DANIELLE RUIZ DE LIMA

Funