinco sessões de estimulação transcraniana por corrente direta foi associada à redução da fissura por cocaína na comparação com indivíduos que receberam estímulo não verdadeiro (Batista et al., 2015).

A estimulação cerebral profunda constitui técnica cirúrgica de implantação de eletrodos no sistema nervoso central. Esta técnica ainda se encontra em estágio inicial de desenvolvimento, portanto, há necessidade de estudos mais sistematizados para documentar sua segurança e eficácia. No momento, há relatos de caso na literatura sobre a utilização da técnica em indivíduos com transtornos por uso de substâncias. Em relação à cocaína, foi documentada melhora importante após a implantação de dispositivo na cápsula interna em termos de redução de uso e fissura (Gonçalves-Ferreira et al., 2016).

As diversas abordagens de reabilitação neurocognitiva descritas têm sido testadas como estratégias centrais ou adjuvantes no tratamento de indivíduos com transtornos por

uso da cocaína. Considerando a maior gravidade de alterações volumétricas cerebrais e déficits neuropsicológicos em indivíduos usuários de crack, entendemos que uma inovação neste campo seria a integração de tratamentos que combinem um período de proteção de exposição à droga e cuidados globais à saúde, aliado à aplicação de estratégias de reabilitação neurocognitiva abrangente que inclua treinamento cognitivo intensivo e aplicação de abordagens com base biológica como a utilização de psicofármacos que melhoram o desempenho cognitivo e tratamentos inovadores como a estimulação magnética transcraniana e cerebral profunda. Há um amplo caminho em pesquisa a ser percorrido para identificar as estratégias de reabilitação mais eficazes e sua melhor combinação.

8.6. Limitações

Este estudo apresenta algumas limitações: 1) trata-se de um estudo com desenho transversal, assim, não é possível estabelecer relações de causa e efeito. Neste sentido, considerando alterações de substância cinzenta associadas ao uso da cocaína e crack, não é possível afirmar que o uso da substância desencadeou a alteração cerebral. Podemos realizar inferência sobre os efeitos do crack em substância cinzenta ao longo do tempo através do estudo que realizamos da associação entre variáveis de uso e alterações cerebrais. De fato, idade de início de uso da droga e mais anos de uso foram associados a volumes menores de substância cinzenta. 2) nosso estudo realizou a classificação entre os grupos tendo por base droga de preferência e uso no último mês, assim, os usuários de cocaína inalada podem ter histórico de uso do crack e outras drogas ao longo da vida, do mesmo modo que os usuários de crack também podem ter feito uso de cocaína inalada e outras drogas. Entendemos que embora esta limitação possa gerar questionamento sobre a validade dos achados, nossa amostra aproxima-se do contexto clínico cotidiano, no qual os usuários de cocaína são, muito frequentemente, usuários de múltiplas substâncias. A uniformidade, especificidade e coerência dos nossos achados aponta no sentido da validade da identificação de uma droga de preferência e descrição dos seus padrões de uso, correlatos neurocognitivos, danos cerebrais e implicações para o tratamento. Além disso, realizamos as avaliações após período de duas semanas de internação e desintoxicação com a realização de exame toxicológico de urina, algo que confere maior controle sobre o uso de outras substâncias, 3) na comparação entre os grupos, houve diferenças relevantes em variáveis como idade e escolaridade. Esta é uma limitação

frequente na literatura e a maioria dos estudos de neuroimagem necessitou controlar estas covariáveis. Incluímos estas covariáveis no modelo a fim de minimizar sua influência sobre os resultados que, ainda assim, continuaram significativos.

9. CONCLUSÃO

Este estudo identificou alterações cerebrais significativas entre usuários de crack em regiões de grande importância para o funcionamento executivo como o córtex cingulado, córtex orbitofrontal e regiões adjacentes. A idade de início de uso mais precoce, maior número de anos de uso e frequência no último mês foram respectivamente associadas a menores volumes de SC em importantes regiões como o córtex temporal superior esquerdo, polo temporal medial direito, hipocampo direito e cíngulo anterior. Podemos considerar estes achados coerentes com as alterações no funcionamento executivo entre usuários de crack descritas constituindo, em conjunto, uma contribuição original neste campo.

Este estudo é o primeiro a demonstrar prejuízo mais acentuado com volumes menores de SC em usuários de crack em relação aos usuários de cocaína inalada. Os indivíduos usuários de crack apresentaram também pior desempenho em testes de funções executivas em relação aos controles. Desta maneira, considerar a população de usuários de crack como um subgrupo específico encontra, cada vez mais, respaldo em uma perspectiva translacional que engloba estudos experimentais, achados de alterações estruturais cerebrais em humanos e correspondência com maior gravidade de manifestações clínicas e pior prognóstico. A documentação de maiores danos associados ao uso do crack torna mais desafiador o desenvolvimento de estratégias de tratamento para esta condição.

Novas pesquisas neste campo poderiam ser direcionadas para estudos longitudinais a fim de identificar fatores de melhor e pior prognóstico ligados à genética, resposta a intervenções de reabilitação cognitiva, psicoterapêuticas, farmacológicas e experimentais que possam ser associadas à recuperação mais rápida do tecido cerebral e funções executivas. A identificação destes componentes poderá ser associada à elaboração de planos de tratamento que considerem aspectos funcionais individualizados e com alta especificidade.

REFERÊNCIAS

- Abdalla RR, Madruga CS, Ribeiro M, Pinsky I, Caetano R, Laranjeira R. Prevalence of cocaine use in Brazil: data from the II Brazilian national alcohol and drugs survey (BNADS). *Addict Behav.* 2014;39(1), 297-301.
- Agrawal A, Lynskey MT. Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction.* 2008;103(7), 1069-1081.
- Agrawal A, Verweij KJ, Gillespie NA, Heath AC, Lessov-Schlaggar CN, Martin NG. The genetics of addiction-a translational perspective. *Transl Psychiatry.* 2012; 2:e140.
- Alia-Klein N, Parvaz MA, Woicik PA, Konova AB, Maloney T, Shumay E. Gene x disease interaction on orbitofrontal gray matter in cocaine addiction. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(3), 283-294.
- Almeida PP, de Araujo Filho GM, Malta SM, Laranjeira RR, Marques AC, Bressan RA. Attention and memory deficits in crack-cocaine users persist over four weeks of abstinence. *J Subst Abuse Treat.* 2017;81, 73-78.
- Almeida RR, de Souza LS, Mançano AD, Souza AS, Irion KL, Nobre LF. High-resolution computed tomographic findings of cocaine-induced pulmonary disease: a state of the art review. *Lung.* 2014;192(2), 225-233.
- Almeida RR, Zanetti G, Souza AS, Souza LS, Silva JL, Escuissato DL. Cocaine-induced pulmonary changes: HRCT findings. *J Bras Pneumol.* 2015;41(4), 323-330.
- Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(4), 268-277.
- Anderson SW, Barrash J, Bechara A, Tranel D. Impairments of emotion and real-world complex behavior following childhood- or adult-onset damage to ventromedial prefrontal cortex. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12(2), 224-235.
- Angel W, Angel J, Shankar S. Ischemic bowel: uncommon imaging findings in a case of cocaine enteropathy. *J Radiol Case Rep.* 2013;7(2), 38-43.
- Arguello AA, Richardson BD, Hall JL, Wang R, Hodges MA, Mitchell MP. Role of a Lateral Orbital Frontal Cortex-Basolateral Amygdala Circuit in Cue-Induced Cocaine-Seeking Behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(3), 727-735.

- Arias F, Szerman N, Vega P, Mesias B, Basurte I, Morant C. Cocaine abuse or dependency and other psychiatric disorders. Madrid study on dual pathology. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* (2013);6(3), 121-128.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry-the methods. *Neuroimage.* 2000;11, 805-821.
- Bachi K, Parvaz MA, Moeller SJ, Gan G, Zilverstand A, Goldstein RZ, Alia-Klein N. Reduced Orbitofrontal Gray Matter Concentration as a Marker of Premorbid Childhood Trauma in Cocaine Use Disorder. *Front Hum Neurosci.* 2018;15;12:51.
- Barrash J, Tranel D, Anderson SW. Acquired personality disturbances associated with bilateral damage to the ventromedial prefrontal region. *Dev Neuropsychol.* 2000;18(3), 355-381.
- Barrós-Loscertales A, Garavan H, Bustamante JC, Ventura-Campos N, Llopis JJ, Belloch V. Reduced striatal volume in cocaine-dependent patients. *Neuroimage.* 2011;56(3), 1021-1026.
- Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Edwards N, Rapoport R, Wiseman E. Age-related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls: implications for addiction research. *Psychiatry Res.* 2000;98(2), 93-102.
- Bastos FI, Bertoni N. *Pesquisa nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? Quantos são nas capitais brasileiras?* Rio de Janeiro: ICICT/FIOCRUZ; 2014.
- Batista EK, Klauss J, Fregni F, Nitsche MA, Nakamura-Palacios EM. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Targeted Prefrontal Cortex Modulation with Bilateral tDCS in Patients with Crack-Cocaine Dependence. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18(12).
- Bechara A. The role of emotion in decision-making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain Cogn.* 2004;55(1), 30-40.
- Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition.* 1994;50(1-3), 7-15.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4, 561-571.

Beer JS, Heerey EA, Keltner D, Scabini D, Knight RT. The regulatory function of self-conscious emotion: insights from patients with orbitofrontal damage. *J Pers Soc Psychol*. 2003;85(4):594-604.

Bickel WK, Yi R, Landes RD, Hill PF, Baxter C. Remember the future: working memory training decreases delay discounting among stimulant addicts. *Biol Psychiatry*. 2011;69(3), 260-265.

Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci*. 2004;8(12), 539-546.

Buch S, Yao H, Guo M, Mori T, Mathias-Costa B, Singh V. Cocaine and HIV-1 interplay in CNS: cellular and molecular mechanisms. *Curr HIV Res*. 2012;10(5), 425-428.

Cain MA, Bornick P, Whiteman V. The maternal, fetal, and neonatal effects of cocaine exposure in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(1), 124-132.

CEBRID. *I Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país: 2001* / E.A. Carlini... [et al.]. -- São Paulo: UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo; 2002.

CEBRID. *II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país: 2005* / E. A. Carlini (supervisão) [et. al.], São Paulo: UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo; 2006.

Chen CY, Anthony JC. Epidemiological estimates of risk in the process of becoming dependent upon cocaine: cocaine hydrochloride powder versus crack cocaine. *Psychopharmacology*. 2004;172(1), 78-86.

Cheng YC, Ryan KA, Qadwai SA, Shah J, Sparks MJ, Wozniak MA. Cocaine Use and Risk of Ischemic Stroke in Young Adults. *Stroke*. 2016;47(4), 918-922.

Chikazoe J. Localizing performance of go/no-go tasks to prefrontal cortical subregions. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(3), 267-272.

Cohen M, Nabili V, Chhetri DK. Palatal perforation from cocaine abuse. *Ear Nose Throat J*. 2008;87(5), 262.

Collaborators GRF. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks,

1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053), 1659-1724.

Collins CG, Seoighe D, Ireland A, Bouchier-Hayes D, McGrath F. Cocaine-associated lower limb ischemia. *Vascular*. 2008;16(5), 297-299.

Cone EJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine. *J Anal Toxicol*. 1995;19(6), 459-478.

Connolly CG, Bell RP, Foxe JJ, Garavan H. Dissociated grey matter changes with prolonged addiction and extended abstinence in cocaine users. *PLoS One*. 2013;8(3), e59645.

Conti CL, Nakamura-Palacios EM. Bilateral transcranial direct current stimulation over dorsolateral prefrontal cortex changes the drug-cued reactivity in the anterior cingulate cortex of crack-cocaine addicts. *Brain Stimul*. 2014;7(1), 130-132.

Cooper JC, Kreps TA, Wiebe T, Pirkl T, Knutson B. When giving is good: ventromedial prefrontal cortex activation for others' intentions. *Neuron*. 2010;67(3), 511-521.

Covington HE, Maze I, Sun H, Bomze HM, DeMaio KD, Wu EY. A role for repressive histone methylation in cocaine-induced vulnerability to stress. *Neuron*. 2011;71(4), 656-670.

Crandall JE, Hackett HE, Tobet SA, Kosofsky BE, Bhide PG. Cocaine exposure decreases GABA neuron migration from the ganglionic eminence to the cerebral cortex in embryonic mice. *Cereb Cortex*. 2004;14(6), 665-675.

Crunelle CL, Kaag AM, van den Munkhof HE, Reneman L, Homberg JR, Sabbe B. Dysfunctional amygdala activation and connectivity with the prefrontal cortex in current cocaine users. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(10), 4222-4230.

Crunelle CL, Kaag AM, van Wingen G, van den Munkhof HE, Homberg JR, Reneman L. Reduced frontal brain volume in non-treatment-seeking cocaine-dependent individuals: exploring the role of impulsivity, depression, and smoking. *Front Hum Neurosci*. 2014;8, 7.

- Cunha PJ, Bechara A, Andrade AG, Nicastrì S. Decision-making deficits linked to real-life social dysfunction in crack cocaine-dependent individuals. *Am J Addict.* 2011;20(1), 78-86.
- Cunha PJ, Nicastrì S, Andrade AG, Bolla KI. The frontal assessment battery (FAB) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent individuals in distinct executive domains: Abstract reasoning, motor programming, and cognitive flexibility. *Addict Behav.* 2010;35(10), 875-881.
- Cunha PJ, Nicastrì S, Gomes LP, Moino RM, Peluso MA. Neuropsychological impairments in crack cocaine-dependent inpatients: preliminary findings. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004;26(2), 103-106.
- Czermainski FR, Willhelm AR, Santos Á, Pachado MP, de Almeida RMM. Assessment of inhibitory control in crack and/or cocaine users: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother.* 2017;39(3), 216-225.
- Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Plebani JG, Pettinati HM, Sparkman T. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *J Subst Abuse Treat.* 2012;43(3), 303-312.
- Dean AC, London ED, Sugar CA, Kitchen CM, Swanson AN, Heinzerling KG. Predicting adherence to treatment for methamphetamine dependence from neuropsychological and drug use variables. *Drug Alcohol Depend.* 2009;105(1-2), 48-55.
- Degenhardt L, Baxter AJ, Lee YY, Hall W, Sara GE, Johns N. The global epidemiology and burden of psychostimulant dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Drug Alcohol Depend.* 2014;137, 36-47.
- Delaney-Black, V, Chiodo LM, Hannigan JH, Greenwald MK, Janisse J, Patterson G. Prenatal and postnatal cocaine exposure predict teen cocaine use. *Neurotoxicol Teratol.* 2011;33(1), 110-119.
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain.* 1995;118, 279-306.

- Dias AC, Araújo MR, Dunn J, Sesso RC, de Castro V, Laranjeira R. Mortality rate among crack/cocaine-dependent patients: a 12-year prospective cohort study conducted in Brazil. *J Subst Abuse Treat.* 2011;41(3), 273-278.
- Dürsteler KM, Berger EM, Strasser J, Caflisch C, Mutschler J, Herdener M. Clinical potential of methylphenidate in the treatment of cocaine addiction: a review of the current evidence. *Subst Abuse Rehabil.* 2015;6, 61-74.
- Dushay KM, Evans SK, Ghimire S, Liu J. Cocaine-induced diffuse alveolar hemorrhage: A case report and review of the literature. *R I Med J.* 2016;99(8), 34-36.
- Ersche KD, Jones PS, Williams GB, Turton AJ, Robbins TW, Bullmore ET. Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction. *Science.* 2012;335(6068), 601-604.
- Ersche KD, Williams GB, Robbins, TW, Bullmore ET. Meta-analysis of structural brain abnormalities associated with stimulant drug dependence and neuroimaging of addiction vulnerability and resilience. *Curr Opin Neurobiol.* 2013;23(4), 615-624.
- Fandiño AS, Karas M, Toennes SW, Kauert G. Identification of anhydroecgonine methyl ester N-oxide, a new metabolite of anhydroecgonine methyl ester, using electrospray mass spectrometry. *J Mass Spectrom.* 2002;37(5), 525-532.
- Fein G, Di Sclafani V, Meyerhoff DJ. Prefrontal cortical volume reduction associated with frontal cortex function deficit in 6-week abstinent crack-cocaine dependent men. *Drug Alcohol Depend.* 2002;68(1), 87-93.
- Ferri CP, Gossop M. Route of cocaine administration: patterns of use and problems among a Brazilian sample. *Addict Behav.* 1999;24(6), 815-821.
- Finkel JB, Marhefka GD. Rethinking cocaine-associated chest pain and acute coronary syndromes. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(12), 1198-1207.
- Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry.* 2012;12, 64.
- First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-CV)*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1996.
- Ford JD, Gelernter J, DeVoe JS, Zhang W, Weiss RD, Brady K. Association of psychiatric and substance use disorder comorbidity with cocaine dependence severity and

treatment utilization in cocaine-dependent individuals. *Drug Alcohol Depend.* 2009;99(1-3), 193-203.

Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA. Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biol Psychiatry.* 2002;51(2), 134-142.

Frustaci A, Russo MA, Morgante E, Scopelliti F, Aquilano K, Ciriolo MR. Oxidative myocardial damage in human cocaine-related cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2005;17(3), 283-290.

Fumagalli F, Bedogni F, Frasca A, Di Pasquale L, Racagni G, Riva MA. Corticostriatal up-regulation of activity-regulated cytoskeletal-associated protein expression after repeated exposure to cocaine. *Mol Pharmacol.* 2006;70(5), 1726-1734.

Garcia RC, Dati LM, Fukuda S, Torres LH, Moura S, de Carvalho ND. Neurotoxicity of anhydroecgonine methyl ester, a crack cocaine pyrolysis product. *Toxicol Sci.* 2012;128(1), 223-234.

Garcia RC, Dati LM, Torres LH, da Silva MA, Udo MS, Abdalla FM. M1 and M3 muscarinic receptors may play a role in the neurotoxicity of anhydroecgonine methyl ester, a cocaine pyrolysis product. *Sci Rep.* 2015;5, 17555.

Garcia RC, Torres LH, Balestrin NT, Andrioli TC, Flório JC, de Oliveira CD. Anhydroecgonine methyl ester, a cocaine pyrolysis product, may contribute to cocaine behavioral sensitization. *Toxicology.* 2017;376, 44-50.

Gardini S, Venneri A. Reduced grey matter in the posterior insula as a structural vulnerability or diathesis to addiction. *Brain Res Bull.* 202;87(2-3), 205-211.

Gendeh BS, Ferguson BJ, Johnson JT, Kapadia S. Progressive septal and palatal perforation secondary to intranasal cocaine abuse. *Med J Malaysia.* 1998;53(4), 435-438.

Geng X, Hu Y, Gu H, Salmeron BJ, Adinoff B, Stein EA. Salience and default mode network dysregulation in chronic cocaine users predict treatment outcome. *Brain.* 2017;140(5), 1513-1524.

Gilman JM, Kuster JK, Lee S, Lee MJ, Kim B, Makris N, van der Kouwe A, Blood AJ, Breiter HC. Cannabis use is quantitatively associated with nucleus accumbens and

amygdala abnormalities in young adult recreational users. *J Neurosci*. 2014;16;34(16):5529-38.

Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(11), 652-669.

Goldstein RZ, Woicik PA, Maloney T, Tomasi D, Alia-Klein N, Shan J. Oral methylphenidate normalizes cingulate activity in cocaine addiction during a salient cognitive task. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(38), 16667-16672.

Gonçalves-Ferreira A, do Couto FS, Rainha Campos A, Lucas Neto LP, Gonçalves-Ferreira D, Teixeira J. Deep Brain Stimulation for Refractory Cocaine Dependence. *Biol Psychiatry*. 2016;79(11), e87-89.

Gonçalves PD, Ometto M, Bechara A, Malbergier A, Amaral R, Nicastrì S. Motivational interviewing combined with chess accelerates improvement in executive functions in cocaine dependent patients: a one-month prospective study. *Drug Alcohol Depend*. 2014;141, 79-84.

Goschke T. Dysfunctions of decision-making and cognitive control as transdiagnostic mechanisms of mental disorders: advances, gaps, and needs in current research. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2014;1, 41-57.

Gossop M, Griffiths P, Powis B, Strang J. Cocaine: patterns of use, route of administration, and severity of dependence. *Br J Psychiatry*. 1994;164(5), 660-664.

Gouin K, Murphy K, Shah PS, Births KS. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(4), 340.e341-312.

Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C. Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(21), 12040-12045.

Greenfield SF, Back SE, Lawson K, Brady KT. Substance abuse in women. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33(2), 339-355.

- Grella CE, Joshi V, Hser YI. Followup of cocaine-dependent men and women with antisocial personality disorder. *J Subst Abuse Treat.* 2003;25(3), 155-164.
- Griffin ML, Weiss RD, Mirin SM, Lange U. A comparison of male and female cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46(2), 122-126.
- Guindalini C, Vallada H, Breen G, Laranjeira R. Concurrent crack and powder cocaine users from Sao Paulo: do they represent a different group? *BMC Public Health.* 2006;6, 10.
- Haasen C, Prinzleve M, Gossop M, Fischer G, Casas M. Relationship between cocaine use and mental health problems in a sample of European cocaine powder or crack users. *World Psychiatry.* 2005;4(3), 173-176.
- Hall MG, Alhassoon OM, Stern MJ, Wollman SC, Kimmel CL, Perez-Figueroa A. Gray matter abnormalities in cocaine versus methamphetamine-dependent patients: a neuroimaging meta-analysis. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2015;41(4), 290-299.
- Hamani C, Mayberg H, Stone S, Laxton A, Haber S, Lozano AM. The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biol Psychiatry.* 2011;69(4), 301-308.
- Hanakawa T, Honda M, Sawamoto N, Okada T, Yonekura Y, Fukuyama H. The role of rostral Brodmann area 6 in mental-operation tasks: an integrative neuroimaging approach. *Cereb Cortex.* 2002;12(11), 1157-1170.
- Hanlon CA, Dowdle LT, Austelle CW, DeVries W, Mithoefer O, Badran BW. What goes up, can come down: Novel brain stimulation paradigms may attenuate craving and craving-related neural circuitry in substance dependent individuals. *Brain Res.* 2015;1628, 199-209.
- Hanlon CA, Dufault DL, Wesley MJ, Porrino LJ. Elevated gray and white matter densities in cocaine abstainers compared to current users. *Psychopharmacology.* 2011; 218(4), 681-692.
- Harlow J. Recovery from the passage of an iron bar through the head. *Publications of the Massachusetts Medical Society.* 1868;2, 327-346.

- Harvey-Lewis C, Li Z, Higgins GA, Fletcher PJ. The 5-HT(2C) receptor agonist lorcaserin reduces cocaine self-administration, reinstatement of cocaine-seeking and cocaine induced locomotor activity. *Neuropharmacology*. 2016;101, 237-245.
- Hatsukami DK, Fischman MW. Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? *JAMA*. 1996;276(19), 1580-1588.
- Hayasaka S, Peiffer AM, Hugenschmidt CE, Laurienti PJ. Power and sample size calculation for neuroimaging studies by non-central random field theory. *Neuroimage*. 2007;37(3), 721-730.
- Health Canada (2012). Canadian alcohol and drug use monitoring survey. Disponível: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/health-concerns/drug-prevention-treatment/drug-alcohol-use-statistics/canadian-alcohol-drug-use-monitoring-survey-summary-results-2012.html>. Consulta em Mar 2018.
- Heaton R, Kay G, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and Expanded*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources Inc; 1993.
- Heesch CM, Wilhelm CR, Ristich J, Adnane J, Bontempo FA, Wagner, WR. Cocaine activates platelets and increases the formation of circulating platelet containing microaggregates in humans. *Heart*. 2000;83(6), 688-695.
- Herremans SC, Vanderhasselt MA, De Raedt R, Baeken C. Reduced intra-individual reaction time variability during a Go-NoGo task in detoxified alcohol-dependent patients after one right-sided dorsolateral prefrontal HF-rTMS session. *Alcohol Alcohol*. 2013;48(5), 552-557.
- Hoefsloot W, de Vries RA, Bruijnen R, Bosch FH. Renal infarction after cocaine abuse: a case report and review. *Clin Nephrol*. 2009;72(3), 234-236.
- Hsieh PC, Yeh TL, Lee IH, Huang HC, Chen PS, Yang YK. Correlation between errors on the Wisconsin Card Sorting Test and the availability of striatal dopamine transporters in healthy volunteers. *J Psychiatry Neurosci*. 2010;35(2), 90-94.
- Isoda M, Tanji J. Participation of the primate presupplementary motor area in sequencing multiple saccades. *J Neurophysiol*. 2004;92(1), 653-659.

Jacobsen LK, Giedd JN, Gottschalk C, Kosten TR, Krystal JH. Quantitative morphology of the caudate and putamen in patients with cocaine dependence. *Am J Psychiatry*. 2001;158(3), 486-489.

John WS, Wu LT. Trends and correlates of cocaine use and cocaine use disorder in the United States from 2011 to 2015. *Drug Alcohol Depend*. 2017;180, 376-384.

Jovanovski D, Erb S, Zakzanis KK. Neurocognitive deficits in cocaine users: a quantitative review of the evidence. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2005;27(2), 189-204.

Kaag AM, Crunelle CL, van Wingen G, Homberg J, van den Brink W, Reneman L. Relationship between trait impulsivity and cortical volume, thickness and surface area in male cocaine users and non-drug using controls. *Drug Alcohol Depend*. 2014;144, 210-217.

Kalechstein AD, De La Garza R, Newton TF. Modafinil administration improves working memory in methamphetamine-dependent individuals who demonstrate baseline impairment. *Am J Addict*. 2010;19(4), 340-344.

Kampman KM. What's new in the treatment of cocaine addiction? *Curr Psychiatry Rep*. 2010;12(5), 441-447.

Kanani PM, Guse PA, Smith WM, Barnett A, Ellinwood EH. Acute deleterious effects of cocaine on cardiac conduction, hemodynamics, and ventricular fibrillation threshold: effects of interaction with a selective dopamine D1 antagonist SCH 39166. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32(1), 42-48.

Karila L, Reynaud M, Aubin HJ, Rolland B, Guardia D, Cottencin O. Pharmacological treatments for cocaine dependence: is there something new? *Curr Pharm Des*. 2011;17(14), 1359-1368.

Kerst WF, Waters AJ. Attentional retraining administered in the field reduces smokers' attentional bias and craving. *Health Psychol*. 2014;33(10), 1232-1240.

Kessler F, Barbosa Terra M, Faller S, Ravy Stolf A, Carolina Peuker A, Benzano D; Brazilian ASI Group, Pechansky F. Crack users show high rates of antisocial personality disorder, engagement in illegal activities and other npsychosocial problems. *Am J Addict*. 2012;21(4):370-80.

- Kessler F, Cacciola J, Alterman A, Faller S, Souza-Formigoni ML, Cruz MS. Psychometric properties of the sixth version of the Addiction Severity Index (ASI-6) in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34(1), 24-33.
- Kiluk BD, Babuscio TA, Nich C, Carroll KM. Smokers versus snorters: do treatment outcomes differ according to route of cocaine administration? *Exp Clin Psychopharmacol.* 2013;21(6), 490-498.
- Kufahl PR, Li Z, Risinger RC, Rainey CJ, Wu G, Bloom AS. Neural responses to acute cocaine administration in the human brain detected by fMRI. *Neuroimage.* 2005;28(4), 904-914.
- Laranjeira R. (2014). II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD). Disponível: <https://inpad.org.br/wp-content/uploads/2014/03/Lenad-II-Relat%C3%B3rio.pdf>. Consulta em Mar 2018.
- Leeman RF, Robinson CD, Waters AJ, Sofuoglu M. A critical review of the literature on attentional bias in cocaine use disorder and suggestions for future research. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2014;22(6), 469-483.
- Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend.* 2007;87(1), 20-29.
- Lezak M, Howieson D, Loring, D. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press; 2004.
- Liang X, He Y, Salmeron BJ, Gu H, Stein EA, Yang Y. Interactions between the salience and default-mode networks are disrupted in cocaine addiction. *J Neurosci.* 2015;35(21), 8081-8090.
- Li CS, Huang C, Constable RT, Sinha R. Imaging response inhibition in a stop-signal task: neural correlates independent of signal monitoring and post-response processing. *J Neurosci.* 2006;26(1), 186-192.
- Li M, Tian J, Zhang R, Qiu Y, Wen X, Ma X. Abnormal cortical thickness in heroin-dependent individuals. *Neuroimage.* 2014;88, 295-307.

- Liu X, Matochik JA, Cadet JL, London ED. Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18(4), 243-252.
- Lopes-Rosa R, Kessler FP, Pianca TG, Guimarães L, Ferronato P, Pagnussat E. Predictors of early relapse among adolescent crack users. *J Addict Dis*. 2017;36(2), 136-143.
- Lozano OM, Domingo-Salvany A, Martinez-Alonso M, Brugal MT, Alonso J, de la Fuente L. Health-related quality of life in young cocaine users and associated factors. *Qual Life Res*. 2008;17(7), 977-985.
- Mackey S, Stewart JL, Connolly CG, Tapert SF, Paulus MP. A voxel-based morphometry study of young occasional users of amphetamine-type stimulants and cocaine. *Drug Alcohol Depend*. 2014;135, 104-111.
- Mahoney JJ, Kalechstein AD, Verrico CD, Arnoudse NM., Shapiro BA, De La Garza, R. Preliminary findings of the effects of rivastigmine, an acetylcholinesterase inhibitor, on working memory in cocaine-dependent volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;50, 137-142.
- Makris N, Gasic GP, Seidman LJ, Goldstein JM, Gastfriend DR, Elman I. Decreased absolute amygdala volume in cocaine addicts. *Neuron*. 2004;44(4), 729-740.
- Martínez-Gras I, Ferre Navarrete F, Pascual Arriazu J, Peñas Pascual J, de Iceta Ruiz de Gauna M, Fraguas Herráez D. Psychiatric comorbidity in a sample of cocaine-dependent outpatients seen in the Community of Madrid drug addiction care network. *Adicciones*. 2016;28(1), 6-18.
- Matochik JA, London ED, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*. 2003;19(3), 1095-1102.
- Matuskey D, Bhagwagar Z, Planeta B, Pittman B, Gallezot JD, Chen J. Reductions in brain 5-HT1B receptor availability in primarily cocaine-dependent humans. *Biol Psychiatry*. 2014;76(10), 816-822.

- Maze I, Covington HE, Dietz DM, LaPlant Q, Renthal W, Russo SJ. Essential role of the histone methyltransferase G9a in cocaine-induced plasticity. *Science*. 2010; 327(5962), 213-216.
- McCann BS, Scheele L, Ward N, Roy-Byrne P. Discriminant validity of the Wender Utah Rating Scale for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(2), 240-245.
- McCormick M, Nelson T. (2007). Cocaine-induced fatal acute eosinophilic pneumonia: a case report. *WMJ*. 2007;106(2):92-5.
- McHugh MJ, Demers CH, Salmeron BJ, Devous MD, Stein EA, Adinoff, B. Cortico-amygdala coupling as a marker of early relapse risk in cocaine-addicted individuals. *Front Psychiatry*. 2014;5, 16.
- Mei S, Xu J, Carroll KM, Potenza MN. Self-reported impulsivity is negatively correlated with amygdalar volumes in cocaine dependence. *Psychiatry Res*. 2015;233(2), 212-217.
- Mereu M, Bonci A, Newman AH, Tanda G. The neurobiology of modafinil as an enhancer of cognitive performance and a potential treatment for substance use disorders. *Psychopharmacology*. 2013;229(3):415-34.
- Miguel AQ, Madruga CS, Cogo-Moreira H, Yamauchi R, Simões V, da Silva CJ, McPherson S, Roll JM, Laranjeira RR. Contingency management is effective in promoting abstinence and retention in treatment among crack cocaine users in Brazil: A randomized controlled trial. *Psychol Addict Behav*. 2016;30(5):536-543.
- Miguel AQC, Madruga CS, Cogo-Moreira H, Yamauchi R, Simões V, Da Silva CJ, Abdalla RR, McDonell M, McPherson S, Roll JM, Mari JJ, Laranjeira RR. Sociodemographic Characteristics, Patterns of Crack Use, Concomitant Substance Use Disorders, and Psychiatric Symptomatology in Treatment-Seeking Crack-Dependent Individuals in Brazil. *J Psychoactive Drugs*. 2018;12:1-6.
- Millan MJ, Agid Y, Brüne M, Bullmore ET, Carter CS, Clayton NS. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(2), 141-168.

- Moeller FG, Hasan KM, Steinberg JL, Kramer LA, Dougherty DM, Santos RM. Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(3), 610-617.
- Moreno-López L, Catena A, Fernández-Serrano MJ, Delgado-Rico E, Stamatakis EA, Pérez-García M. Trait impulsivity and prefrontal gray matter reductions in cocaine dependent individuals. *Drug Alcohol Depend*. 2012;125(3), 208-214.
- Moreno-López L, Perales JC, van Son D, Albein-Urios N, Soriano-Mas C, Martinez-Gonzalez JM. Cocaine use severity and cerebellar gray matter are associated with reversal learning deficits in cocaine-dependent individuals. *Addict Biol*. 2015;20(3), 546-556.
- Nachev P, Wydell H, O'Neill K, Husain M, Kennard C. The role of the pre-supplementary motor area in the control of action. *Neuroimage*. 2007;36, 155-163.
- Najavits LM, Lester KM. Gender Differences in Cocaine Dependence. *Drug and Alcohol Depend*. 2008; 97(1-2), 190–194.
- Narvaez JC, Jansen K, Pinheiro RT, Kapczinski F, Silva RA, Pechansky F. Psychiatric and substance-use comorbidities associated with lifetime crack cocaine use in young adults in the general population. *Compr Psychiatry*. 2014;55(6), 1369-1376.
- Nicoucar K, Sakbani K, Vukanovic S, Guyot JP. Intralabyrinthine haemorrhage following cocaine consumption. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(8), 899-901.
- NIDA (2016). National survey on drug use and health. Disponível: <https://www.drugabuse.gov/national-survey-drug-use-health>. Consulta em Fev 2018.
- Noonan MP, Walton ME, Behrens TE, Sallet J, Buckley MJ, Rushworth MF. Separate value comparison and learning mechanisms in macaque medial and lateral orbitofrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(47), 20547-20552.
- Ohtani N, Goto T, Waeber C, Bhide PG. Dopamine modulates cell cycle in the lateral ganglionic eminence. *J Neurosci*. 2003;23(7), 2840-2850.
- Oliveira HP, Gonçalves P, Ometto M, Santos B, Amaral RA, Malbergier A, Nicastri S, Andrade AG, Cunha PJ. The route of administration exacerbates prefrontal functional impairments in crack-cocaine. Article in preparation. 2018.

- Parikh N, Nonnemacher MR, Pirrone V, Block T, Mehta A, Wigdahl B. Substance abuse, HIV-1 and hepatitis. *Curr HIV Res.* 2012;10(7), 557-571.
- Parvaz MA, Moeller SJ, d'Oleire Uquillas F, Pflumm A, Maloney T, Alia-Klein N. Prefrontal gray matter volume recovery in treatment-seeking cocaine-addicted individuals: a longitudinal study. *Addict Biol.* 2017;22(5), 1391-1401.
- Pennington DL, Durazzo TC, Schmidt TP, Abé C, Mon A, Meyerhoff DJ. Alcohol use disorder with and without stimulant use: brain morphometry and its associations with cigarette smoking, cognition, and inhibitory control. *PLoS One.* 2015;10(3), e0122505.
- Pianca TG, Rohde LA, Rosa RL, Begnis AP, Ferronato PB, Jensen MC, Pechansky F, Ceresér KM, Fairchild VP, Szobot CM. Crack Cocaine Use in Adolescents: Clinical Characteristics and Predictors of Early Initiation. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(10): 1205-1210.
- Pinchevsky GM, Fagan AA, Wright EM. Victimization experiences and adolescent substance use: does the type and degree of victimization matter? *J Interpers Violence.* 2014;29(2), 299-319.
- Politi E, Fauci E, Santoro A, Smeraldi E. Daily sessions of transcranial magnetic stimulation to the left prefrontal cortex gradually reduce cocaine craving. *Am J Addict.* 2008;17(4), 345-346.
- Pollmann S, von Cramon DY. Object working memory and visuospatial processing: functional neuroanatomy analyzed by event-related fMRI. *Exp Brain Res.* 2000;133(1), 12-22.
- Potvin S, Stavro K, Rizkallah E, Pelletier J. Cocaine and cognition: a systematic quantitative review. *J Addict Med.* 2014;8(5), 368-376.
- Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchón JM, Deus J. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(7), 720-730.
- Ramôa CP, Doyle SE, Naim DW, Lynch WJ. Estradiol as a mechanism for sex differences in the development of an addicted phenotype following extended access cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(9), 1698-1705.

- Rando K, Tuit K, Hannestad J, Guarnaccia J, Sinha R. Sex differences in decreased limbic and cortical grey matter volume in cocaine dependence: a voxel-based morphometric study. *Addict Biol.* 2013a;18(1), 147-160.
- Rando K, Chaplin TM, Potenza MN, Mayes L, Sinha R. Prenatal cocaine exposure and gray matter volume in adolescent boys and girls: relationship to substance use initiation. *Biol Psychiatry.* 2013b;74(7), 482-489.
- Rao H, Wang J, Giannetta J, Korczykowski M, Shera D, Avants BB, Gee J, Detre JA, Hurt H. Altered resting cerebral blood flow in adolescents with in utero cocaine exposure revealed by perfusion functional MRI. *Pediatrics.* 2007;120(5):e1245-54.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA.* 1990;264(19), 2511-2518.
- Richardson GA, Goldschmidt L, Larkby C, Day NL. Effects of prenatal cocaine exposure on adolescent development. *Neurotoxicol Teratol.* 2015;49, 41-48.
- Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science.* 1987;237(4819), 1219-1223.
- Rudebeck PH, Murray EA. Balkanizing the primate orbitofrontal cortex: distinct subregions for comparing and contrasting values. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1239, 1-13.
- Rushworth MF, Hadland KA, Paus T, Sipila PK. Role of the human medial frontal cortex in task switching: a combined fMRI and TMS study. *J Neurophysiol.* 2002;87(5), 2577-2592.
- Salling MC, Martinez D. Brain Stimulation in Addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(12), 2798-2809.
- Shamay-Tsoory SG, Harari H, Aharon-Peretz J, Levkovitz Y. The role of the orbitofrontal cortex in affective theory of mind deficits in criminal offenders with psychopathic tendencies. *Cortex.* 2010;46(5):668-77.
- Schierenberg A, van Amsterdam J, van den Brink W, Goudriaan AE. Efficacy of contingency management for cocaine dependence treatment: a review of the evidence. *Curr Drug Abuse Rev.* 2012;5(4), 320-331.

- Schumann G, Binder EB, Holte A, de Kloet ER, Oedegaard KJ, Robbins TW. Stratified medicine for mental disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(1), 5-50.
- Shallice T, Stuss DT, Alexander MP, Picton TW, Derkzen D. (2008). The multiple dimensions of sustained attention. *Cortex*. 2008;44(7), 794-805.
- Siegel AJ, Mendelson JH, Sholar MB, McDonald JC, Lewandrowski KB, Lewandrowski EL. Effect of cocaine usage on C-reactive protein, von Willebrand factor, and fibrinogen. *Am J Cardiol*. 2002;89(9), 1133-1135.
- Sim ME, Lyoo IK, Streeter CC, Covell J, Sarid-Segal O, Ciraulo DA. Cerebellar gray matter volume correlates with duration of cocaine use in cocaine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(10), 2229-2237.
- Sofuoglu M, DeVito EE, Waters AJ, Carroll KM. Cognitive Function as a Transdiagnostic Treatment Target in Stimulant Use Disorders. *J Dual Diagn*. 2016;12(1), 90-106.
- Sofuoglu M, Waters AJ, Poling J, Carroll KM. Galantamine improves sustained attention in chronic cocaine users. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2011;19(1), 11-19.
- Solaini L, Solini L, Gourgiotis S, Salemis NS, Koukis I. Bilateral pneumothorax, lung cavitations, and pleural empyema in a cocaine addict. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;56(12), 610-612.
- Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. *Manual for State-Trait Anxiety Inventory*. In. Palo Alto CA: Consulting Psychologists Press; 1970.
- Spren O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological test*. New York: Oxford University Press, 1998.
- Spronk DB, van Wel JH, Ramaekers JG, Verkes RJ. Characterizing the cognitive effects of cocaine: a comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 37(8), 1838-1859.
- Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*. 2011;17(1), 37-53.
- Streeter CC, Terhune DB, Whitfield TH, Gruber S, Sarid-Segal O, Silveri MM. Performance on the Stroop predicts treatment compliance in cocaine-dependent individuals. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(4), 827-836.

- Stroop J. Studies of interference in serial verbal reaction. *Journal of Experimental Psychology*. 1935;18, 643-662.
- Szczepanski SM, Knight RT. Insights into human behavior from lesions to the prefrontal cortex. *Neuron*. 2014;83(5), 1002-1018.
- Tamir DI, Mitchell JP. Neural correlates of anchoring-and-adjustment during mentalizing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(24), 10827-10832.
- Tanabe J, York P, Krmpotich T, Miller D, Dalwani M, Sakai JT. Insula and orbitofrontal cortical morphology in substance dependence is modulated by sex. *Am J Neuroradiol*. 2013;34(6), 1150-1156.
- Tartaro G, Rauso R, Bux A, Santagata M, Colella G. An unusual oronasal fistula induced by prolonged cocaine snort. Case report and literature review. *Minerva Stomatol*. 2008;57(4), 203-210.
- Terra Filho M, Yen C, Munoz D. Alterações pulmonares em usuários de cocaína. *Sao Paulo Medical Journal*. 2004;122(1), 26-31.
- Thompson BL, Levitt P, Stanwood GD. Prenatal exposure to drugs: effects on brain development and implications for policy and education. *Nat Rev Neurosci*, 2009;10(4), 303-312.
- Tomasi D, Goldstein RZ, Telang F, Maloney T, Alia-Klein N, Caparelli EC. Widespread disruption in brain activation patterns to a working memory task during cocaine abstinence. *Brain Res*. 2007;1171, 83-92.
- Tops M, Boksem MA. A potential role of the inferior frontal gyrus and anterior insula in cognitive control, brain rhythms, and event-related potentials. *Front Psychol*. 2011;2, 330.
- Tucker DM, Poulsen C, Luu P. Critical periods for the neurodevelopmental processes of externalizing and internalizing. *Dev Psychopathol*. 2015;27(2), 321-346.
- UNODC. *World Drug Report 2017*. United Nations Publication: Viena; 2017
- van Wingen GA, van den Brink W, Veltman DJ, Schmaal L, Dom G, Booij J. Reduced striatal brain volumes in non-medicated adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2013;131(3), 198-203.

Vaquero L, Cámara E, Sampedro F, Pérez de Los Cobos J, Batlle F, Fabregas JM, Sales JA, Cervantes M, Ferrer X, Lazcano G, Rodríguez-Fornells A, Riba J. Cocaine addiction is associated with abnormal prefrontal function, increased striatal connectivity and sensitivity to monetary incentives, and decreased connectivity outside the human reward circuit. *Addict Biol.* 2017;22(3):844-856.

Verdejo-García A, Betanzos-Espinosa P, Lozano OM, Vergara-Moragues E, González-Saiz F, Fernández-Calderón F. Self-regulation and treatment retention in cocaine dependent individuals: a longitudinal study. *Drug Alcohol Depend.* 2012;122(1-2), 142-148.

Villemonteix T, De Brito, SA, Slama H, Kavec M, Balériaux D, Metens T. Grey matter volume differences associated with gender in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A voxel-based morphometry study. *Dev Cogn Neurosci.* 2015;14, 32-37.

Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest.* 2003;111(10), 1444-1451.

Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B. Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry.* 1991;148(5), 621-626.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS. Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2005;57(11), 1410-1415.

Wallis J. Cross-species studies of orbitofrontal cortex and value-based decision-making. *Nature Neuroscience.* 2012;15, 13-19.

Warner M, Trinidad JP, Bastian BA, Minino AM, Hedegaard H. Drugs Most Frequently Involved in Drug Overdose Deaths: United States, 2010-2014. *Natl Vital Stat Rep.* 2016;65(10), 1-15.

Weber JE, Chudnofsky CR, Boczar M, Boyer EW, Wilkerson MD, Hollander JE. Cocaine-associated chest pain: how common is myocardial infarction? *Acad Emerg Med.* 2000;7(8), 873-877.

Weller RE, Stoeckel LE, Milby JB, Bolding M, Twieg DB, Knowlton RC. Smaller regional gray matter volume in homeless african american cocaine-dependent men: a preliminary report. *Open Neuroimag J*. 2011;5, 57-64.

Wendell AD. Overview and epidemiology of substance abuse in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(1), 91-96.

Woicik PA, Urban C, Alia-Klein N, Henry A, Maloney T, Telang F. A pattern of perseveration in cocaine addiction may reveal neurocognitive processes implicit in the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychologia*. 2011;49(7), 1660-1669.

Xu J, Kober H, Wang X, DeVito EE, Carroll KM, Potenza MN. Hippocampal volume mediates the relationship between measures of pre-treatment cocaine use and within-treatment cocaine abstinence. *Drug Alcohol Depend*. 2014;143, 74-80.

Zakariaeiz Y, Yip SW, Balodis IM, Lacadie CM, Scheinost D, Constable RT. Altered functional connectivity to stressful stimuli in prenatally cocaine-exposed adolescents. *Drug Alcohol Depend*. 2017;180, 129-136.

ANEXO A – Aprovação em Comitê de Ética

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS E MORFOMÉTRICAS CEREBRAIS ASSOCIADAS AO USO DO CRACK

Pesquisador: Arthur Guerra de Andrade

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 66143817.0.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.003.435

Apresentação do Projeto:

O uso de crack é um grave problema de saúde pública associado à alta morbidade e mortalidade. Apesar do desenvolvimento de novos instrumentos neuropsicológicos e imagens por ressonância magnética que contribuíram para avanços no estudo de alterações cerebrais associadas à dependência de substâncias, não há elucidação dos problemas e consequências do uso do crack no cérebro e funcionamento neuropsicológico. OBJETIVOS: 1) estudar alterações neuropsicológicas associadas à dependência do crack em comparação com cocaína inalada e controles saudáveis, 2) investigar as alterações cerebrais de usuários de crack, comparando-os com usuários de cocaína inalada e controles saudáveis. HIPÓTESES: 1) usuários de crack apresentarão pior desempenho neuropsicológico em funções executivas e tomadas de decisões em comparação a usuários de cocaína inalada e controles, 2) usuários de crack apresentarão redução de volume cortical em regiões de interesse (ROIs) comparados a usuários de cocaína inalada e controles. MÉTODOS: a partir de dados coletados em estudo prévio, serão avaliados 43 indivíduos dependentes de cocaína diagnosticados através do DSM IV e 43 controles saudáveis. As medidas de avaliação incluem Barrat Impulsiveness Scale, Iowa Gambling Task, Wisconsin Card Sorting Test, Trail Making Test, Stroop Test, Dígitos Diretos e Inversos e RM. O volume cortical será avaliado do Statistical Parametric Mapping. Será realizada análise multivariada (MANCOVA) para testar diferenças entre

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE

Continuação do Parecer: 2.003.435

os grupos com nível de significância de 0,05.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Este estudo tem como objetivo principal investigar possíveis alterações neurocognitivas entre usuários de crack e sua correspondência com alterações de morfometria cerebral em comparação com usuários exclusivos de cocaína inalatória e controles saudáveis. **Objetivo Secundário:** a) Investigar associação entre alterações em funções executivas e pior controle de impulsos entre usuários de cocaína inalada e crack. b) Investigar associação entre alterações das tomadas de decisões entre usuários de cocaína inalada e crack. c) Investigar associações entre padrões de alterações morfométricas nas ROIs e variáveis como quantidade de substância consumida e gravidade da dependência realizando comparação com usuários de cocaína inalada e crack.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Este estudo não envolve riscos, pois trata-se de uma análise de dados já coletados em outro estudo (aprovado pelo comitê de ética sob o número 0320/10. **Benefícios:**

Colaborar para uma pesquisa inovadora que pode elucidar prejuízos do crack sobre regiões cerebrais específicas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Adequado aos preceitos éticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicita dispensa do TCLE por se tratar de análise de dados de protocolo aprovado no ano de 2010.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE

Continuação do Parecer: 2.003.435

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS_DO_PROJETO_853058.pdf	24/03/2017 05:50:11		Aceito
Outros	FORM_ONLINE.pdf	24/03/2017 05:49:17	Arthur Guerra de Andrade	Aceito
Cronograma	Cron_proj.docx	24/03/2017 05:46:06	Arthur Guerra de Andrade	Aceito
Orçamento	Or_proj.docx	24/03/2017 05:43:44	Arthur Guerra de Andrade	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_DO_TCLE.pdf	24/03/2017 05:41:00	Arthur Guerra de Andrade	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Aut_Prof_Geraldo.pdf	24/03/2017 05:40:29	Arthur Guerra de Andrade	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Aut_lpq.docx	24/03/2017 05:38:47	Arthur Guerra de Andrade	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DET_plat.docx	24/03/2017 05:35:53	Arthur Guerra de Andrade	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	24/03/2017 05:33:00	Arthur Guerra de Andrade	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 06 de Abril de 2017

Assinado por:

ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Página 03 de 03

The route of administration exacerbates prefrontal functional impairments in crack-cocaine users

Studies have evidenced more severe health consequences due to smoked crack cocaine when compared with intranasal cocaine. Differential neurocognitive deficits between crack and intranasal cocaine addicted patients associated with prefrontal cortex functions have never been tested using complex cognitive tasks in humans. We examined possible distinct neurocognitive deficits in 43 crack addicted patients (CrD) compared with 36 intranasal cocaine addicted patients (CD) and 32 controls. CrD and CD were evaluated after two weeks of supervised detoxification in two inpatient treatment programs. All the subjects were evaluated using an extensive battery of neuropsychological tasks including the Trail Making Test (TMT), the Stroop Color-Word Test (SCWT), the Digit Span Forward (DF) and Backward (DB) tasks, the Controlled Oral Word Association Test (COWAT), the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), and the Frontal Assessment Battery (FAB). Differences in performance on neuropsychological tests between the three groups were investigated controlling for age, IQ and years of education. Intranasal cocaine users performed worse than controls in mental flexibility ($p < .05$). Crack users presented neuropsychological impairments in mental flexibility ($p < .05$), motor programming ($p < .05$), and verbal phonemic fluency ($p < .05$) compared to controls. Crack users also performed worse than intranasal cocaine users in inhibitory control ($p < .05$) and general executive functioning ($p < .01$). Crack use seems to be more deleterious to neurocognitive functions associated with the prefrontal cortex. This may predispose patients to more severe negative clinical outcomes.

Keywords: Cognition; crack; cocaine; executive functions

Running head: Crack-cocaine and executive dysfunction

Introduction

In recent years, magnetic resonance neuroimaging studies have provided data about structural and functional abnormalities due to cocaine exposure, such as reductions in cortical volume and thickness in regions like orbitofrontal, dorsolateral prefrontal, and temporal cortex and the hippocampus compared with controls (Alia-Klein et al., 2011). These brain alterations among cocaine users are associated with deficits in executive functioning, impulse control and emotional regulation (Mei, Xu, Carroll, & Potenza, 2015).

Despite evidence of cognitive deficits in cocaine users with reports of impaired attention, response inhibition, visual and working memory, verbal fluency, reward-based, decision making, and psychomotor performance (Spronk, van Wel, Ramaekers, & Verkes, 2013; Jovanovski, Erb, & Zakzanis, 2005), there are still some controversial findings and most studies do not present similar results (Cadet and Bisagno, 2015). The variation in results with cocaine users might come from different study designs, detoxification length, use of different neuropsychological tests, inclusion of polydrug users (i.e., methamphetamine and heroin users), and, especially, the inclusion of intranasal and crack cocaine users as a homogeneous group what could confound the results since there are indications that crack users may perform worse in neuropsychological tests (Strickland et al., 1993).

These differences might be due to different pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal and crack cocaine. Administration of intranasal and smoked cocaine present similar pharmacological effects, however, intranasal routes have a lower onset and less robust effects. Intranasal cocaine produces a gradual rise in blood concentration over 30-45 minutes with a half-life of 73 minutes while crack cocaine leads to blood concentration peaks in 1.1 minutes with a half-life of 58 minutes what produces higher cardiovascular and subjective effects when compared to snorted cocaine (Cone, 1995). These characteristics make crack cocaine a drug with greater abuse liability, risk of dependence, and more severe consequences compared with intranasal cocaine (Hatsukami & Fischman, 1996).

Also, in recent years, studies have shown that there are underlying mechanisms associated with differences between crack and intranasal cocaine. Crack use can

potentiate cocaine-induced behavioral sensitization (Garcia et al., 2017), a set of behavioral neuroadaptative changes characterized by an increase in psychomotor activity, activation of reward mechanisms, and salience in behaviors like drug seeking and taking. This alteration may play a critical role in the transition from recreational drug use to addiction since it has been demonstrated that behavioral sensitization is associated with chronic changes in mesocorticolimbic pathways evolved in addiction. (Robinson & Berridge, 2008).

These differences between crack and intranasal cocaine are congruent with clinical findings. Studies have shown that, compared with intranasal cocaine users, addicted individuals who use crack have worse outcomes and more prevalent concurrent psychiatric comorbidities, including antisocial personality disorder, tendency for polydrug use, involvement in crime, lower adherence to treatment, poorer prognosis, and higher mortality (Dias et al., 2011; Kiluk, Babuscio, Nich, & Carroll, 2013). Neurocognitive research on crack addiction has shown persistent deficits over a wide range of domains, such as executive functions, attention, spatial processing, and immediate and delayed memory (Di Sclafani, Tolou-Shams, Price, & Fein, 2002).

Thus, this study aims to investigate impairments in executive functions of crack addicted patients compared to intranasal cocaine users and demographically matched controls using a practical and comprehensive tool, the Frontal Assessment Battery (FAB) (Dubois, 2000). The FAB is a neuropsychological battery composed of six subtests with a composite score. It has been consistently correlated with frontal cortex metabolism in PET studies and it has been used in the addiction field with reliable results (Cunha et al., 2010). We also included other tests of easy application and interpretation in clinical practice such as The Forward and Backward, the Trail Making Test, the Stroop Test, and the Verbal Fluency Test. These tests provide important evidence of prefrontal cortex functioning. There is no previous study that directly compares crack and intranasal cocaine users in terms of executive deficits. We hypothesized that crack cocaine use would be associated with more severe executive cognitive impairments such as attention, working memory, and inhibitory control when compared with intranasal cocaine use.

Methods

Participants, ethical aspects and procedures

One hundred and eleven (111) subjects were included in this study, 79 cocaine addicted individuals (CAI) and 32 controls. The CAI individuals were recruited from two inpatient units: (1) The Interdisciplinary Group of Studies on Alcohol and Drugs (GREA) (2) The Association for the Promotion of Prayer and Work (APPW). All CAI participants were evaluated according to the DSM-IV-TR criteria (DSM-IV; American Psychiatry Association, 1994) at the time of admission to the treatment programs. Patients from GREA were in a four-week standard medical inpatient program for the treatment of cocaine dependence, which requires hospitalization on the impulsive behavior ward in the Institute of Psychiatry, University of São Paulo, in the city of Sao Paulo, Brazil. Patients from APPW were in a 12-steps oriented therapeutic community, located in the city of Campinas (Sao Paulo state, Brazil), where the treatment program includes a long period of treatment (~8 months), and use of 12 steps strategies, Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) and religious-based activities. The CDI were all treatment-seeking inpatients evaluated after at least one week of abstinence. The abstinence was verified by self-report and supervised by the clinical staff of the inpatient units. In a subgroup of patients (n = 73), two urine tests were used to verify recent cocaine use (if positive), and afterwards to verify their abstinence (if negative). In total, 79 CAI were evaluated and separated into two groups: crack dependents (CrD, n=43) and intranasal cocaine dependents (CD, n=36).

We excluded patients with: (1) past or current major diagnosis of mental disorders according to the DSM-IV-TR, including schizophrenia, dementia, and bipolar disorder; (2) history of any neurological conditions or any medical condition that could affect the central nervous system; (3) history of head traumas with loss of consciousness for longer than 30 min; (4) prior diagnosis of learning disorder; and (5) intellectual quotient (IQ) less than 70.

The control group (CG, n=32) comprised volunteers actively recruited in the city of Sao Paulo, including employees from the public hospital where the research center (GREA) is located, as well as people from the community and from the local police department. We also recruited adult students from a local public school. The exclusion criteria for the control group were: (1) DSM-IV criteria for any psychoactive substance dependence disorder other than nicotine; (2) the same exclusion criteria of the CDI group outlined above. We matched subjects and controls in terms of age, education and sex. The

demographics are presented in Table 1. Differences that were still present among groups were controlled in the model. We performed a vocabulary test using the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS R) since it is a reliable measure of premorbid functioning. There were no differences across groups.

Most of CAI (n = 49) were evaluated with the Structured Clinical Interview for DSM Disorders (First, Spitzer, Gibbon, M., & Williams, 2002). The remaining participants (30 CAI and 32 controls) underwent interviewing by an experienced clinical psychiatrist or psychologist using a list of questions covering the symptoms of major psychiatric disorders, as well as the validated instrument to screen for psychiatric disorders in primary care called Self-Reporting Questionnaire (SRQ-20) (Cunha, Nicastrì, de Andrade, & Bolla, 2010). The study was approved by the University of Sao Paulo Review Board (CAPPesq). All participants gave written informed consent after understanding the procedures of the study.

Psychiatric symptoms

All subjects were assessed through the Beck Depression Inventory (BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) and the State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger, Gorsuch, & Lushene, 1970). Childhood attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms were assessed through the abbreviated version of the Wender-Utah Rating Scale (WURS) (McCann, Scheele, Ward, & Roy-Byrne, 2000), comprising 25 of the 61 items from the original scale. Patterns of alcohol, tobacco and other drug use were assessed using the Addiction Severity Index (ASI-6) (Kessler et al., 2012). Recent use was defined as substance use for at least three times a week in the last 30 days.

Neurocognitive measures

Digits forward (DF) and backward (DB)

These tests consist of seven pairs of random sequences of numbers that the examiner reads aloud at the rate of one per second (Lezak et al., 2004, Wechsler, 1981). DF consists of repeating series of numbers in the same order and DB in the reverse order. Each correct sequence is equivalent to 1 point. The scoring ranges from 0 (none sequence of number was correctly repeated) to 14 (all the 7 pairs of sequences of numbers were correctly repeated). The DF and DB are commonly used for measuring span of immediate verbal recall (Lezak et al., 2004).

Trail making test (TMT)

TMT is a popular neuropsychological test that provides information on visual search, speed of processing, mental flexibility, and executive functions. The test is composed of two parts A and B. The TMT-A requires an individual to draw lines sequentially connecting 25 encircled numbers. We used the TMT-B that is similar TMT-A, however, the individual must alternate between numbers and letters. TMT is sensitive to several neurological impairments (Lezak, 2004).

Stroop Color Word Test (SCWT)

This test measures selective attention, cognitive flexibility, and inhibitory control (Lezak et al., 2004, Stroop, 1935). The SCWT has three parts: Part I) the patient is invited to name different colors, printed in 20 small rectangles, Part II) the patient has to name the color of the ink of non-color printed words, such as “each”, “never”, “today”, and “everything”, Part III) the patient has to name the color of the ink in which a color name is printed when the print ink is one of the colors above mentioned (Stroop, 1935). In this study we have used the Part III. The score is measured by the time in seconds - until the patient has completed each part of the SCWT (I, II, and III).

Frontal Assessment Battery (FAB)

FAB is composed by 6 subtests, each subtest is scored from 0 (minimum score) to 3 (maximum score) and the total score of the (the FAB's total score ranges from 0 to 18) (Dubois et al., 2000). The FAB has already been translated into Portuguese (Cunha & Novaes, 2004). The 6 subtests are:

Conceptualization: This subtest evaluates the patient's capacity to generate similarities between: 1) *banana-orange*, 2) *table-chair*, 3) *tulip-rose-daisy*. The examiner asks: “In what way are they alike?” In the case of total or partial failure in the first item (i.e., “they are not alike”), the examiner may help the subject saying “both a banana and an orange are...” but doesn't give any credit for him/her. Correct responses are fruits, furniture, and flowers, respectively. Each right response is associated to one credit (none correct: 0; one correct: 1; two correct: 2; three correct: 3).

Mental flexibility: the patient has to recall as many words as he/she can beginning with the letter “S” in a 1-minute trial. The examiner says: “Say as many words as you can beginning with the letter ‘S,’ any words except surnames or proper nouns”. The examiner may help, if no response is given during the first 5 s: “for instance, salt”. Each correct word is scored as one point. The score in mental flexibility may be 0 (less than 3 words), 1 (3 to 5 words), 2 (6 to 9 words), and 3 (more than 9 words).

Motor programming: the examiner, in front of the patient, asks him/her to watch carefully the Luria's fist-palm-edge motor series (Luria, 1966). The examiner repeats three times the Luria's motor sequences with his left hand. Then, he asks the patient to repeat the movement with his/her right hand, in the beginning accompanying the examiner's movement, and then alone. The examiner performs the series three times with the patient, and then asks the patient to do it on his/her own. The patient who cannot perform three correct consecutive series even with the examiner receives no point. The subject who is able to perform three correct consecutive series with the examiner, but fails alone, receives 1 point. Two points are given to the patient who performs at least three correct consecutive series alone, and the full score (three points) is given for six correct consecutive series.

Sensitivity to interference: the examiner asks the patient to tap twice on a table upon hearing a single tap. The examiner then make a sequence of three trials (1-1-1) and the patient should respond appropriately. Next, the examiner asks the patient to tap once on the table upon hearing two taps. Then, a series of three trials is given: 2-2-2. Finally, the examiner performs the following series: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. If the patient taps like the examiner at least four consecutive times, receives 0 point. One point is given when the patient makes more than 2 errors, and two points are given if the subject makes 1 or 2 errors. The full score (three points) is given when the patient executes without any error.

Inhibitory control: this task is based on the go-no go paradigm. It is similar to the previous subtest, but here the patient should inhibit what he/she had just learned: the subject is required to tap once upon hearing a single tap. A series of three trials is run: 1-1-1. Then, the examiner asks the patient to do not tap upon hearing two

taps. The examiner makes three trials (2-2-2). Next, the examiner taps the following sequence: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. The scoring is identical to the previous subtest.

Environmental autonomy: this subtest evaluates the abnormal spontaneous tendency to adhere to the environment. The examiner sits in front of the patient and places the patient's hands palm up on his/her knees. Then, without saying anything, the examiner touches the patient's palms of his/her hands. The examiner evaluates if the patient spontaneously takes his/her hands. If the patient takes the examiner's hands, the examiner will try again asking: "Now, do not take my hands". If the patient takes the examiner's hands even after he/she has been told not to do so, he/she receives zero points. One point is given to the patient who takes the examiner's hands without hesitation. Two points are given to the patient who hesitates and the full score (three points) is obtained when the patient does not take the examiner's hands.

Statistical Analyses

Comparative analysis of sociodemographic characteristics, considering three groups (CrD, CD, and controls) were conducted using an Analysis of Variance (ANOVA). Levene's Test for Equality of Variances was used and variance assumption of normality of residuals was checked inspecting the QQ plots. The normality of observations was verified by the Shapiro-Wilk test. Categorical variables were evaluated using Fisher's exact test. Differences in performance on neuropsychological tests among the three groups were assessed with Analysis of Covariance (ANCOVA) controlling for age, IQ and years of education. Effect size statistics were calculated using Cohens'd. The level of statistical significance was set at 5%. Pairwise comparisons of groups were performed with Fisher's Least Significance Difference. The results were adjusted for multiple comparisons with the False Discovery Rate procedure (Benjamini & Hochberg, 1995). This method controls the error rates of tests among *a priori* significant results. It has been consistently tested over years and is considered a useful tool in health studies (Glickman, Rao, & Schultz, 2014). For all statistical analyses, we used the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 14.0.

Results

Demographics

Demographics are presented in Table 1. There were differences across groups in age, race, and education. CD presented higher mean age ($M=31.6$ years, $SD=9.95$) when compared to controls ($M=26.75$, $SD = 5.55$, $p<.05$). Participants were predominantly black in the CD group (80.6%) and white in the control group (84.4%). CD participants had a higher education level ($M =13.19$ years, $SD=2.8$) when compared with controls and CrD ($P<.05$ e $p<.01$ respectively). Men predominantly composed the study sample, however, there were no significant differences across the groups ($p=.06$).

Substance use

The CrD and CD samples did not differ in alcohol ($p=.11$), tobacco ($p=.85$), cannabis ($p=.91$), heroin (.46), and sedatives (.96) use in the past month. CrD and CD samples did not differ on any cocaine use measure (age at first cocaine use, $p=.18$; cocaine use in years $p=.17$, and days since last use $p=.52$).

Psychiatric symptoms

The characterization of mood, anxiety, and ADHD symptoms among CrD, CD, and controls adjusted by age, education and IQ are presented in Table 1. Crack and snorted cocaine users had significantly higher scores on WURS when compared to controls ($p<.001$ and $p<.05$ respectively). CrD ($M=19.5$) but not CD ($M=12.5$) had higher levels of depressive symptoms on BDI when compared to controls ($M=4.66$, $p<.001$). CrD sample also had more trait anxiety symptoms when compared to controls ($p<.05$). Crack and snorted cocaine users had more state anxiety symptoms when compared to controls ($p<.001$ and $p<.05$, respectively). There were no statistically differences when directly comparing CrD and CD on WURS, BDI, and IDATE (Trait and State).

Neurocognitive measures

Neuropsychological measures are presented on Table 2. Crack and intranasal cocaine users, as expected, performed worse than controls on measures of attention, and executive functioning. Differences between CrD and CD groups on executive functioning and verbal fluency were also reported. Effect-sizes were also presented in Table 2.

Crack cocaine users ($M=4.72$) but not intranasal cocaine users ($M=4.81$) performed worse than controls ($M=6.25$) on the Backward Digits test that assesses working memory and attention ($p<.05$). There were no differences between groups in the

Forward Digits test and ($p=.64$), the Trail Making Test B ($p=.49$), and the Stroop III test ($p=.17$). There were also differences in general executive functioning assessed through the Frontal Assessment Battery across CrD, CD, and controls. Crack users ($M=2.46$) and intranasal cocaine users ($M=2.67$) performed worse than controls ($M=2.87$, $p=.01$ and $p=.03$, respectively) on Mental Flexibility. CrD performed worse than CD participants and controls ($p=.04$, $p=.01$) on the Motor Programming task and scored lower ($M=2.24$) than intranasal cocaine users ($M=2.64$, $p=.02$) on the Inhibitory Control subtest. Crack users ($M=14.9$) also had a worse performance when compared to intranasal cocaine users ($M=15.97$, $p=.01$) on the Global FAB score. Finally, CrD participants scored worse than controls on the Verbal Fluency Test ($p<.05$).

Discussion

We examined neuropsychological functioning in 79 cocaine dependent individuals and 32 controls. The main findings of this study are that 1) crack users performed worse than controls in working memory, attention, mental flexibility, motor programming, and verbal fluency tests; and 2) crack users performed worse than intranasal cocaine users in inhibitory control, motor programming, and global frontal assessment tests. We show initial neurocognitive evidence that crack use is associated with more severe cognitive impairments when compared with intranasal cocaine use, thus highlighting the need of more tailored interventions for this specific subgroup of patients.

Our findings regarding deficits in working memory, attention, mental flexibility, motor programming, and verbal fluency suggest a more global executive dysfunction that could involve prefrontal cortex, temporal lobe, and cerebellum. Working memory is associated with transitional information holding, manipulation, and mental organization producing goal-directed behaviors (du Boisgueheneuc et al., 2006). Impairments in working memory are predominantly related to dysfunction in right frontal lobe regions, particularly in the medial orbital frontal gyrus, inferior frontal gyrus, and superior frontal gyrus (Nissim et al., 2016). Thus, considering that treatment approaches demand sophisticated information processing and behavioral change, disrupted working memory in crack users represent a challenge to recovery.

Frontal lobe functions were also assessed through FAB. We found impairments in mental flexibility. This subtest has been studied in patients with dementia and it is

associated with worse cognitive self-organized strategy development to cope with non-routine situations (Dubois et al., 2000). Normally, crack users have problems to adapt to new environments and change their acquired behaviors leading to a low treatment adherence. The finding of altered motor programming in crack users is associated with a lack of temporal organization and perseveration of behaviors (Milner, 1964) and has been described previously in a sample of cocaine-dependent individuals (Cunha et al., 2010). Inhibitory control is a crucial component of behavior modulation and it refers to the capacity of an individual to inhibit automatic and non-functional responses and there is evidence that lesions in the right middle frontal gyrus are associated with impairments in inhibitory control (Kopp et al., 2013). In fact, a dysfunction in frontal-striatal circuitries is associated with higher impulsivity and lack of inhibitory control that plays a role in the disruption of top-down cognitive control and lead to stimulant addiction (Dalley, Everitt, & Robbins, 2011). The finding that crack users have worse inhibitory control is congruent with their difficulties to change responses even when followed by negative consequences.

Studies that compare separately neuropsychological deficits between snorted cocaine or crack users with controls have shown congruent findings such as worse cognitive performance in attention, working and visual memory, learning, and decision-making (Cunha, Nicastrì, Gomes, Moino, & Peluso, 2004; Cunha, Bechara, de Andrade, & Nicastrì, 2011; Potvin, Stavro, Rizkallah, & Pelletier, 2014). However, despite lack of research, a neuroimaging study has shown that crack users have more important gray matter volume reductions in dorsolateral prefrontal cortex, anterior cingulate, the cerebellum, insula, and superior temporal gyrus (Weller et al., 2011). This comparison makes sense taking into consideration that basic research has provided evidence for considering those specificities.

Our study has some limitations. The cross-sectional design cannot provide definitive information about cause-and-effect relationships, but the similarity of variables of cocaine use among patients (age at onset of cocaine use, duration in years, and abstinence period) suggests a prominent and negative role of form of administration (smoked, in this case) on cognition. Also, neuropsychological tests were applied over a controlled substance abstinence period in an inpatient unit what makes our results more reliable. A significant proportion of participants also reported alcohol, tobacco, cannabis, and sedatives use in the past month, but there were no significant differences across

groups, thus minimizing the possible negative impact of these substances on neuropsychological measures. Just one patient reported lifetime use of heroin, but our results remained the same after a posterior analysis without this patient (data not shown). Moreover, we had no reports of methamphetamine use by our patients. In fact, heroin and methamphetamine are very rare substances in our context (Brazil). The absence of heroin and methamphetamine use on our findings is a strength of this study since these substances are highly associated with neuropsychological impairments (Kim et al., 2016; Yan et al., 2014). To minimize the effect of covariates, we included age, education, and IQ in the ANCOVA model. Also, we performed a deeper analysis of education, socioeconomic status, IQ, and race. These variables did not exert influence in our results. The only exception was in the Race. Black participants performed better than white in Motor Programming. In our sample, some crack users also reported lifetime intranasal cocaine use, but they elected crack as their “drug of choice” and they had reported only crack use before this assessment. Further studies with only crack users are warranted. Finally, as expected, crack users presented more psychiatric symptoms of ADHD, depression, and anxiety than controls. However, a posterior sub analysis (data not shown) confirmed that there were no differences in neuropsychological functioning in crack users with or without psychiatric symptoms.

Taken together, we believe that our findings have some relevant clinical implications and this study highlights the important role of a neurocognitive approach with application of simple and rapid tests in clinical practice. Impairments in neuropsychological functioning are associated with an increased risk for relapse even controlling for differences on drug use, comorbidities, psychosocial function, and IQ (Verdejo-Garcia et al., 2014). The present data are congruent with the worst prognosis in crack users and a higher probability to engage in risk behaviors leading to severe negative consequences such as early mortality. Since crack use is associated with more severe neuropsychological deficits, treatment strategies that promote integrative neurocognitive rehabilitation may be a key component in recovery; they may produce promising results in terms of treatment engagement, retention, and abstinence (Fals-Stewart & Lam, 2010). These strategies include cognitive testing, computer-based technology, web-based, or smartphones delivered tasks to enhance attention, memory, calculation capacity, visuospatial abilities, verbal skills, and problem solving (Rezapour et al., 2015). Other

strategies including stimulant medication and brain stimulation to increase cognitive performance have shown promising results as well.

In conclusion, crack users had a worse performance than intranasal cocaine users in inhibitory control, motor programming, and global frontal assessment tests. Findings from the current study represent a first step in understanding the complex dynamics underlying different forms of cocaine and their impact on neurocognitive functioning. Further exploration of the mechanisms underlying the relation between crack and powder cocaine is also warranted. Our findings suggest possible avenues for such research, particularly from the standpoint of neurocognitive functioning and neuroimaging.

References

- Alia-Klein, N., Parvaz, M. A., Woicik, P. A., Konova, A. B., Maloney, T., Shumay, E. (2011). Gene x disease interaction on orbitofrontal gray matter in cocaine addiction. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 283-294. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.10
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of Geneneral Psychiatry*, 4, 561-571.
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Ser B*, 57: 289–300
- Cadet, J. L., & Bisagno, V. (2015). Neuropsychological Consequences of Chronic Drug Use: Relevance to Treatment Approaches. *Frontiers in Psychiatry*, 6, 189. doi: 10.3389/fpsyt.2015.00189
- Cone, E. J. (1995). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine. *Journal of Analytical Toxicology*, 19(6), 459-478.
- Cunha, P.J., Nicastrì, S., Gomes, L.P., Moino, R.M., & Peluso, M.A. (2004). Neuropsychological impairments in crack cocaine-dependent inpatients: preliminary findings. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26(2), 103-6. doi: /S1516-44462004000200007
- Cunha, P. J., Nicastrì, S., de Andrade, A. G., & Bolla, K. I. (2010). The frontal assessment battery (FAB) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent

- individuals in distinct executive domains: Abstract reasoning, motor programming, and cognitive flexibility. *Addictive Behaviors*, 35(10), 875-881. doi: 10.1016/j.addbeh.2010.05.005
- Cunha, P.J., Bechara, A., de Andrade, A.G., & Nicastrì, S. (2011). Decision-making deficits linked to real-life social dysfunction in crack cocaine-dependent individuals. *American Journal on Addictions*, 20(1), 78-86. doi: 10.1111/j.1521-0391.2010.00097.x
- Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron*, 69(4), 680-694. doi: 10.1016/j.neuron.2011.01.020
- Dias, A. C., Araújo, M. R., Dunn, J., Sesso, R. C., de Castro, V., & Laranjeira, R. (2011). Mortality rate among crack/cocaine-dependent patients: a 12-year prospective cohort study conducted in Brazil. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 41(3), 273-278. doi: 10.1016/j.jsat.2011.03.008
- Di Sclafani, V., Tolou-Shams, M., Price, L. J., & Fein, G. (2002). Neuropsychological performance of individuals dependent on crack-cocaine, or crack-cocaine and alcohol, at 6 weeks and 6 months of abstinence. *Drug and Alcohol Dependence*, 66(2), 161-171.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621-1626.
- du Boisgueheneuc, F., Levy, R., Volle, E., Seassau, M., Duffau, H., Kinkingnehun, S. (2006). Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain*, 129(Pt 12), 3315-3328. doi: 10.1093/brain/awl244
- Fals-Stewart, W., & Lam, W. K. (2010). Computer-assisted cognitive rehabilitation for the treatment of patients with substance use disorders: a randomized clinical trial. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 18(1), 87-98. doi: 10.1037/a0018058
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B. (2002). *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version*, New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.

- Garcia, R.C., Torres, L.H., Balestrin, N.T., Andrioli, T.C., Flório, J.C., de Oliveira, C.D., da Costa, J.L., Yonamine, M., Sandoval, M.R., Camarini, R., Marcourakis, T. (2017). Anhydroecgonine methyl ester, a cocaine pyrolysis product, may contribute to cocaine behavioral sensitization. *Toxicology*, 1;376:44-50. doi: 10.1016/j.tox.2016.04.009
- Glickman, M.E., Rao, S.R., & Schultz, M.R. (2014). False discovery rate control is a recommended alternative to Bonferroni-type adjustments in health studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, 67(8):850-7. doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.03.012
- Hatsukami, D. K., & Fischman, M. W. (1996). Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? *JAMA*, 276(19), 1580-1588.
- Jovanovski, D., Erb, S., Zakzanis, K.K. (2005). Neurocognitive deficits in cocaine users: a quantitative review of the evidence. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(2), 189-204. doi: 10.1080/13803390490515694
- Kessler, F., Cacciola, J., Alterman, A., Faller, S., Souza-Formigoni, M. L., Cruz, M. S. (2012). Psychometric properties of the sixth version of the Addiction Severity Index (ASI-6) in Brazil. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 34(1), 24-33.
- Kiluk, B. D., Babuscio, T. A., Nich, C., & Carroll, K. M. (2013). Smokers versus snorters: do treatment outcomes differ according to route of cocaine administration? *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 21(6), 490-498. doi: 10.1037/a0034173
- Kim, J. E., Kim, G. H., Hwang, J., Kim, J. Y., Renshaw, P. F., Yurgelun-Todd, D. A. (2016). Metabolic alterations in the anterior cingulate cortex and related cognitive deficits in late adolescent methamphetamine users. *Addiction Biology*, Nov 4. doi: 10.1111/adb.12473
- Kopp, B., Rösner, N., Tabet, S., Stürenburg, H. J., de Haan, B., Karnath, H. O. (2013). Performance on the Frontal Assessment Battery is sensitive to frontal lobe damage in stroke patients. *BMC Neurology*, 13, 179. doi: 10.1186/1471-2377-13-179
- Lezak, M., Howieson, D., & Loring, D. (2004). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.

- McCann, B. S., Scheele, L., Ward, N., & Roy-Byrne, P. (2000). Discriminant validity of the Wender Utah Rating Scale for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 12(2), 240-245. doi: 10.1176/jnp.12.2.240
- Mei, S., Xu, J., Carroll, K. M., & Potenza, M. N. (2015). Self-reported impulsivity is negatively correlated with amygdalar volumes in cocaine dependence. *Psychiatry Research*, 233(2), 212-217. doi: 10.1016/j.psychresns.2015.07.013
- Milner, B. (1964). *Some effects of frontal lobectomy in man*. New York, NY: McGraw Hill.
- Nissim, N. R., O'Shea, A. M., Bryant, V., Porges, E. C., Cohen, R., & Woods, A. J. (2016). Frontal Structural Neural Correlates of Working Memory Performance in Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 328. doi: 10.3389/fnagi.2016.00328
- Potvin, S., Stavro, K., Rizkallah, E., & Pelletier, J. (2014). Cocaine and cognition: a systematic quantitative review. *Journal of Addiction Medicine*, 8(5), 368-76. doi: 0.1097/ADM.0000000000000066
- Rezapour, T., Hatami, J., Farhoudian, A., Sofuoglu, M., Noroozi, A., Daneshmand, R. (2015). NEuro COgnitive REhabilitation for Disease of Addiction (NECOREDA) Program: From Development to Trial. *Basic Clinical Neuroscience*, 6(4), 291-298.
- Robinson, T.E. & Berridge, K.C. (2008). The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 12;363(1507):3137-46. doi: 10.1098/rstb.2008.0093
- Spielberger, C., Gorsuch, R., & Lushene, R. (1970). *Manual for State-Trait Anxiety Inventory*. In. Palo Alto CA: Consulting Psychologists Press.
- Spronk, D. B., van Wel, J. H., Ramaekers, J. G., & Verkes, R. J. (2013). Characterizing the cognitive effects of cocaine: a comprehensive review. *Neuroscience & Biobehavior Reviews*, 37(8), 1838-1859. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.003

- Strickland, T. L., Mena, I., Villanueva-Meyer, J., Miller, B. L., Cummings, J., Mehringer, C. M. (1993). Cerebral perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 5(4), 419-427. doi: 10.1176/jnp.5.4.419
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reaction. *Journal of Experimental Psychology*, 18 (1935), pp. 643-662.
- Verdejo-Garcia, A., Albein-Urios, N., Martinez-Gonzalez, J. M., Civit, E., de la Torre, R., & Lozano, O. (2014). Decision-making impairment predicts 3-month hair-indexed cocaine relapse. *Psychopharmacology (Berl)*, 231(21), 4179-4187. doi: 10.1007/s00213-014-3563-9
- Wechsler, D. (1999). *Wechsler abbreviated of intelligence (WASI) manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Weller, R. E., Stoeckel, L. E., Milby, J. B., Bolding, M., Twieg, D. B., Knowlton, R. C. (2011). Smaller regional gray matter volume in homeless african american cocaine-dependent men: a preliminary report. *The Open Neuroimage Journal*, 5, 57-64. doi:10.2174/18744440001105010057
- Yan, W. S., Li, Y. H., Xiao, L., Zhu, N., Bechara, A., & Sui, N. (2014). Working memory and affective decision-making in addiction: a neurocognitive comparison between heroin addicts, pathological gamblers and healthy controls. *Drug and Alcohol Dependence*, 134, 194-200. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.09.027

Table 1. Demographics, drug use, and psychiatric disorders among crack (CrD), intranasal cocaine (CD), and control subjects.

	CRACK CrD <i>n</i> = 43	INT. COCAINE CD <i>n</i> = 36	CONTROLS <i>n</i> = 32	<i>p</i> 1	<i>p</i> 2	<i>p</i> 3
<i>Demographics</i>						
Age (<i>SD</i>) ^a	29.58 (8.03)	31.56 (9.95)	26.75 (5.55)	.26	.02	.65
Male (%) ^b	42 (97.7)	32 (88.9)	32 (100)			
Race (%) ^b						
White	24 (55.8)	7 (19.4)	27 (84.4)	.01	.00	.00
Black	19 (44.2)	29 (80.6)	5 (15.6)			
Years of education (<i>SD</i>) ^a	10.09 (3.05)	13.19 (2.8)	10.78 (2.19)	.85	.01	.00
IQ	93.98 (14.28)	99.36 (13.54)	101.06 (12.82)			
<i>Substance use^a</i>						
Cocaine (<i>SD</i>)						
Age at first use	17.90 (4.22)	19.31 (5.01)				.18
Use in years	10.38 (5.93)	9.92 (7.46)				.17
Frequency	17.05 (3.23)	19.03 (4.10)				.08
Days since last use	13.10 (4.82)	11.89 (10.90)				.52
<i>Other substances (recent use)^b</i>						
Alcohol (%)	25 (59.5)	15 (41.7)		.00	.00	.17
Tobacco (%)	30 (71.4)	25 (69.4)		.00	.00	1.0
Cannabis (%)	18 (42.9)	15 (41.7)		.00	.00	1.0
Heroin (%)	0 (0)	1 (2.8)				
Sedatives (%)	8 (19.0)	7 (19.4)		.00	.00	1.0
<i>Psychiatric symptoms^c</i>						
WURS ¹	37.20 (21.24)	26.11 (21.79)	13.77 (14.0)	.00	.03	.25
BDI ²	19.15 (18.05)	12.50 (8.87)	4.66 (5.10)	.00	.11	.19
STAI ³ trait	46.20 (14.63)	42.36 (11.20)	36.00 (9.93)	.00	.14	.93
STAI ³ state	49.22 (14.21)	43.53 (5.36)	35.06 (8.44)	.00	.0	.20

Data reported as mean (*SD*) standard deviation or frequencies (%); *p** - *p*-values for overall comparison, *p*1 – *p*-values for comparison between CrD and Controls; *p*2 – *p*-values for comparison between CD and Controls, *p*3 – *p*-values for comparison between CrD and CD. Recent use was defined as drug use in the last 12 months and Frequency of cocaine use by days of use in the last month; 1 - WURS: Wender Utah Rating Scale (for childhood symptoms of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder); 2 - BDI: Beck Depression Inventory; 3 - STAI: State-Trait Anxiety Inventory; a - *p*-values were calculated using *One way ANOVA*; b - *p*-values were calculated using *Fisher Exact or Pearson Chi-square tests*; c - *p*-values were calculated using *ANCOVA* controlling for age, intelligence and education (in years).

Table 2. Neurocognitive measures among crack (CrD), intranasal cocaine (CD), and control subjects using ANCOVA controlling for age, intelligence, and education.

	CRACK CrD	INT. COCAINE CD	CONTROLS	<i>Effect Sizes - Cohen's d</i>			
Measures	<u>M (SD)</u>	<u>M (SD)</u>	<u>M (SD)</u>	<i>p</i>	CRACK X CON	INT. COCAINE x CON	CRACK X INT. COCAINE
<i>Attention and Executive functioning</i>							
Forward Digits	5.63 (2.07)	6.58 (2.12)	6.62 (2.51)	.64	.43	.02	.45
Backward Digits	4.72 (1.86)	4.81 (1.45)	6.25 (2.35)	.01	.72*	.73**	.05
Trail Making Test B	88.72 (39.3)	71.83 (34.7)	73.40 (43.6)	.49	.37	.04	.45
Stroop Test III	30.76 (11.7)	24.64 (7.36)	26.08 (8.89)	.17	.44	.17	.62
FAB ^a Conceptualization	2.32(.61)	2.39 (.73)	2.65 (.49)	.16	.60	.42	.10
FAB Mental Flexibility	2.46 (.67)	2.67 (.47)	2.87 (.34)	.00	.76*	.48*	.35
FAB Motor Programming	2.20 (.78)	2.53 (.65)	2.71 (.52)	.00	.84*	.50	.72*
FAB Sensitivity to Interference	2.71 (.46)	2.72 (.45)	2.84 (.37)	.63	.31	.28	.02
FAB Inhibitory Control	2.24 (.86)	2.64 (.68)	2.58 (.85)	.22	.64	.07	.51*
FAB Environmental Autonomy	2.89 (.16)	3.00 (.00)	3.00 (.00)	.50	.40	.51	.78
FAB Total	14.90 (1.5)	15.97 (1.48)	16.65 (1.25)	.00	1.2**	.49	.69**
<i>Verbal Fluency</i>							
Verbal Fluency Test	32.74 (9.78)	39.1 (11.4)	39.31 (9.49)	.03	.68*	.01	.60

a- Frontal Assessment Battery; *Significance at $p < .05$; **Significance at $p \leq .01$

Distinct effects of crack-cocaine and crack-cocaine + cannabis on neurocognitive functioning

Authors: Hercílio Pereira de Oliveira Junior^a, Paulo Jannuzzi Cunha^{a,b}, Priscila Dib Gonçalves^{a-c}, Mariella Ometto^b, Bernardo dos Santos^d, André Malbergier^a, Ricardo Amaral^a, Sergio Nicastrí^{a,b}, Arthur Guerra de Andrade^a

a. Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Instituto de Psiquiatria, Grupo Interdisciplinar de Estudos sobre Álcool e Drogas (GREA). Address: 785 Rua Dr Ovidio Pires de Campos, São Paulo, São Paulo, Brazil.

b. Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Instituto de Psiquiatria, Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM 21). Address: 785 Rua Dr Ovidio Pires de Campos, São Paulo, São Paulo, Brazil.

c. Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Instituto de Psiquiatria, Serviço de Psicologia e Neuropsicologia. Address: 785 Rua Dr Ovidio Pires de Campos, São Paulo, São Paulo, Brazil.

d. Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. Address: 419 Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar - Cerqueira César, São Paulo – SP, Brazil.

Hercílio Pereira de Oliveira Junior email: hercilio@usp.br, Priscila Dib Gonçalves email: pri_dib@yahoo.com.br, Mariella Ometto email: mariellaos@hotmail.com, Bernardo Santos email: bernardo.estat@gmail.com, André Malbergier email: amalbergier@uol.com.br, Ricardo Amaral email: ricardo.amaral@hc.fm.usp.br, Sergio Nicastrí email: snicastr@uol.com.br, Arthur Guerra de Andrade email: arthurguerra.andrade@gmail.com, Paulo Jannuzzi Cunha email: paulojcunha@gmail.com

Word count: 4640

Running read: Neurocognitive deficits in crack and cannabis

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Correspondence:

Hercilio Pereira de Oliveira Junior

Email: hercilio@usp.br

Address: 785 Rua Dr Ovidio Pires de Campos, São Paulo, São Paulo, Brazil

Postal code: 05403-903 Telephone/Fax number: 55-11-26616960

ABSTRACT

Background and Aims: Both cannabis and crack-cocaine use have been associated with a set of negative consequences including neurocognitive executive impairments. Despite recent studies suggesting therapeutic effects of cannabis use by crack-cocaine addicted subjects characterized by reduction in anxiety and craving, data on possible cognitive side-effects of this association are lacking. *Methods:* We examined 18 addicted subjects who use crack-cocaine + cannabis (CRACK + CAN), 24 crack-cocaine only addicted patients (CRACK), and 32 controls (CON). Subjects were evaluated using an extensive battery of neurocognitive tests including the Digit Span Forward (DF) and Backward (DB) tasks, the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), the Iowa Gambling Task (IGT), the Frontal Assessment Battery (FAB), the Rey-Osterrieth Complex Figure test (ROCFT), and the Controlled Oral Word Association Test (COWAT). Participants were evaluated after two weeks of supervised detoxification in two inpatient treatment programs. Differences in performance on neurocognitive tests between the three groups were investigated controlling for IQ. *Results:* CRACK participants performed worse than CON in motor programming and global frontal assessment battery. CRACK + CAN performed worse than CON in conceptualization, mental flexibility, motor programming, verbal phonemic fluency, and global frontal assessment battery. Finally, CRACK + CAN had more perseverative errors than CRACK in the Wisconsin Card Sorting Test and worse performance in verbal phonemic fluency. *Conclusions:* CRACK + CAN participants presented more neurocognitive impairments and a generalized prefrontal dysfunction indicating that the combination of crack-cocaine + cannabis can be worse than crack-cocaine alone. Our results suggest much more caution before recommendation of smoked cannabis as a possible therapeutic harm-reduction approach for crack-cocaine addicted patients due to significant negative cognitive side-effects detected.

Keywords: crack-cocaine; cannabis; polydrug; cognition; executive functions

1. INTRODUCTION

About 182 million and 18 million of people reported, respectively, cannabis and cocaine use in the last year (1). Overall, cannabis users are between 4 and 25 times more likely to report the use of cocaine than the general population (2). Despite cumulative evidence of specific neuronal pathways in the brain and different subjective effects for each drug of abuse, the association of drugs is a current trend and a relevant phenomenon that includes mixed effects produced by different drug actions in the brain and frequently unknown interactions (3).

Polydrug users frequently search for stimulant and relaxing effects. The combination of crack-cocaine + cannabis in a cigarette (or pipe) is a common pattern of drug use called “bazooka” in North America or “mesclado” in Brazil (4). Bazooka users report a reduction in undesirable effects, some improvement of sleep and appetite, and reduced craving for crack-cocaine (5). Moreover, there are two studies indicating that crack-cocaine addicted individuals frequently use cannabis products as an alternative treatment. The first investigation (6) was a follow-up study, including 26 crack-cocaine addicted male patients who used cannabis with the intention of reducing cocaine withdrawal symptoms. After nine months, 68% of participants reported improvement in withdrawal symptoms, anxiety, better sleep, weight gain, and a reduction in the urge to use crack. A more recent prospective cohort study (7) included 122 participants who had reported intention of using cannabis to control crack-cocaine use. After three years, subjects reduced crack-cocaine use and increased cannabis consumption, yet no benefits in global health or quality of life were reported.

Despite some initial evidence from these non-controlled observational studies, some limitations make it difficult to draw conclusions on the impact of cannabis use among crack-cocaine addicted subjects. For instance, these studies were designed with small samples; they did not include control groups and had not urine tests to exclude the use of other drugs. Even with these methodological gaps, many authors advocate the use of cannabinoids compounds and smoked cannabis as a therapeutic approach for crack-cocaine addiction (8). We must have a concern since there is a lack of evidence-based data regarding effectiveness, safety, and side-effects of this association.

In terms of neurocognitive deficits, smoked cannabis has been associated with cognitive deficits in attention, memory, verbal learning, and psychomotor function (9).

Also, crack-cocaine users frequently present deficits in attention, immediate and delayed memory, and spatial processing (10). However, there are reports of improvement in neurocognitive functions with isolated cannabis or crack-cocaine use. A study has shown that patients using smoked cannabis prescribed by physicians experienced improvement in measures of executive functioning such as Stroop Color Word Test and Trail Making Test. Compared to baseline, participants who used cannabis performed with increased speed and without a loss of accuracy in tests (11). Other study has also shown improvement in psychological functions such as attention and verbal fluency in crack-cocaine users compared to controls (12). These controversial results are based on observational studies, designed with small sample sizes, lack of control groups, and absence of urine tests to confirm the use of cocaine and other illicit drugs.

Although most studies have shown that both drugs are associated with neurocognitive deficits, there are no studies assessing differential cognitive functioning between crack-cocaine addicted subjects who use or not cannabis. It is relevant to investigate if the association of cannabis in the context of crack cocaine addiction would be associated or not with negative side-effects before recommending its use for treatment. This study aims to shed light on the neurocognitive functioning of addicted individuals who use crack-cocaine + cannabis, crack-cocaine only users, and controls. Based on previous findings, we expect that crack-cocaine users who smoke cannabis would present a worse performance in executive functions such as attention, mental flexibility and working memory when compared with crack-cocaine only users and controls.

2. METHODS

2.1. Participants, ethical aspects, and procedures

Seventy-four (74) subjects were included in this study, 18 crack-cocaine + smoked cannabis users (CRACK + CAN), 24 crack-cocaine only users (CRACK), and 32 controls (CON). Participants were recruited from two inpatient units: (1) The Interdisciplinary Group of Studies on Alcohol and Drugs (GREA) (2) The Association for the Promotion of Prayer and Work (APPW). All participants were evaluated according to the DSM-IV-TR criteria (DSM-IV; American Psychiatry Association, 1994) at the time of admission to the treatment programs. Patients from GREA were in a four-week standard medical inpatient program for the treatment of cocaine addiction, which requires hospitalization on the impulsive behavior ward in the Institute of Psychiatry, University of São Paulo, in

the city of Sao Paulo, Brazil. Patients from APPW were in a 12-steps oriented therapeutic community, located in the city of Campinas (Sao Paulo state, Brazil), where the treatment program includes a long period of treatment (~8 months), and use of 12 steps strategies, cognitive-behavioral therapy (CBT) and religious-based activities. All drug users were treatment-seeking inpatients evaluated after at least one week of detoxification. The abstinence was verified by self-report and supervised by the clinical staff of the inpatient units. Two urine tests were used to verify recent cocaine use (if positive) at admission, and afterwards to verify their abstinence (if negative).

We excluded patients with: (1) past or current major diagnosis of mental disorders according to the DSM-IV-TR, including schizophrenia, dementia, and bipolar disorder; (2) history of any neurological conditions or any medical condition that could affect the central nervous system; (3) history of head traumas with loss of consciousness for longer than 30 min; (4) prior diagnosis of learning disorder; and (5) intellectual quotient (IQ) less than 70.

The CON group was comprised by volunteers actively recruited in the city of Sao Paulo, including employees from the public hospital where the research center (GREa) is located, as well as people from the community and from the local police department. We also recruited adult students from a local public school. The exclusion criteria for the control group were: (1) DSM-IV criteria for any psychoactive substance dependence disorder other than nicotine; (2) the same exclusion criteria outlined above. All participants gave written informed consent after understanding the procedures of the study.

2.2. Psychiatric symptoms

All subjects were assessed through the Beck Depression Inventory (BDI) (13) and the State-Trait Anxiety Inventory (14). Childhood attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms were assessed through the abbreviated version of the Wender-Utah Rating Scale (WURS) (15) comprising 25 of the 61 items from the original scale. Patterns of alcohol, tobacco and other drug use were assessed using the Addiction Severity Index (ASI-6) (16). Recent use was defined as substance use for at least three times a week in the last 30 days.

2.3. Neurocognitive Functioning: attention, executive functioning, decision making, verbal fluency, and memory

We assessed a variety of cognitive domains: Digits forward test (DF) was used to measure attention span and Digits Backward (DB) to evaluate working memory. Controlled Oral Word Association Test (COWAT) was used to assess verbal fluency. Wisconsin Card Sorting Test (WCST) was applied to measure mental flexibility, abstract reasoning, sustained attention, and self-monitoring (17). Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT) was used to evaluate planning, organization, and declarative memory. Frontal Assessment Battery (FAB) was applied to evaluate general abilities associated with executive functioning, such as: abstraction/conceptualization, mental flexibility, motor programming, sensitivity to interference, inhibitory control, and environmental autonomy (18). Iowa Gambling Test (IGT) was used to measure decision-making and impulse control (19). Finally, we used short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised and the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) to estimate IQ (20).

2.4. Statistical Analyses

Comparative analysis of sociodemographic characteristics, considering the three groups was conducted using an Analysis of Variance (ANOVA) model. Categorical variables were evaluated using Fisher's exact test. Differences in performance on neurocognitive tests between the three groups were assessed with Analysis of Covariance (ANCOVA) controlling for IQ. Homoscedasticity and normality of residuals were assessed with Levene's Test and inspection of QQ plots, respectively. The level of statistical significance was set at 5%. Pairwise comparisons of groups were performed with Fisher's Least Significance Difference. The results were adjusted for multiple comparisons with the False Discovery Rate procedure (Benjamini & Hochberg, 1995). This method controls the error rates of tests among *a priori* significant results. It has been consistently tested over years and is considered a useful tool in health studies (Glickman et al., 2014). For all statistical analyses, we used the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 14.0.

3. RESULTS

3.1. Demographics

The three groups (CRACK + CAN, CRACK, and CON) were similar regarding age, gender and education ($p > .05$). They were predominantly male, 26-30 years-old and they had ± 10 years of education. CRACK (~30.9 years old) were somewhat older than

CON (~26.7 years old), but the difference did not reach statistical significance (Table 1). However, CRACK differed from CON in ethnicity ($p<.01$) and IQ ($p=.04$). Individuals from the CRACK group were homogeneously distributed between white and black participants, while CON were predominantly composed by white participants (84.4%). CRACK participants had lower IQ ($M=91.87$, $SD=14.77$), followed by CRACK + CAN ($M=96.50$, $SD=13.93$), and CON ($M=101.0$, $SD=12.82$).

3.2. Substance use

There was not a difference between CRACK and CRACK + CAN in terms of age at first cocaine use ($M=17.11$, $SD=3.56$ and $M=18.50$, $SD=4.64$ respectively). CRACK + CAN participants reported less years of cocaine use than CRACK ($M=8.11$, $SD=4.90$ and $M=12.08$, $SD=6.15$ respectively, $p=.03$). CRACK + CAN also reported more days of abstinence ($M=15.39$, $SD=15.17$ and $M=11.38$, $SD=3.81$ respectively, $p<.01$). CRACK + CAN and CRACK samples did not differ on alcohol ($p=.26$) and tobacco ($p=.80$), but CRACK + CAN were more likely to use sedatives than CRACK ($p=.05$) in the past month.

3.3. Psychiatric symptoms

Mood, anxiety, and ADHD symptoms among CRACK + CAN, CRACK, and CON are also presented on Table 1. The two groups of addicted patients (CRACK + CAN and CRACK) were similar in terms of psychiatric symptoms assessed by WURS, BDI, and STAI (Trait and State). CRACK + CAN and CRACK scored significantly higher on WURS when compared to CON ($p<.01$). Also, CRACK + CAN and CRACK had higher levels of depressive symptoms on BDI when compared to CON ($p<.01$). CRACK + CAN but not CRACK scored significantly higher on STAI trait than CON ($p<.01$). CRACK + CAN and CRACK scored higher than CON on STI state ($p<.01$).

3.4. Neurocognitive Functioning: attention, executive functioning, decision making, verbal fluency, and memory

There was a similar performance between CRACK + CAN, CRACK and CON on the Forward and Backward Digits tests, Rey Figure Copy and Recall Test, and Iowa Gambling Task. However, CRACK + CAN and CRACK performed worse than controls on a global measure of executive functioning - FAB Total score ($p<.01$) (Table 2). When directly compared, CRACK +

CAN performed worse than CRACK on WCST Perseverative Errors and verbal fluency ($p < .05$). CRACK + CAN but not CRACK had a worse performance on verbal fluency when compared to CON ($p < .05$). CRACK + CAN but not CRACK performed worse than CON on conceptualization and mental flexibility ($p < .05$). CRACK and CRACK + CAN performed worse than CON on motor programming ($p < .01$ and $p < .05$ respectively).

4 - DISCUSSION

In this study, addicted subjects who use crack-cocaine + cannabis (CRACK + CAN) presented worse cognitive performance than crack-only users (CRACK) characterized by more repetitive (perseverative) wrong responses in the Wisconsin Card Sorting Test, a traditional task that evaluates relevant neurocognitive functions to addiction. CRACK + CAN also performed worse than controls (CON) in other measures of executive functioning such as conceptualization, mental flexibility, verbal fluency, and global cognitive assessment. Finally, CRACK had worse performance than controls in motor programming and global executive functioning. Our data confirm the hypothesis that crack-cocaine users who smoke cannabis have a worse executive performance when compared to crack-cocaine only users and controls. There was a significant negative additive effect when analyzing the concomitant use of crack-cocaine + cannabis on cognition.

The worse performance on the Wisconsin Card Sorting Test by CRACK + CAN when directly compared to CRACK, particularly by showing more perseverative errors, is an important finding. WCST is a widely used neurocognitive test that assesses frontal lobe function and measures executive functioning, such as planning, ability to use environmental feedback to adjust cognitive sets, goal-oriented behavior, impulse control, and working memory (21). The presence of perseverative errors means that subjects who use CRACK + CAN make more errors, even when receiving environmental feedback. In other words, they have more limited cognitive resources to provide alternative responses and show rigidity to adapt themselves to new demands and behavioral modulation. According to the DSM 5 criteria, persistence of substance use despite negative consequences is an essential characteristic of drug addicted patients. Alterations in WCST perseverative errors performance have been previously associated with cocaine addiction (22) and impaired dopaminergic tonus in striatum among health volunteers (23). Drug addiction is associated with disrupted dopaminergic function in the basal ganglia and prefrontal cortex. Cocaine use acutely increases dopamine release and reduces its reuptake. However, chronic cocaine use is associated with a decrease in dopaminergic tonus and impairment in executive functions such as

attention and vigilance due to hypoactivation of the mesencephalon, putamen, anterior cingulate, parahippocampal gyrus, and amygdala (24). Similarly, cannabis use is associated with acute increase in dopamine function, but long-term cannabis exposure decreases dopaminergic tonus (25). Our finding that CRACK + CAN participants had a worse performance on the WCST suggests an additive effect of cannabis and cocaine use possibly by reducing dopamine availability in the long term. Thus, the association of cannabis with cocaine might acutely bring short term subjective effects interpreted as “benefits” through a temporary increase in dopaminergic tonus, while chronic use could result in worse executive functioning by alteration in dopamine release. Another possible explanation for a therapeutic effect of cannabis use on crack-cocaine addiction is the variable concentration of compounds such as THC and cannabidiol. There is evidence that cannabidiol, the second most abundant component of cannabis, is associated with anxiolytic, antipsychotic effects and even a positive effect on cognition that might play a role in drug withdrawal and drug seeking behaviors (26, 27). Also, recent studies have shown that even cannabis-related hippocampal harms can be minimized or protected by exposure to cannabidiol (28).

Also, our findings revealed a worse executive performance among CRACK + CAN participants compared to CON in terms of conceptualization, mental flexibility, and verbal fluency, which is consistent with previous studies that show executive functioning impairments for both drugs (9, 10). In the conceptualization task, patients need to identify and ordinate the concept of two or more objects of the same semantic category. For instance, patients are asked “In what way is the following objects alike?” (1) an orange and a pineapple, (2) a table and a sofa, and (3) a rose, a tulip, and a daisy. A worse performance in this task has been associated with lesions in lateral prefrontal subcortical areas and insula (29). This finding is in line with previous studies that show reduced gray matter and function in insula of drug addicted patients (30). Mental flexibility or verbal fluency task requires self-organized cognitive strategies for retrieval of semantic memory. Patients are instructed to say in 60 seconds as many words they can with the letter “S”. Studies have shown that a worse performance in mental flexibility is strongly associated with lesions in the frontal cortex (31). This finding is coherent with a vast literature showing that frontal lobe dysfunction in addiction (32). These results highlight the critical role of the association of both drugs on the prefrontal cortex function by evidencing poorer executive control in users of both drugs, thus suggesting a possible explanation for the general poorer prognosis in polydrug users. Finally, even though observational studies have reported a therapeutic potential of smoking cannabis among crack-cocaine users, and some authors advocate the role of cannabinoids in the “stimulant treatment gap” along with the recommendation of lower-risk cannabis use guidelines (8, 33), our data strongly support that, when

considering safety and side-effects of the association of cannabis and crack-cocaine, it is not reasonable to assume that the use of smoked cannabis is a valuable therapeutic option. Our findings are strongly in line with recent systematic reviews of medical cannabis that demonstrate limited efficacy based on low quality evidence (34, 35).

Our study has some strengths which include a contribution to a better comprehension of how these common drugs of abuse interact in terms of cognitive functioning and the raising of concern about therapeutic choices and patient safety. Also, the assessment was carried out in the context of two inpatient units, including urine toxicology to control for possible confounding variables. However, our study has some limitations. First, it has a cross-sectional design that makes impossible to hypothesize about cause-and-effect relationships. Second, participants in the CRACK group had a significant lower IQ than CRACK + CAN and CON but this covariate was included in the model. Third, there was a significant difference in ethnic groups between CRACK participants and CON but a posterior subanalysis (data not shown) did not reveal differences in neurocognitive tests between white and black CRACK participants. Fourth, CRACK + CAN participants reported less years of cocaine use when compared to CRACK users, but this finding makes our results of worse cognitive performance among users of both drugs more consistent since more years of drug use generally is associated with worse cognitive performance (36). Moreover, many participants also reported alcohol, tobacco, and sedatives use in the past year, but there were no significant differences across groups, thus minimizing the possible negative impact of these substances on neurocognitive measures. Fifth, we were not able to investigate the question whether samples of cannabis with a different ratio of Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) could modulate its negative effects on cognition. Finally, CRACK + CAN and CRACK only users presented more psychiatric symptoms of ADHD, depression, and anxiety than CON. This is in consonance with the literature. However, there were no differences in psychiatric concurrent disorders when directly comparing the two groups of drug users.

In conclusion, our study add to the literature that crack-cocaine addicted patients who also use cannabis have a more generalized prefrontal dysfunction when directly compared with crack-only addicted patients. Further studies should be designed to correlate neurocognitive findings with structural and functional brain alterations among these patients. Finally, despite the urgency for new therapeutic options in the management of stimulant use disorders, this study suggests a more careful, conservative, and evidence-based approach before recommending the use of smoked cannabis as a possible harm reduction strategy for crack-cocaine addicted patients due to the significant negative additive effects on neurocognition.

Acknowledgements

The authors would like to thank: National Council for Scientific and Technological Development – CNPq, São Paulo Research Foundation-FAPESP, CEAPPESQ (Centro de Apoio a Pesquisa), FUAA (Fundo de Aprimoramento Acadêmico), and Institute and Department of Psychiatry, Fundação Faculdade de Medicina (FFM), Hospital das Clínicas, Medical School, University of São Paulo (USP), SP, Brazil. We would also like to thank Dr. Geraldo F. Busatto and his team at Laboratory of Neuroimaging (LIM- 21), the support of GREA, Psychology & Neuropsychology Service, and Impulsive Behavior Ward staff.

REFERENCES

1. UNODC. *United Nations Office on Drugs and Crime*. World Drug Report 2016. New York; 2016.
2. EMCDDA. *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*. Polydrug use: patterns and responses. Luxembourg; 2009.
3. Deschenau A, Iftimovici A, Touzeau D. [Drug use and treatment misuse: Key points on polydrug use]. *Presse Med*. 2016;45(12 Pt 1):1102-7.
4. Andrade T, Santiago L, Amari E, Fischer B. ‘What a pity!’ – Exploring the use of ‘pitolho’ as harm reduction among crack users in Salvador, Brazil. *Drugs: Education Prevention and Policy*. 2011;18(5):382-6.
5. Gonçalves JR, Nappo SA. Factors that lead to the use of crack cocaine in combination with marijuana in Brazil: a qualitative study. *BMC Public Health*. 2015;15:706.
6. Labigalini E, Rodrigues LR, Da Silveira DX. Therapeutic use of cannabis by crack addicts in Brazil. *J Psychoactive Drugs*. 1999;31(4):451-5.
7. Socías ME, Kerr T, Wood E, Dong H, Lake S, Hayashi K, et al. Intentional cannabis use to reduce crack cocaine use in a Canadian setting: A longitudinal analysis. *Addict Behav*. 2017;72:138-43.
8. Fischer B, Kuganesan S, Gallassi A, Malcher-Lopes R, van den Brink W, Wood E. Addressing the stimulant treatment gap: A call to investigate the therapeutic benefits potential of cannabinoids for crack-cocaine use. *Int J Drug Policy*. 2015;26(12):1177-82.
9. Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):557-67.

10. Di Sclafani V, Tolou-Shams M, Price LJ, Fein G. Neuropsychological performance of individuals dependent on crack-cocaine, or crack-cocaine and alcohol, at 6 weeks and 6 months of abstinence. *Drug Alcohol Depend.* 2002;66(2):161-71.
11. Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, Racine MT, Smith RT, Lukas SE. Splendor in the Grass? A Pilot Study Assessing the Impact of Medical Marijuana on Executive Function. *Front Pharmacol.* 2016;7:355.
12. Hoff AL, Riordan H, Morris L, Cestaro V, Wieneke M, Alpert R, et al. Effects of crack cocaine on neurocognitive function. *Psychiatry Res.* 1996;60(2-3):167-76.
13. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
14. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. Manual for State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto CA: Consulting Psychologists Press; 1970.
15. McCann BS, Scheele L, Ward N, Roy-Byrne P. Discriminant validity of the Wender Utah Rating Scale for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12(2):240-5.
16. Kessler F, Cacciola J, Alterman A, Faller S, Souza-Formigoni ML, Cruz MS, et al. Psychometric properties of the sixth version of the Addiction Severity Index (ASI-6) in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34(1):24-33.
17. Lezak M, Howieson D, Loring D. Neuropsychological Assessment. New York: Oxford University Press; 2004.
18. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology.* 2000;55(11):1621-6.
19. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition.* 1994;50(1-3):7-15.
20. Wechsler D. Wechsler abbreviated of intelligence (WASI) manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1999.
21. Barceló F, Sanz M, Molina V, Rubia FJ. The Wisconsin Card Sorting Test and the assessment of frontal function: a validation study with event-related potentials. *Neuropsychologia.* 1997;35(4):399-408.
22. Woicik PA, Urban C, Alia-Klein N, Henry A, Maloney T, Telang F. A pattern of perseveration in cocaine addiction may reveal neurocognitive processes implicit in the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychologia.* 2011;49(7):1660-1669.

23. Hsieh PC, Yeh TL, Lee IH, Huang HC, Chen PS, Yang YK, et al. Correlation between errors on the Wisconsin Card Sorting Test and the availability of striatal dopamine transporters in healthy volunteers. *J Psychiatry Neurosci*. 2010;35(2):90-4.
24. Tomasi D, Goldstein RZ, Telang F, Maloney T, Alia-Klein N, Caparelli EC, et al. Widespread disruption in brain activation patterns to a working memory task during cocaine abstinence. *Brain Res*. 2007;1171:83-92.
25. Bloomfield MA, Ashok AH, Volkow ND, Howes OD. The effects of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature*. 2016;539(7629):369-77.
26. Prud'homme M, Cata R, Jutras-Aswad D. Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence. *Subst Abuse*. 2015;9:33-8.
27. Osborne AL, Solowij N, Weston-Green K. A systematic review of the effect of cannabidiol on cognitive function: Relevance to schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;72:310-24.
28. Yücel M, Lorenzetti V, Suo C, Zalesky A, Fornito A, Takagi MJ, Lubman DI, Solowij N. Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use. *Transl Psychiatry*. 2016 Jan 12;6:e710. doi: 10.1038/tp.2015.201.
29. Kopp B, Rösser N, Tabeling S, Stürenburg HJ, de Haan B, Karnath HO, et al. Performance on the Frontal Assessment Battery is sensitive to frontal lobe damage in stroke patients. *BMC Neurol*. 2013;13:179.
30. Droutman V, Read SJ, Bechara A. Revisiting the role of the insula in addiction. *Trends Cogn Sci*. 2015;19(7):414-20.
31. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*. 2004;18(2):284-95.
32. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12(11):652-669.
33. Fischer B, Russell C, Sabioni P, van den Brink W, Le Foll B, Hall W, et al. Lower-Risk Cannabis Use Guidelines: A Comprehensive Update of Evidence and Recommendations. *Am J Public Health*. 2017;107(8):1277.
34. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(24):2456-73.
35. Wong SS, Wilens TE. Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017;140(5).
36. Spronk DB, van Wel JH, Ramaekers JG, Verkes RJ. Characterizing the cognitive effects of cocaine: a comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(8):1838-5

Table 1. Demographics, drug use, and psychiatric disorders among crack-cocaine and cannabis users (CRACK + CAN), crack-cocaine only users (CRACK), and control subjects (CON).

	CRACK + CAN <i>n</i> = 18	CRACK <i>n</i> = 24	CON <i>n</i> = 32	<i>p</i> 1	<i>p</i> 2	<i>p</i> 3
<i>Demographics</i>						
Age (SD) ^a	27.11 (7.31)	30.88 (8.01)	26.75 (5.55)	1.0	.08	.25
Male (%) ^b	18 (100)	23 (96.0)	32 (100)	1.0	.43	1.0
Race (%) ^b						
White	12 (67.0)	12 (50.0)	27 (84.4)	.17	.00*	.35
Black	6 (33.0)	12 (50.0)	5 (15.6)			
Education (SD) ^a	10.11 (3.05)	10.08 (3.17)	10.78 (2.19)	1.0	1.0	1.0
IQ (SD)	96.50 (13.93)	91.87 (14.77)	101.0 (12.82)	.79	.04*	.85
<i>Cocaine use^a</i> (SD)						
Age at first use	17.11 (3.56)	18.50 (4.64)	-			.29
Use in years	8.11 (4.90)	12.08 (6.15)	-			.03*
Days since last use	15.39 (5.17)	11.38 (3.81)	-			.00*
<i>Other substances</i> (recent use) ^b						
Alcohol (%)	5 (28.0)	12 (50.0)	-			.26
Tobacco (%)	12 (67.0)	18 (75.0)	-			.80
Sedatives (%)	6 (33.0)	2 (8.0)	-			.05
<i>Psychiatric symptoms^a</i> (SD)						
WURS ¹	34.07 (18.40)	36.79 (19.20)	13.77 (14.09)	.00*	.00*	1.0
BDI ²	21.47 (15.08)	13.96 (10.23)	4.66 (5.10)	.00*	.00*	.06
STAI ³ trait	48.53 (12.73)	42.17 (11.12)	36.00 (9.93)	.00*	.13	.23
STAI ³ state	50.94 (15.69)	45.78 (7.81)	35.06 (8.44)	.00*	.00*	.38

Data reported as mean and standard deviation (SD) or frequencies (%); *p*1 – comparison between CRACK + CAN and CON; *p*2 – comparison between CRACK and CON, *p*3 – comparison between CRACK + CAN and CRACK. Recent use was defined as drug use in the last 12 months; 1 - WURS: Wender Utah Rating Scale (for childhood symptoms of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder); 2 - BDI: Beck Depression Inventory; 3 - STAI: State-Trait Anxiety Inventory; * Significance at *p* < .05; a - *p*-values were calculated using *Oneway ANOVA*; b - *p*-values were calculated using *Fisher Exact or Pearson Chi-square tests*.

Table 2. Mean differences in neurocognitive measures among CRACK + CAN, CRACK, and CON subjects using ANCOVA.

<i>Measures</i>	CRACK + CAN		CRACK		CON		<i>p1</i>	<i>p2</i>	<i>p3</i>
	M	SD	M	SD	M	SD	CRACK+ CAN x CON	CRACK x CON	CRACK + CAN x CRACK
<i>Attention and Executive functioning*</i>									
Forward Digits	5.17	1.95	6.04	2.17	6.62	2.51			
Backward Digits	4.72	2.02	4.75	1.80	6.25	2.35			
WCST Pers.Errors	12.83	7.06	9.42	4.54	10.22	5.57	.24	.11	.03*
WCST Categories	2.33	1.14	2.38	1.21	2.72	1.30			
WCST Set (failures)	.78	.73	.83	1.07	.63	.79			
Rey Figure (Copy)	31.80	4.62	32.40	4.15	34.20	2.06			
FAB ^b Conceptualization	2.18	.64	2.43	.59	2.65	.49	.03*	.32	.18
FAB Mental Flexibility	2.35	.70	2.57	.66	2.87	.34	.02*	.24	.16
FAB Motor Programming	2.24	.75	2.13	.81	2.71	.52	.03*	.00*	.59
FAB Interference	2.71	.47	2.74	.44	2.84	.37			
FAB Inhibitory Control	2.12	.99	2.39	.72	2.58	.85			
FAB Total	14.59	1.87	15.26	1.21	16.65	1.25	.00*	.00*	.09
<i>Decision making</i>									
Iowa Gambling Task	1.07	19.18	.89	21.30	-4.56	17.67			
<i>Verbal Fluency</i>									
Verbal Fluency Test	30.23	9.05	35.20	9.50	39.31	9.49	.01*	.59	.03*
<i>Memory</i>									
Rey Figure (Recall)	18.61	6.89	15.73	7.17	21.62	6.03			

Data reported as mean and standard deviation; *p1* – comparison between CRACK + CAN and CON; *p2* – comparison between CRACK and CON, *p3* – comparison between CRACK + CAN and CRACK. a - Wisconsin Card Sorting Test, b - Frontal Assessment Battery; *Significance at $p < .05$ using ANCOVA controlling for age, IQ, and years of education

More severe gray matter alterations in smoked crack versus intranasal cocaine addicted patients

Authors: HERCILIO OLIVEIRA^{1,2}, Fabio Duran², Priscila Gonçalves^{1,2}, Danielle Lima¹, Caio Melo², Mariella Ometto², Bernardo Santos³, André Malbergier¹, Ricardo Amaral¹, Sergio Nicastrì^{1,2}, Mauricio Serpa², Marcus Zanetti², Tiffany Chaim², Luiz Ferreira², Mikael Cavalett², Naomi Costa², Arthur Andrade¹, Geraldo Busatto², Paulo Cunha^{1,2}

1. Interdisciplinary Group of Studies on Alcohol and Drugs (GREA), Institute of Psychiatry (IPq), Faculty of Medicine, University of Sao Paulo (USP), Sao Paulo, Brazil.

2. Laboratory of Psychiatric Neuroimaging (LIM-21), Department and Institute of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.

3. Nursing School, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.

Abstract

Background: Recent experimental studies have shown that smoked crack is more neurotoxic when compared with intranasal cocaine. These reports are congruent with clinical findings that crack addicted patients have a worse prognosis and more severe health consequences.

Aim: To examine differential gray matter (GM) alterations in crack addicted patients (CRACK) compared with intranasal cocaine addicted patients (COC) and controls.

Methods: 78 adult male subjects were evaluated in this study (16 CRACK, 26 COC and 36 controls). All the subjects were submitted to an extensive battery of neurocognitive tests. Structural data were analyzed using voxel-based morphometry (VBM) protocol and the Statistical Parametric Mapping (SPM) 12. Differences in gray matter volume among the three groups were investigated with a full-factorial model controlling for age and years of education.

Results: CRACK presented significantly reduced GM volume in left orbitofrontal ($p < .001$), bilateral anterior cingulate ($p < .001$), right precentral gyrus ($p < .05$), and right medial temporal cortex ($p < .05$), when compared with control subjects. When directly compared with COC, CRACK had lower GM volume in left orbitofrontal ($p < .001$), right anterior cingulate ($p < .05$), and left superior parietal gyrus ($p < .001$). CRACK present poorer inhibitory control than COC. Both CRACK and COC performed worse than controls in global neurocognitive measures of executive functions and impulsivity.

Conclusions: Our results suggest that crack users present more severe prefrontal and orbitofrontal cortex abnormalities and self-monitoring/executive alterations when compared with intranasal cocaine users. Crack use may be more deleterious to the prefrontal brain areas and predispose patients to more severe and longer impairments.

Key-words: voxel-based morphometry; crack; cocaine; substance use.

Anexo B – Produtos – Resumos para Congressos - 2

Differential effects of crack-cocaine and crack-cocaine + cannabis on neurocognitive functioning

Authors: Hercílio Pereira de Oliveira Junior¹, Priscila Dib Gonçalves¹⁻³, Mariella Ometto², Bernardo dos Santos⁴, André Malbergier¹, Ricardo Amaral¹, Sergio Nicastría², Arthur Guerra de Andrade¹, Paulo Jannuzzi Cunha^{1,2}

1. Interdisciplinary Group of Studies on Alcohol and Drugs (GREA), Institute of Psychiatry (IPq), School of Medicine, University of São Paulo (USP), São Paulo, Brazil.

2. Laboratory of Psychiatric Neuroimaging (LIM 21/NAPNA), Department of Psychiatry, School of Medicine, USP São Paulo, Brazil.

3. Psychology and Neuropsychology Service, Institute of Psychiatry (IPq), School of Medicine, University of São Paulo (USP), São Paulo, Brazil.

4. School of Nursing, USP, São Paulo, Brazil.

Abstract

AIM: Both cannabis and crack-cocaine use have been associated with a set of negative consequences including neurocognitive executive impairments. Even though recent studies have suggested a therapeutic effect of cannabis use in crack-cocaine dependence characterized by reduction in anxiety and craving, data on possible negative side effects of this association are lacking. We investigated differential neuropsychological deficits among crack-cocaine dependents who use cannabis (CC), crack-cocaine only users (CR), and controls.

METHODS: 74 adult subjects were evaluated (18 CC, 24 CR, and 32 controls). Participants were evaluated after two weeks of supervised detoxification in two inpatient treatment programs. All subjects were evaluated using an extensive battery of neuropsychological tasks including the Trail Making Test (TMT), the Stroop Color-Word Test (SCWT), the Digit Span Forward (DF) and Backward (DB) tasks, the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), the Iowa Gambling Task (IGT), the Frontal Assessment Battery (FAB), the Rey-Osterrieth Complex Figure test (ROCF), the Controlled Oral Word Association Test (COWAT), and the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). Differences in performance on neuropsychological tests among the three groups were assessed with Analysis of Covariance (ANCOVA) controlling for age, intelligence, and years of education.

RESULTS: Crack-cocaine users who use cannabis performed worse than controls in conceptualization ($p<.05$), mental flexibility ($p<.05$), verbal phonemic fluency ($p<.05$), and global frontal assessment battery ($p<.05$). Also, crack-cocaine users who smoked cannabis had more perseverative errors than crack-cocaine only users ($p<.05$) in the Wisconsin Card Sorting Test which is a marker of prefrontal damage or dysfunction. Our study shows that crack-cocaine users who use cannabis present more cognitive impairments, suggesting that the combination of both drugs can be worse than each alone.

CONCLUSIONS: Our results suggest more caution before recommendation of smoking cannabis as a therapeutic harm-reduction approach for crack-cocaine disorder due to significant negative cognitive side-effects detected.

Key-words: crack-cocaine; cannabis; polydrug; cognition; executive function

ANEXO C – Material suplementar

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

Nº Protocolo: 0320/10

Título: Impacto da Reabilitação Neuropsicológica em Dependentes de cocaína/crack: um estudo com testes cognitivos e exames de ressonância magnética funcional, controlado com placebo.

Pesquisador Responsável: Arthur Guerra de Andrade

Pesquisador Executante: Paulo Jannuzzi Cunha, Leandro Valiengo

Disciplina: Psiquiatria

Departamento: PSIQUIATRIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 05/08/2015, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

• **Carta datada de 09/06/2015 - Solicitação de Inclusão do subprojeto intitulado "Transtorno por uso de substâncias e déficits cognitivo: um estudo envolvendo a correlação entre a medida de gravidade proposta pelo DSM-5, funções neuropsicológicas e implicações prognósticas", tendo como pesquisadora executante Danielle Ruiz de Lima sob a orientação Prof. Dr. Arthur Guerra de Andrade.**

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

CAPPesq, 05 de Agosto de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa – CAPPesq

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: IMPACTO DA REABILITAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA EM DEPENDENTES DE COCAÍNA/CRACK: UM ESTUDO COM TESTES COGNITIVOS, BIOMARCADORES E EXAMES DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL, CONTROLADO COM PLACEBO

PESQUISADOR: ARTHUR GUERRA DE ANDRADE

CARGO/FUNÇÃO: PROFESSOR ASSOCIADO INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº. 33.807

UNIDADE DO HCFMUSP: INSTITUTO DE PSIQUIATRIA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐	RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☒	RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

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

- 1 – Este é um convite para você participar de uma pesquisa sobre os benefícios de jogar xadrez e participar de um grupo para a melhoria do funcionamento mental em pessoas que tem problemas com cocaína/crack.
- 2 – Será feita uma série de atividades (conhecidas como testes psicológicos) para entender como está sua atenção, memória, linguagem e pensamento, que deverá levar cerca de duas horas e trinta minutos. Será realizado também (com alguns pacientes) o exame de ressonância magnética do cérebro. Para este exame a pessoa deverá retirar todos os objetos metálicos que estiver portando e ficar deitada dentro do aparelho, que gera um campo magnético. O aparelho de ressonância magnética irá fornecer informações sobre a estrutura e o funcionamento cerebral. Durante parte do exame você deverá fazer algumas atividades de raciocínio. Antes do exame de ressonância magnética, poderá ser utilizado um outro equipamento, chamado de “simulador”, com o objetivo de ajudar-lhe a se acostumar com o exame.
- 3 - Você também é convidado a realizar alguns exames: uma amostra de sangue e uma de saliva, junto com um exame do coração. O primeiro exame servirá para examinar a quantidade de uma substância do seu corpo, chamada “BDNF”, relacionada com a atividade do cérebro. Em pessoas com alguns transtornos do sistema nervoso central, o BDNF está baixo e os marcadores inflamatórios estão alterados, por isso gostaríamos de dosar seu sangue na metade e no fim do tratamento também. A saliva será coletada em três momentos, após você ver algumas imagens no computador que estão associadas ao estresse. Os resultados serão vistos através de uma fita que ficará no seu peito durante a passagem das imagens, mas sem dor ou desconforto para você. A amostra de saliva será para medir o cortisol, que é um marcador de estresse e pode estar alterado em quem tem problemas com drogas. O outro exame é para ver a variabilidade da sua frequência cardíaca. Em pessoas com transtornos do sistema nervoso, a variação da frequência cardíaca também é menor e, quando a pessoa melhora, a variabilidade aumenta. Por isso, verificaremos a variabilidade no começo e no fim do estudo.
- 4 – Depois disso, um grupo de pessoas participará de 10 encontros, com jogos com xadrez, que terão a duração de uma hora e meia, durante a semana. O outro grupo participará do mesmo tratamento, mas os encontros não serão realizados com jogos de xadrez. Um terceiro grupo será composto por pessoas sem problemas com drogas, que servirá de parâmetro para comparação das informações – este grupo não participará dos encontros.
- 5 – Este estudo oferece um risco baixo para você, pelo possível desconforto relacionado ao ruído do aparelho, mas que será diminuído através do uso de protetores auditivos. Você poderá sentir um leve desconforto, caso não goste dos jogos ou das atividades propostas. As imagens associadas a estresse também podem levar a algum desconforto. Na coleta de sangue, o risco não é diferente de qualquer outro exame de sangue, que inclui desconforto e em alguns casos inflamação no local onde for colocada a agulha. Para a avaliação dos batimentos cardíacos, serão colocados aparelhos sobre a pele, sem usar agulhas, tudo de forma segura, podendo ocorrer apenas uma irritação leve na pele, mas em geral isso não ocorre. De qualquer forma, caso você sinta qualquer desconforto durante as atividades, faremos uma pausa e apenas continuaremos quando você estiver disposto novamente.
- 6 – Não há benefício direto para quem participar do estudo, além de realizar o tratamento. Além disso, outras pessoas com o seu problema poderão se beneficiar do conhecimento obtido com a realização do estudo. Os resultados irão ajudar a entender se jogar xadrez e estimular o cérebro pode ajudar as pessoas no tratamento dos problemas relacionados à cocaína/crack, bem como a compreender o que acontece com as substâncias do sangue e da saliva, podendo futuramente ajudar a desenvolver novos tratamentos.

7 – Para isso, é importante comparar os resultados dos encontros com xadrez, para termos uma idéia mais clara se tais atividades são boas ou não para quem apresenta problemas com álcool e drogas.

8 – Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas, em qualquer momento. O pesquisador principal é o Prof. Dr. Arthur Guerra de Andrade, que pode ser encontrado no endereço Rua Ovídio Pires De Campos No. 785 - PROGREA – CEAPESQ, 3º ANDAR Telefone(s) 2661-7892 (Roberta Yamamoto) 2661-6960 (Celi Lima). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hc.fm.usp.br

9 – Você poderá deixar de participar da pesquisa em qualquer momento. Caso isso aconteça, seu tratamento continuará normalmente, mas sem os jogos ou as atividades de avaliação.

10 – É garantido que você não será identificado na pesquisa, ou seja, não serão colocados nomes e outros dados que possam mostrar quem é a pessoa que participou. As informações serão mantidas em segredo.

11 – Você poderá saber os resultados da pesquisa, a qualquer momento do trabalho.

12 – Você não precisará pagar ou gastar nenhuma quantia de dinheiro em qualquer fase da pesquisa, nem mesmo para fazer os testes e participar dos encontros. Você também não receberá pagamento pela participação. Todas as despesas serão pagas pela equipe responsável pela pesquisa.

13 - Caso você sofra ou acredite ter sofrido algum problema causado pela pesquisa, receberá todos os cuidados médicos ou indenizações necessários em nossa Instituição.

14 - As informações da pesquisa serão utilizadas para fins científicos.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Impacto da Reabilitação Neuropsicológica em Dependentes de cocaína/crack: um estudo com testes cognitivos, biomarcadores e exames de ressonância magnética funcional, controlado com placebo".

Eu discuti com o Prof. Dr. Arthur Guerra de Andrade, com o Dr. Paulo Jannuzzi Cunha ou com o médico Dr. Leandro Valiengo ou a psicóloga Danielle Ruiz de Lima sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

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

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

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

(Somente para o responsável do projeto)

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

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Instrumentos de avaliação de sintomas clínicos: SCID e ASI – escalas de álcool e outras drogas

Transtornos por uso de substância, E 1

Transtornos por uso de álcool

E. TRANSTORNOS POR USO DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

A resposta à questão # 1 do rastreamento foi

SIM NÃO

E1a

TRANSTORNOS POR USO DE ÁLCOOL (AO LONGO DA VIDA)
SE A RESPOSTA À QUESTÃO N.º 1 DO RASTREAMENTO FOI "NÃO", ASSINALE AQUI ____ E VÁ PARA *TRANSTORNOS POR USO DE SUBSTÂNCIA NÃO-ALCÓOLICA,* E 10

SE NÃO: VÁ PARA *TRANSTORNO POR USO DE SUBSTÂNCIA NÃO-ALCÓOLICA,* E 10

CONTINUE SE O RASTREAMENTO NÃO FOI UTILIZADO E A RESPOSTA À QUESTÃO N.º 1 FOI "SIM":

Quais são seus hábitos de bebida?
(Quanto você bebe?)

(Houve algum momento na sua vida em que você bebia cinco ou mais doses em apenas uma ocasião?)

Em que período da sua vida você bebeu mais? (Quanto tempo durou esse período?)

E1b

Durante aquele período...

E1c

com que frequência você estava bebendo? O que você bebia? Quanto?

Durante aquele tempo...

o fato de você beber trouxe problemas para você?

alguém era contra a sua forma de beber?

SE A DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL PARECER PROVÁVEL, ASSINALE AQUI ____ E VÁ PARA *DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL,* E 4.

SE QUAISQUER EPISÓDIOS POR EXCESSO DE BEBIDA OU QUAISQUER EVIDÊNCIAS DE PROBLEMAS RELACIONADOS AO ÁLCOOL, CONTINUE COM *ABUSO DE ÁLCOOL* NA PRÓXIMA PÁGINA.

SE NUNCA HOUVE QUAISQUER INCIDENTES POR EXCESSO DE BEBIDA E NÃO HÁ EVIDÊNCIA DE PROBLEMAS RELACIONADOS AO ÁLCOOL, PULE PARA *TRANSTORNOS CAUSADOS POR USO DE SUBSTÂNCIA NÃO-ALCÓOLICA,* E10

E1

?= informação inadequada 1= ausente ou falso 2= subliminar 3= limiar ou verdadeiro

ABUSO DE ÁLCOOL AO LONGO DA VIDA

Deixe-me fazer agora mais algumas perguntas sobre seus os hábitos de bebida.

Já houve alguma vez que você faltou ao trabalho ou escola porque você estava intoxicado "alto", ou de ressaca?

(Com que frequência? E quanto a fazer um trabalho ruim no emprego ou repetir cursos na escola por causa da sua bebedeira?)

SE NÃO: E quanto a não manter a sua casa limpa ou não cuidar adequadamente dos seus filhos por causa de sua bebedeira? (com que frequência?)

SE SIM PARA QUAISQUER DAS ANTERIORES: Com que frequência? (durante que período de tempo?)

Alguma vez você já bebeu em uma situação na qual seria muito perigoso beber? (Alguma vez você já dirigiu quando estava bêbado(a) demais para dirigir?)

SE SIM E DESCONHECIDO: Com que frequência? (Durante que período de tempo?)

A sua forma de beber já o colocou em dificuldades com a lei (autoridades, polícia etc.)?

SE SIM E DESCONHECIDO: Com que frequência? (Durante que período de tempo?)

SE AINDA NÃO CONHECIDO: A sua forma de beber já causou problemas com outras pessoas como familiares, amigos, ou pessoas no trabalho? (Alguma vez você já se envolveu em brigas físicas ou em discussões violentas a respeito da sua forma de beber?)

SE SIM: Ainda assim você continuou bebendo? (Durante que período de tempo?)

Abuso de álcool**CRITÉRIOS PARA ABUSO DE ÁLCOOL**

A. Um padrão desadaptativo de uso de substância, levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por um (ou mais) dos seguintes aspectos, ocorrendo dentro de um período de 12 meses:

(1) uso recorrente de álcool resultando em um fracasso em cumprir obrigações importantes relativas a seu papel no trabalho, na escola ou em casa (p. ex.: repetidas ausências ou fraco desempenho ocupacional relacionados ao uso de álcool; ausências, suspensões ou expulsões escolares relacionadas a álcool; negligenciar os filhos ou afazeres domésticos) ? 1 2 3

(2) uso recorrente álcool em situações nas quais isto representa perigo físico (p. ex.: dirigir veículo ou operar uma máquina quando prejudicado pelo uso de álcool) ? 1 2 3

(3) problemas legais recorrentes relacionados à substância alcohólica (p. ex.: detenções por conduta desordeira relacionada a álcool) ? 1 2 3

(4) uso continuado de álcool apesar de apresentar persistentes ou recorrentes problemas social ou interpessoal, causados ou exacerbados pelos efeitos do álcool (p. ex.: discussões com cônjuge por causa das consequências de intoxicação, lutas corporais). ? 1 2 3

E2

E3

E4

E5

Abuso de álcool

PELO MENOS UM ITEM "A" CODIFICADO "3"

1

3

E6

ABUSO DE ÁLCOOL

SE NÃO HÁ POSSIBILIDADE DE DEPENDÊNCIA FISIOLÓGICA OU DE USO COMPULSIVO, VÁ PARA *TRANSTORNO POR USO DE SUBSTÂNCIA NÃO ALCÓOLICA,* E 10. CASO CONTRÁRIO, CONTINUE PERGUNTANDO SOBRE DEPENDÊNCIA, E 4.

SE AS QUESTÕES SOBRE DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL JÁ FORAM PERGUNTADAS (I.E., A DEPENDÊNCIA PARECE PRESENTE APÓS RASTREAMENTO DO ÁLCOOL EM E.1, MAS NÃO PREENCHE TODOS OS CRITÉRIOS), VÁ PARA *ABUSO DE ÁLCOOL, CRONOLOGIA,* E.6.

SE AS QUESTÕES SOBRE DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL AINDA NÃO FORAM AVALIADAS, CONTINUE COM *DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL*, NA PÁGINA, E 4.

Abuso de álcool

DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL

CRITÉRIOS PARA DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL

Agora eu gostaria de fazer mais algumas perguntas sobre seus hábitos de beber.

A. Um padrão desadaptativo de uso de álcool, levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por três (ou mais) dos seguintes aspectos, ocorrendo em qualquer época dentro de um período de 12 meses:

NOTA: OS CRITÉRIOS PARA DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL NÃO ESTÃO NA SEQUÊNCIA DO DSM-IV

Quando você começava a beber, você com frequência se pegava bebendo muito mais do que havia planejado?

(3) o álcool é frequentemente consumido em maiores quantidades OU por um período mais longo do que o pretendido ? 1 2 3

E7

SE NÃO: E quanto a beber por um período de tempo muito maior do que você havia planejado?

Você já tentou diminuir ou parar de tomar bebidas alcóolicas?

(4) existe um desejo persistente OU esforços fracassados no sentido de reduzir ou controlar o uso da substância ? 1 2 3

E8

SE SIM: Você alguma vez de fato parou de beber completamente? (Quantas vezes você tentou diminuir ou parar de beber?)

SE NÃO: Você quis diminuir ou parar de beber? (isso é algo com que você continuou se preocupando?)

Você tem passado muito tempo bebendo ficando "alto(a)" ou de ressaca?

5) muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção da substância alcóolica, na utilização da substância alcóolica ou na recuperação de seus efeitos. ? 1 2 3

E9

Já houve momentos em que você bebia com tanta frequência que começava a beber ao invés de trabalhar ou de se divertir com sua família ou amigos ou engajar-se em outras atividades importantes, tais como esporte, jardinagem ou tocar música?

(6) importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso da substância alcóolica. ? 1 2 3

E10

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

Dependência de álcool

SE AINDA NÃO CONHECIDO: A sua forma de beber já causou algum problema psicológico, como deixar você deprimido(a) ou ansioso(a), trazendo dificuldades para dormir ou causando perdas de memória?

SE AINDA NÃO CONHECIDO: A sua forma de beber já causou algum problema físico significativo ou piorou algum problema físico?

SE SIM PARA QUAISQUER DAS ANTERIORES: Ainda assim você continuou bebendo?

Você notou que precisava beber cada vez mais para alcançar a sensação que você tinha quando começou a beber?

SE SIM: Quanto mais?

SE NÃO: E quanto a notar que quando você bebia a mesma quantidade, isso passou a ter muito menos efeito do que antes?

Alguma vez você já teve sintomas de abstinência quando você diminuiu ou parou de beber, tais como...

...suaveira ou coração acelerado (disparado)?

...as mãos tremendo?

...dificuldades para dormir?

...se sentindo enjoado ou vomitando?

...se sentindo agitado?

...ou se sentindo ansioso?

(E quanto a ter convulsões ou ver, sentir ou ouvir coisas que na verdade não estavam lá?)

SE NÃO: Alguma vez você já começou o dia bebendo, ou você com frequência bebia ou tomava alguma outra droga ou medicação para evitar as tremedeiras ou o enjôo?

(7) o uso de álcool continua, apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que parece ser causado ou exacerbado pelo álcool (p. ex.: consumo continuado de bebidas alcólicas, embora o indivíduo reconheça que uma úlcera piorou devido a consumo do álcool)

(1) tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos:

(a) uma necessidade de quantidades progressivamente maiores da substância alcóolica para adquirir a intoxicação ou efeito desejado

(b) acentuada redução do efeito com o uso continuado da mesma quantidade de substância alcóolica.

(2) abstinência, manifestada por qualquer dos aspectos (a) ou (b):

(a) pelo menos DOIS dos seguintes:

—hiperatividade autonômica (p. ex.: sudorese ou taquicardia)

—tremor intensificado

—insônia

—náuseas ou vômitos

—agitação psicomotora

—ansiedade

—convulsões de grande mal

—alucinações ou ilusões visuais, táteis ou auditivas transitórias

(b) a mesma substância alcóolica (ou uma substância estreitamente relacionada) é consumida para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

Transtorno por Uso de Substâncias Não-Alcoólicas

TRANSTORNOS POR USO DE SUBSTÂNCIAS NÃO ALCÓOLICAS (ABUSO E DEPENDÊNCIA AO LONGO DA VIDA)

A resposta à questão # 2 do rastreamento foi
SIM NÃO

E26a

A resposta à questão # 3 do rastreamento foi
SIM NÃO

E26b

SE NENHUMA DAS DUAS, VÁ PARA O PRÓXIMO MÓDULO

SE AS RESPOSTAS DAS QUESTÕES #2 E #3 DO RASTREAMENTO FORAM "NÃO", ASSINALE AQUI E VÁ PARA O PRÓXIMO MÓDULO. SE O RASTREAMENTO NÃO FOI UTILIZADO OU SE AS RESPOSTAS ÀS QUESTÕES #2 OU #3 FORAM "SIM", CONTINUE:

Agora eu vou perguntar sobre seu uso de drogas ou remédios.

MOSTRE A LISTA DE DROGAS AO SUJEITO.

Alguma vez você já tomou algum desses para ficar "alto(a)" ["ligado(a)"], para dormir melhor, para perder peso ou para mudar seu humor?

REFERINDO-SE À LISTA DA PRÓXIMA PÁGINA, DETERMINE O NÍVEL DO USO DA DROGA UTILIZANDO AS DIRETRIZES ABAIXO

DIRETRIZES PARA AVALIAR NÍVEL DE USO DE DROGA PARA CADA GRUPO DE DROGA JÁ USADO:

(1) ou (2):

→ SE DROGA: Em que período você mais usou (A DROGA)? (Já houve algum período quando você usava essa droga pelo menos 10 vezes num espaço de tempo de um mês?)

(1) já usou droga mais que 10 vezes em um período de um mês

→ SE PRESCRITO: Alguma vez você já ficou viciado(a) em (dependente) (DO REMÉDIO PRESCRITO) ou tomou muito mais do que havia sido prescrito?

(2) comenta sobre se tornar dependente de uma droga prescrita OU usando muito mais do que havia sido prescrito

→ SE O GRUPO DE DROGA NUNCA FOI USADO OU USADO APENAS UMA VEZ OU SE O MEDICAMENTO FOI USADO COMO PRESCRITO, CIRCULE "1" PARA O GRUPO DE DROGA EM E 11

→ SE O GRUPO DE DROGA FOI USADO PELO MENOS DUAS VEZES, NO ENTANTO MENOS DO QUE O NÍVEL INDICADO EM (1), CODIFIQUE "2" PARA O GRUPO DE DROGA EM E 11

→ SE GRUPO DE DROGA FOI USADO NO NÍVEL INDICADO NO ITEM (1), OU SE POSSIVELMENTE DEPENDENTE DE MEDICAMENTO PRESCRITO (ITEM (2) É VERDADEIRO) CODIFIQUE "3" EM E 11

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

Transtorno por Uso de Substâncias Não-Alcoólicas

CIRCULE O NOME DE CADA DROGA JÁ USADA (OU ESCREVA O NOME NO CASO DE "OUTRA")

REGISTRE O PERÍODO DE USO MAIS INTENSO (IDADE OU DATA E DURAÇÃO) E DESCREVA O PADRÃO DE UTILIZAÇÃO

INDIQUE O NÍVEL DE USO (UTILIZAR AS DIRETRIZES, E 10)

Sedativos-hipnóticos-ansiolíticos:
Valium, Rivotril, Frontal, Lexotan, Rohypnol, Dalmadorm, Dormonid, Halcion, Lorax, Gardenal, Seconal, Nembutal ou outro: _____

Cannabis: maconha, haxixe, THC ou outro: _____

Estimulantes: anfetamina, "speed", crystal, Ritalina, dexadrina, gelo (ice), d-anfetamina, metanfetamina, pemolide, femproporex, mazindol, detilpropions, anfepramona ou outro: _____

Opóides: heroína, morfina, ópio, meperidina (Dolantina, Demerol), metadona (Amidona), codeína, propoxifeno (Darvon), oxicodona (Percodan), não especificado ou outro: _____

Cocaína: intranasal, intravenosamente, freebase, crack, speedball, não especificado ou outro: _____

Alucinógenos / PCP: LSD, mescalina, peyote, psilocibina, STP, chá de cogumelos, PCP ("pó de anjo, ecstasy, MDMA ou outro: _____

Outro: esteróides, "cola", tinta, nitratos inalantes, óxido nitroso (gás do riso), amyl ou butyl nitrato (poppers), pilulas de dormir sem prescrição médica ou de dieta, desconhecido ou outros: _____

? 1 2 3

E27

? 1 2 3

E28

? 1 2 3

E29

? 1 2 3

E30

? 1 2 3

E31

? 1 2 3

E32

? 1 2 3

E33

QUAISQUER GRUPOS DE DROGAS CODIFICADOS "2" OU "3"

1 3

E34

VÁ PARA O PRÓXIMO MÓDULO

?= informação inadequada

1= nunca usada

2= 10 vezes num mês

3= >10 vezes ou Dependência de droga prescrita

Transtorno por Uso de Substâncias Não-Alcoólicas

SE PELO MENOS TRÊS GRUPOS DE DROGA FORAM USADOS E UM PERÍODO DE USO INDISCRIMINADO PARECER PROVÁVEL, PERGUNTE O SEGUINTE:

Você me contou que você havia usado (DROGA/ ALCOOL). Já houve algum período em que você esteve usando várias drogas diferentes ao mesmo tempo e não fazia diferença o que você tomava desde que você ficasse "alto(a)" ["ligado(a)"]?

O comportamento durante o mesmo período de 12 meses, no qual a pessoa usou repetidamente pelo menos três grupos de substâncias (não incluindo cafeína ou nicotina), sem predomínio de nenhuma substância isolada. Além disso, durante este período, os critérios para Dependência foram (igualmente) satisfeitos para as substâncias como um grupo, mas não para qualquer substância específica.

NOTA: NOS CASOS QUE INCLUEM PERÍODOS DE USO INDISCRIMINADO E OUTROS PERÍODOS DE USO DE DROGAS ESPECÍFICAS, DROGAS MÚLTIPLAS DEVEM SER CODIFICADAS ALÉM DA COLUNA DE DROGAS ESPECÍFICAS

1 2 3

E35

UTILIZE A COLUNA PARA DROGAS MÚLTIPLAS (POLI)

SE NENHUMA CLASSE DE DROGA FOI CODIFICADA "3" NA PÁGINA ANTERIOR (P.EX.: "2's APE-NAS), VÁ PARA "ABUSO DE SUBSTÂNCIA", E 22

PARA AS CLASSES DE DROGA CODIFICADAS COMO "3", CIRCULE AS COLUNAS ADEQUADAS NAS PÁGINAS E 12 E E18

Agora eu vou fazer algumas perguntas específicas sobre o seu uso de (DROGAS CODIFICADAS "3").

FAZER CADA UMA DAS PERGUNTAS SEGUINTES PARA CADA DROGA CODIFICADA COMO "3":

Para (A DROGA)

Quando você começava a usar (A DROGA), você notava que geralmente você com frequência se pegava usando muito mais do que havia planejado? SE NÃO: E quanto a usar por um período de tempo muito maior do que havia planejado?

NOTA: OS CRITÉRIOS PARA DEPENDÊNCIA ESTÃO EM UMA SEQUÊNCIA DIFERENTE DO DSM-V.

	SED/ HIP/ ANS	CAN	ESTIM	OPI	COC	ALU/ PCP	POLI	OUTRO
(3) A substância é utilizada com frequência em quantidades maiores OU por um período de tempo mais longo do que pretendia.	3	3	3	3	3	3	3	3
	2	2	2	2	2	2	2	2
	1	1	1	1	1	1	1	1
	?	?	?	?	?	?	?	?
	E36	E37	E38	E39	E40	E41	E42	E43

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

Dependência de Substâncias Não-Alcoólicas

Você já tentou diminuir ou parar de usar (A DROGA)?

SE SIM: Alguma vez você já conseguiu parar de usar (A DROGA)?

(Quantas vezes você tentou diminuir ou parar de usar (A DROGA)?

SE DÚBIO: Você queria diminuir ou parar o uso?

SE SIM: Isso é algo com que você continuou a se preocupar?

(4) existe um desejo persistente ou esforços fracassado no sentido de reduzir ou controlar o uso da substância

SED/ HIP/ ANS	CAN	ESTIM	OPI	COC	ALU/ PCP	POLI	OUTRO
3	3	3	3	3	3	3	3
2	2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1	1
?	?	?	?	?	?	?	?
E44	E45	E46	E47	E48	E49	E50	E51

Dependência de Substâncias Não-Alcoólicas

Você gastava muito do seu tempo usando (A DROGA) ou fazendo qualquer coisa para consegui-la? Você levava muito tempo para voltar ao normal? (Quanto tempo? Demorava várias horas?)

(5) muito tempo é gasto em atividades necessárias para obtenção da substância, utilização da substância ou na recuperação de seus efeitos

SED/ HIP/ ANS	CAN	ESTIM	OPI	COC	ALU/ PCP	POLI	OUTRO
3	3	3	3	3	3	3	3
2	2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1	1
E52	E53	E54	E55	E56	E57	E58	E59

Houve momentos em que você usava (A DROGA) com tanta frequência que você a usava ao invés de trabalhar ou de se divertir, ou ficar com sua família ou amigos?

(6) importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso da substância.

SED/ HIP/ ANS	CAN	ESTIM	OPI	COC	ALU/ PCP	POLI	OUTRO
3	3	3	3	3	3	3	3
2	2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1	1
?	?	?	?	?	?	?	?
E60	E61	E62	E63	E64	E65	E66	E67

Dependência de Substâncias Não-Alcoólicas

SE AINDA NÃO CONHECIDO: A (A DROGA) causou problemas psicológicos, como deixando você deprimido?

SE AINDA NÃO CONHECIDO: A (A DROGA) já causou problemas físicos ou piorou algum problema físico?

SE SIM PARA QUAISQUER DAS ANTERIORES: Ainda assim você continuou usando (A DROGA)?

(7) Continua o uso da substância, apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que parece ser causado ou exacerbado pela substância (p.ex.: uso recorrente de cocaína apesar da consciência de depressão relacionada à cocaína)

SED/ HIP/ ANS	CAN	ESTIM	OPI	COC	ALU/ PCP	POLI	OUTRO
3	3	3	3	3	3	3	3
2	2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1	1
?	?	?	?	?	?	?	?
E68	E69	E70	E71	E72	E73	E74	E75

Você notou que precisava usar cada vez mais (A DROGA) para ficar tão "ligado(a)" quanto você ficava no início do seu consumo?

SE SIM: Quanto mais?

SE NÃO: E quanto a notar que quando você usava a mesma quantidade de droga isso passou a ter muito menos efeito do que antes?

(1) tolerância, definida por qualquer dos seguintes:

(a) uma necessidade de quantidades progressivamente maiores da substância para alcançar intoxicação ou efeito desejado

(b) acentuada redução do efeito com o uso continuado da mesma quantidade de substância

SED/ HIP/ ANS	CAN	ESTIM	OPI	COC	ALU/ PCP	POLI	OUTRO
3	3	3	3	3	3	3	3
2	2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1	1
?	?	?	?	?	?	?	?
E76	E77	E78	E79	E80	E81	E82	E83

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

Dependência de Substâncias Não-Alcoólicas

O ITEM SEGUINTE PODE NÃO SE APLICAR A CANABIS E ALUCINÓGENOS/PCP

Alguma vez você já teve sintomas de abstinência, ou seja, sentiu-se mal quando diminuiu ou parou de usar (A DROGA)?

SE SIM: Quais sintomas você teve? FAÇA REFERÊNCIA À LISTA DE SINTOMAS DE ABSTINÊNCIA EM E 17

SE NÃO: Depois de ficar sem usar (A DROGA) por algumas horas ou mais, você costumava usá-la para evitar passar mal por causa (DOS SINTOMAS DE ABSTINÊNCIA)?

SE NÃO: E quanto a usar (DROGA DO MESMO GRUPO) quando você estava passando mal, por causa (DOS SINTOMAS DE ABSTINÊNCIA), para se sentir melhor?

(2) abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes:

(a) síndrome de abstinência característica para a substância

(b) a mesma substância (ou uma substância estreitamente relacionada) é consumida para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência

SED/ HIP/ ANS	CAN	ESTIM	OPI	COC	ALU/ PCP	POLI	OUTRO
3	3	3	3	3	3	3	3
2	2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1	1
?	?	?	?	?	?	?	?
E84	E85	E86	E87	E88	E89	E90	E91

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

Abuso de Substâncias Não-Alcoólicas

ABUSO DE SUBSTÂNCIA AO LONGO DA VIDA

PARA CADA CLASSE CODIFICADA "2" (P.EX.: DROGAS USADAS EM UM NÍVEL MENOR QUE 10 VEZES EM QUALQUER MÊS), COMECE ESSA SEÇÃO COM A SEGUINTE APRESENTAÇÃO:
Agora eu vou fazer algumas perguntas específicas sobre o seu uso de (AS DROGAS CODIFICADAS "2")

PARA CADA CLASSE DE DROGA CODIFICADA "3" NA PÁGINA E 18 QUE NÃO PREENCHEU OS CRITÉRIOS PARA DEPENDÊNCIA.

Agora eu gostaria de fazer mais algumas perguntas sobre o seu uso de (AS DROGAS CODIFICADAS COMO "3" QUE NÃO PREENCHERAM OS CRITÉRIOS PARA DEPENDÊNCIA)

Já houve alguma vez que você faltou ao trabalho ou escola porque você estava intoxicado, "alto" ou de ressaca?
(Com que frequência? E quanto a fazer um trabalho ruim no emprego ou repetir cursos na escola por causa da sua bebedeira?)

SE NÃO: E quanto a não manter a sua casa limpa ou não cuidar adequadamente dos seus filhos por causa de sua bebedeira? (com que frequência?)

SE SIM PARA QUALQUER DAS ANTERIORES: Com que frequência? (durante que período de tempo?)

(1) uso recorrente da substância resultando em um fracasso em cumprir obrigações importantes relativas a seu papel no trabalho, na escola ou em casa (p.ex.: repetidas ausências ou fraco desempenho ocupacional relacionadas ao uso de substância; ausências, suspensões ou expulsões escolares relacionadas a substância; negligenciar dos filhos ou afazeres domésticos)

CRITÉRIOS PARA ABUSO DE SUBSTÂNCIA

A. Um padrão desadaptativo de uso de substância, levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por um (ou mais) dos seguintes aspectos, ocorrendo dentro de um período de 12 meses:

SED/ HIP/ ANS	CAN	ESTIM	OPI	COC	ALU/ PCP	POLI	OUTRO
3	3	3	3	3	3	3	3
2	2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1	1
E156	E157	E158	E159	E160	E161	E162	E163

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

Abuso de Substâncias Não-Alcoólicas

Alguma vez você já usou (A DROGA) em uma situação na qual seria muito perigoso usá-la? (Você já dirigiu enquanto você estava muito "ligado(a)"?)

SE SIM E DESCONHECIDO: Com que frequência? (Durante que período de tempo?)

(2) uso recorrente da substância em situações nas quais isto representa perigo físico (p. ex.: dirigir veículo ou operar uma máquina quando prejudicado pelo uso de substância)

SED/ HIP/ ANS	CAN	ESTIM	OPI	COC	ALU/ PCP	POLI	OUTRO
3	3	3	3	3	3	3	3
2	2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1	1
E164	E165	E166	E167	E168	E169	E170	E171

O fato de usar (A DROGA) já o colocou em dificuldades com a lei (autoridades, polícia etc.)?

SE SIM E DESCONHECIDO: Com que frequência? (Durante que período de tempo?)

(3) problemas legais recorrentes relacionados à substância (p. ex.: detenções por conduta desordeira relacionada à substância)

SED/ HIP/ ANS	CAN	ESTIM	OPI	COC	ALU/ PCP	POLI	OUTRO
3	3	3	3	3	3	3	3
2	2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1	1
E172	E173	E174	E175	E176	E177	E178	E179

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

Abuso de Substâncias Não-Alcoólicas

SE AINDA NÃO CONHECIDO: O seu uso (DA DROGA) já causou problemas com outras pessoas, como familiares, amigos ou pessoas no trabalho? (Alguma vez você já se envolveu em brigas físicas ou discussões violentas por causa do seu uso de drogas?)

SE SIM: Ainda assim você continuou a usar (A DROGA)? (Durante que período de tempo?)

(4) uso continuado da substância, apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância (p. ex.: discussões com cônjuge acerca das consequências da intoxicação, lutas corporais).

ABUSO DE SUBSTÂNCIA (AO LONGO DA VIDA):

Pelo menos um item "A" é codificado "3"

SED/ HIP/ ANS	CAN	ESTIM	OPI	COC	ALU/ PCP	POLI	OUTRO
3	3	3	3	3	3	3	3
2	2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1	1
E180	E181	E182	E183	E184	E185	E186	E187

SED/ HIP/ ANS	CAN	ESTIM	OPI	COC	ALU/ PCP	POLI	OUTRO
3	3	3	3	3	3	3	3
1	1	1	1	1	1	1	1
E188	E189	E190	E191	E192	E193	E194	E195

PARA CLASSES DE DROGAS COM ABUSO AO LONGO DA VIDA (I. E., CODIFICADAS "3" NO ITEM ANTERIOR):

Há alguns Sintomas A de Abuso a substância no último mês?

SE DÚBIO: Quando foi a última vez em que você teve problemas com (A SUBSTÂNCIA)?

SED/ HIP/ ANS	CAN	ESTIM	OPI	COC	ALU/ PCP	POLI	OUTRO
3	3	3	3	3	3	3	3
1	1	1	1	1	1	1	1
E196	E197	E198	E199	E200	E201	E202	E203

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

Escala de Gravidade de Dependência

The Addiction Severity Index

(ASI)

Versão 6

Observação:

Este instrumento encontra-se em fase de validação para a cultura brasileira. Seus direitos autorais pertencem à Universidade da Pensilvânia, e suas informações não podem ser divulgadas ou distribuídas sem o prévio consentimento dos autores. O Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) é o responsável pela utilização desta versão em português, que ainda se encontra em fase de testes. Quaisquer informações sobre o instrumento no Brasil podem ser obtidas pelos seguintes contatos:

Dr. Felix Kessler:
kessler.ez@terra.com.br

Dr. Flavio Pechansky:
fpechans@uol.com.br

Resumo dos Escores de Gravidade do ASI

Sub-escalas	Ques- tão	Grau de Preocupação	Ques- tão	Necessidade de Tratamento
Médica	M23	0 – 1 – 2 – 3 – 4	M24	0 – 1 – 2 – 3 – 4
Emprego/S.	---	-----	E23	0 – 1 – 2 – 3 – 4
Álcool	D22	0 – 1 – 2 – 3 – 4	D23	0 – 1 – 2 – 3 – 4
Drogas	D47	0 – 1 – 2 – 3 – 4	D48	0 – 1 – 2 – 3 – 4
Legal/Lazer	L25	0 – 1 – 2 – 3 – 4	F22	0 – 1 – 2 – 3 – 4
Família/Soc.	F14	0 – 1 – 2 – 3 – 4	F15	0 – 1 – 2 – 3 – 4
Trauma	F38	0 – 1 – 2 – 3 – 4	F39	0 – 1 – 2 – 3 – 4
Filhos	F48	0 – 1 – 2 – 3 – 4	F49	0 – 1 – 2 – 3 – 4
Psiquiátrica	P20	0 – 1 – 2 – 3 – 4	P21	0 – 1 – 2 – 3 – 4

Códigos para aplicação do instrumento:

X – não sabe ou
não entendeu a questão
N – não se aplica
Q – não quis responder
B – o entrevistador deixou
em branco incorretamente

ASI6

Drogas / Álcool – As questões a seguir são sobre o seu uso de álcool e drogas, e sobre qualquer tratamento para abuso de substâncias que você tenha recebido.

Histórico de Tratamentos

D1. Quantas vezes diferentes você já foi tratado para seu uso de álcool ou drogas?
– inclua avaliações para tratamento mesmo que não tenham se transformado em tratamento. Não incluir AA / NA. 00 → D6

D2. Quantos desses tratamentos foram apenas para desintoxicação?
– desintoxicação não seguida por tratamento adicional.

D3. Que idade você tinha quando entrou pela primeira vez em um tratamento para álcool/drogas?

Quantos dias você:

A. Últimos 6 meses B. 30 Dias
D4. Participou de programa ambulatorial ou de consulta médica para tratamento de problemas relacionados a álcool ou drogas? 000 → D5

D5. Tomou medicação prescrita para tratar seu uso de álcool ou drogas?
ex. dissulfiram, naltrexone (Revia), acamprosato (Campral), medicamento para desintoxicação, diazepam, metadona, etc.
– exclua medicações para dependência de nicotina. 000 → D6

D6. Participou de reuniões de auto-ajuda (ex.: AA, NA)? [se nunca participou na vida → D8]

D7. Qual o período de tempo contínuo mais longo que você participou de reuniões de auto-ajuda, pelo menos 2 dias/semana? Anos Meses

Uso de Álcool

D8. Quantos anos na sua vida você bebeu álcool regularmente, 3 ou + dias/semana?
– exclua períodos sem álcool 00 → D10

D9. Quantos anos na sua vida você bebeu pelo menos (5-homem, 4-mulher) drinques¹ por dia regularmente, 3 ou + dias por semana? >0 → D11

D10. Você bebeu pelo menos (5 – homem, 4 – mulher) drinques por dia em 50 dias ou mais em sua vida? 1 – Sim, 0 – Não

D11. Que idade você tinha quando bebeu e sentiu pela primeira vez os efeitos do álcool? [se nunca, codifique NN]

D12. Nos últimos 6 meses, durante o mês em que você estava bebendo mais, com que frequência você bebia?
0 – Sem uso (→ D20) 3 – 3-6 vezes por semana
1 – 1-3 vezes por mês 4 – Diariamente
2 – 1-2 vezes por semana

D13. Nos últimos 30 dias, quantos dias você bebeu qualquer tipo de bebida alcoólica? 00 → D20

D14. Quando você bebeu pela última vez? [00 se hoje, 01 se ontem, 02 se 2 dias antes, etc.]

D15. Nos últimos 30 dias, quantos dias você bebeu pelo menos (5 p/homens, 4 p/mulheres) drinques em um dia?

D16. Nos últimos 30 dias, quanto dinheiro você gastou em álcool para você? R\$

Sintomas do Álcool

Nos últimos 30 dias:

D17. Você teve qualquer sintoma de abstinência logo após ter diminuído ou parado de beber? 1 – Sim, 0 – Não

D18. Você teve alguma dificuldade em controlar, diminuir ou parar de beber ou passou grande parte do dia bebendo? 1 – Sim, 0 – Não

D19. Por causa do seu beber, você teve algum problema médico ou psicológico;
ou
teve problemas no emprego (escola) ou em casa, teve discussões;
ou
teve problema com a lei? 1 – Sim, 0 – Não

D20. Você foi incomodado por fissuras ou desejos intensos de beber? 1 – Sim, 0 – Não

D21. Quantos dias você teve essas ou qualquer outra dificuldade devido ao uso de álcool? 00 → D23

D22. Nos últimos 30 dias, quão preocupado ou incomodado você tem estado com esses problemas com álcool?
0 – Nada 3 – Consideravelmente
1 – Levemente 4 – Extremamente
2 – Moderadamente

D23. Neste momento, quão importante é para você o tratamento (atual ou adicional) para o seu uso de álcool?
0 – Nada 3 – Consideravelmente
1 – Levemente 4 – Extremamente
2 – Moderadamente

D24. Quão importante é para você alcançar/manter abstinência total do álcool (i.e., não beber nada)?
0 – Nada 3 – Consideravelmente
1 – Levemente 4 – Extremamente
2 – Moderadamente

Comentários:

¹ Um drink: considere aproximadamente 1 dose de destilado, 1 cálice de vinho ou uma lata de cerveja.

ASI6

Tabela de Uso de Drogas – Substâncias Individuais

NOTA: Entregue ao entrevistado a Lista de Drogas e diga: *Eu vou perguntar sobre cada grupo de drogas listado. Nós já falamos sobre o álcool. Vamos começar com a maconha:*

- Pré-A. Você já experimentou ou usou _____ (mesmo se foi somente uma vez ou prescrita)?
- A. Que idade você tinha quando experimentou pela primeira vez _____?
- B. Por quantos anos de sua vida você usou _____ 3 ou mais dias por semana? – Exclua períodos sem a droga
- C. Você já usou _____ em 50 ou mais dias na sua vida?
- D. Nos últimos 30 dias, quantos dias você usou _____?
- E. Nos últimos 30 dias, você usou _____ ([0] – somente como prescrito, ou [1] – ilegalmente ou mais do que foi prescrito)?

NOTA: Se o entrevistado relata:

1. Nunca ter experimentado uma droga específica (ex. D25-A), codifique “N” e passe para a próxima substância (D26-A).
2. Ter usado 3 ou mais dias por semana por um ano ou mais (ex. D25-B), pule o item seguinte (D25-C), e continue.
3. Nenhum uso nos últimos 30 dias (ex. D25-D = 00), passe para a próxima substância (D26-A).

	A. Idade de 1º uso? [N → próxima A]	B. Anos de uso regular (Na vida)? [>00 → D]	C. Usou 50 ou + dias (Na vida)? [1 – Sim, 0 – Não]	D. Uso nos Últimos 30 dias? [00 → próxima A]	E. Usou como Tto (últimos 30 dias)? [0 – como Tto, 1 – Não Tto]
D25. Maconha	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D26. Sedativos	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D27. Cocaína / Crack	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D28. Estimulantes	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D29. Alucinógeno	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D30. Heroína	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D31. Metadona	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D32. Outros Opióides	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
D33. Inalantes	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Comentários adicionais:

ASI6

Uso de Substâncias – Categorias Problema

01 – Álcool	07 – Heroína
02 – Maconha	08 – Metadona
03 – Sedativos	09 – Outros Opióides
04 – Cocaína / Crack	10 – Inalantes
05 – Estimulantes	11 – Outras Substâncias (inclui nicotina)
06 – Alucinógenos	12 – Nenhuma

Rota(s) de Administração

De que forma você já usou _____?

Problema Primário D34. Qual das substâncias listadas (01-12) está causando a você mais dificuldade e pode tê-lo levado a buscar tratamento? Indique a substância específica dentro das categorias codificadas: _____	A. Categoria <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin: 5px auto;"></div> 12 → D37	B. Na vida [marque todas que se aplicam] __1. Ingerida __4. Injetada __2. Inalada __5. Outra __3. Fumada	C. Últimos 30 Dias [marque todas que se aplicam] __1. Ingerida __4. Injetada __2. Inalada __5. Outra __3. Fumada __6. Sem uso
Problema Secundário D35. Qual das substâncias listadas (01-12) está causando a 2ª maior dificuldade e pode tê-lo levado a buscar tratamento? Indique a substância específica dentro das categorias codificadas: _____	A. Categoria <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin: 5px auto;"></div> 12 → D37	B. Na vida [marque todas que se aplicam] __1. Ingerida __4. Injetada __2. Inalada __5. Outra __3. Fumada	C. Últimos 30 Dias [marque todas que se aplicam] __1. Ingerida __4. Injetada __2. Inalada __5. Outra __3. Fumada __6. Sem uso
Problema Terciário D36. Qual das substâncias listadas (01-12) está causando a 3ª maior dificuldade e pode tê-lo levado a buscar tratamento? Indique a substância específica dentro das categorias codificadas: _____	A. Categoria <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin: 5px auto;"></div> 12 → D37	B. Na vida [marque todas que se aplicam] __1. Ingerida __4. Injetada __2. Inalada __5. Outra __3. Fumada	C. Últimos 30 Dias [marque todas que se aplicam] __1. Ingerida __4. Injetada __2. Inalada __5. Outra __3. Fumada __6. Sem uso

[NOTA: 4. Injeção = EV (endovenosa) ou IV (intravenosa)
e não-EV/IV: ex. intramuscular, intradérmica, etc.]

Comentários adicionais:

ASI6

Uso de Drogas – Geral (exceto álcool e tabaco)

D37. Quantos anos na sua vida você usou qualquer tipo de droga ilegal ou de rua, ou abusou de qualquer medicação prescrita por pelo menos 3 ou mais dias por semana?
 – se nunca usou drogas ou medicação → D52

D38. Nos últimos 6 meses, durante o mês em que você estava usando mais drogas ilegais ou de rua (e/ou abusando de medicação prescrita), qual a frequência de uso de quaisquer drogas?
 0 – Sem uso (→ D45) 3 – 3-6 vezes por semana
 1 – 1-3 vezes por mês 4 – Diariamente
 2 – 1-2 vezes por semana

D39. Nos últimos 30 dias, em quantos dias você usou qualquer tipo de droga ou abusou de medicações prescritas?
 0 → D45

D40. Quantos dias faz que você usou pela última vez qualquer tipo de droga ou abusou de medicações prescritas?
 00 – se hoje, 01 – se ontem 02 – se 2 dias antes, etc.

D41. Nos últimos 30 dias, quanto dinheiro você gastou em drogas? R\$
 – exclua dinheiro para medicações que são parte do tratamento para drogas (e.x. metadona, medicações para desintoxicação, etc.)

Sintomas de Drogas (exceto álcool e tabaco)

Nos últimos 30 dias:

D42. Você teve algum sintoma de abstinência logo após diminuir ou parar qualquer droga?
 1 – Sim, 0 – Não

D43. Você teve algum problema em controlar, diminuir ou parar com as drogas, ou gastou muito do seu dia usando, sob efeito, recuperando-se, ou apenas tentando obter drogas?
 1 – Sim, 0 – Não

D44. Por causa do seu uso de drogas – você teve algum problema médico ou psicológico; ou teve problemas no trabalho (escola) ou em casa, entrou em discussões; ou teve problemas com a lei?
 1 – Sim, 0 – Não

D45. Você tem sido incomodado por fissuras ou desejos de usar?
 1 – Sim, 0 – Não

D46. Quantos dias você teve essas ou qualquer outra dificuldade devido ao uso de drogas?
 00 → D48

D47. Nos últimos 30 dias, quão preocupado ou incomodado você tem estado com esses problemas com drogas?
 0 – Nada 3 – Consideravelmente
 1 – Levemente 4 – Extremamente
 2 – Moderadamente

D48. Neste momento, quão importante é para você o tratamento (atual ou adicional) para o seu uso de drogas?
 0 – Nada 3 – Consideravelmente
 1 – Levemente 4 – Extremamente
 2 – Moderadamente

D49. Quão importante é para você alcançar/manter a abstinência total das drogas (isto é, não usar nenhuma droga)?
 0 – Nada 3 – Consideravelmente
 1 – Levemente 4 – Extremamente
 2 – Moderadamente

D50. Desde que você começou a usar, você já esteve completamente abstinente (limpo) das drogas e do álcool por pelo menos 1 ano?
 1 – Sim, 0 – Não
 – exclua medicações prescritas e apropriadamente 0 → D52
 tomadas (ex. metadona, medicações psiquiátricas)

D51. Há quanto tempo este período de abstinência (limpo) de pelo menos 1 ano terminou?
 Anos Meses
 [Se atualmente abstinente há 1 ano ou mais, codifique 00 00.]

Riscos para a Saúde

[NOTA: Caso ainda não se saiba, pergunte a D52. Caso contrário, preencha de acordo com as informações prévias]

D52. Alguma vez você se injetou drogas?
 [Injetou = IV (intravenosa) e não-IV] 1 – Sim, 0 – Não
 00 → D54

D53. Quando foi a última vez que você compartilhou seringas ou equipamento de injeção?
 Anos Meses Atrás
 – se nunca, codifique N e N
 – se no último mês, codifique 00 00

D54. Nos últimos 6 meses, com quantas pessoas diferentes você fez sexo oral, anal ou vaginal?

D55. Quando foi a última vez que você fez teste para HIV/AIDS?
 Anos Meses Atrás
 – se nunca, codifique N e N
 – se no último mês, codifique 00 00

Tabaco – Cigarros, etc.

D56. Que idade você tinha quando fumou o primeiro cigarro ou usou tabaco de outra forma?
 N → D59
 ex. mascou tabaco, charutos, cachimbo
 – se nunca experimentou, codifique N

D57. Quantos anos na sua vida você fumou cigarros (ou usou tabaco de outra forma) diariamente?

D58. Nos últimos 30 dias, quantos dias você fumou cigarros (ou usou tabaco de outra forma)?

Jogo

D59. Na sua vida, você alguma vez teve dificuldade financeira por causa de jogo?
 1 – Sim, 0 – Não

D60. Nos últimos 30 dias, quantos dias você participou de qualquer forma de jogo, como bingo, loteria, corrida de cavalo, jogo do bicho, rinha de galo, cassinos, ou jogo ilegal de qualquer natureza?

Comentários:

TRAIL MAKING TEST (TMT)

Parte A: "Você vai ligar os números na sequência e na ordem crescente (1 ao 8) procurando não tirar o lápis do papel e o mais rápido que você puder" (apresentar o exemplo A). Acionar o cronômetro assim que apresentar o teste.

Tempo: _____s Erros: _____ ()

Parte B: "Aqui você vai fazer a mesma coisa, só que você vai ligar os números às letras, também em ordem crescente" (apresentar o exemplo B).

Tempo: _____s Erros: _____ ()

Trail Making Test Parte A

Trail Making Test

Parte B

STROOP TEST

Primeiro solicite ao examinando que ele identifique as cores no cartão.

“Agora você irá me falar o nome das cores, o mais rápido que puder da esquerda para a direita, de cima para baixo (aponte com a mão enquanto explica as direções)”.

Parte 1

Vd	Ro	Az	Ma
Ro	Ma	Vd	Az
Az	Vd	Ro	Ma
Ma	Ro	Az	Vd
Ro	Az	Vd	Ma
Ma	Vd	Az	Ro

Tempo: _____ Erros: _____

“Agora você irá me falar o nome das cores que as palavras estão escritas, o mais rápido que puder da esquerda para a direita, de cima para baixo (aponte com a mão enquanto explica as direções)”.

Parte 2

Vd	Ro	Az	Ma
Ro	Ma	Vd	Az
Az	Vd	Ro	Ma
Ma	Ro	Az	Vd
Ro	Az	Vd	Ma
Ma	Vd	Az	Ro

Tempo: _____ Erros: _____

“Agora você irá me falar o nome das cores que as palavras estão escritas, o mais rápido que puder da esquerda para a direita, de cima para baixo (aponte com a mão enquanto explica as direções)”.

Parte 3

Vd	Ro	Az	Ma
Ro	Ma	Vd	Az
Az	Vd	Ro	Ma
Ma	Ro	Az	Vd
Ro	Az	Vd	Ma
Ma	Vd	Az	Ro

Tempo: _____ Erros: _____

DÍGITOS (WMS-R)

Ordem Direta: “Eu vou te falar alguns números e gostaria que você repetisse estes números”.

Ordem Inversa: “Eu vou te falar alguns números e gostaria que você repetisse ao contrário para mim, por exemplo: se eu te falar 1-2?” (Certifique-se de que o examinando entendeu as regras).

Ordem Direta			Ordem Inversa		
6-2-9			5-1 (1-5)		
3-7-5			3-8		
5-4-1-7			4-9-3		
8-3-9-6			5-2-6		
3-6-9-2-5			3-8-1-4		
6-9-4-7-1			1-7-9-5		
9-1-8-4-2-7			6-2-9-7-2		
6-3-5-4-8-2			4-8-5-2-7		
1-2-8-5-3-4-6			7-1-5-2-8-6		
2-8-1-4-9-7-5			8-3-1-9-6-4		
3-8-2-9-5-1-7-4			4-7-3-9-1-2-8		
5-9-1-8-2-6-4-7			8-1-2-9-3-6-5		
Total (máx.12)			Total (máx. 12)		
Percentil			Percentil		

FLUÊNCIA VERBAL/FAS (1 min)

“Gostaria que você me falasse o máximo de palavras durante um minuto que comecem com uma letra específica. Estas palavras não podem ser nomes próprios, nem diminutivo e aumentativo da mesma palavra (ex. bola, bolinha, bolão), nem feminino e masculino da mesma palavra (ex. menino, menina), nem conjugações do mesmo verbo (ex. estudei, estudava, estudaria)”.

letra F	letra A	letra S
Sub-total:	Sub-total:	Sub-total:
Total:	Percentil:	

9) BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL (FAB)

1. Semelhanças: "De que modo _____ e _____ são semelhantes?"	Pontos
a) banana e laranja*: * No caso de falha total: "eles não são parecidos" ou parcial: "ambos têm...", ajudar o paciente dizendo "banana e laranja são ... "; mas 0 pontos para este item; não ajudar o paciente nos dois itens seguintes	
b) mesa e cadeira:	
c) tulipa, rosa e margarida:	

Total: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

2. Fluência Verbal (flexibilidade mental): "Diga o máximo de palavras que conseguir começando com a letra S, quaisquer palavras exceto sobrenomes ou nomes próprios" (Caso o paciente não responda nos primeiros cinco segundos, diga: "por exemplo, sapo". Se o paciente ficar em silêncio por 10 segundos, estimule-o dizendo: "qualquer palavra que comece com a letra S").

Total: ☐ 0 (<3 palavras) ☐ 1 (3-5 palavras) ☐ 2 (6-9 palavras) ☐ 3 (>9 palavras)

3. Séries Motoras (programação)

"Olhe com muita atenção o que vou fazer": realizar punho-palma-lado três vezes com a mão esquerda. "Agora, com sua mão direita faça as mesmas séries, primeiro comigo, e depois sozinho". O examinador realiza as séries três vezes com o paciente, e então diz: "Agora, continue sozinho"

Total: ☐ 0 (0 acompanhando) ☐ 1 (3 acompanhando) ☐ 2 (3 sozinho) ☐ 3 (seis sozinho)

4. Instruções conflitantes (sensibilidade à interferência)

"Bata duas vezes quando eu bater uma" (1-1-1)

"Bata uma vez quando eu bater duas" (2-2-2)

Começar: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Total: ☐ 0 (faz como o examinador) ☐ 1 (> 2 erros) ☐ 2 (1-2 erros) ☐ 3 (sem erros)

5. Vai-Não Vai (Go-No Go)

"Bata uma vez quando eu bater uma" (1-1-1)

"Não bata quando eu bater duas" (2-2-2)

Começar: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Total: ☐ 0 (repete pelo menos 4 vezes seguidas) ☐ 1 (> 2 erros) ☐ 2 (1-2 erros) ☐ 3 (sem erros)

6. Comportamento de preensão manual

"Não pegue as minhas mãos" (frente a frente): Paciente com as mãos sobre seus joelhos, com as palmas para cima. Tocar as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele (a) irá espontaneamente pegá-las. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará de novo depois solicitando: "Agora, não pegue minhas mãos".

Total: ☐ 0 (pega, mesmo após instrução) ☐ 1 (pega) ☐ 2 (hesita e pergunta) ☐ 3 (não pega)

Total Geral: ____ pontos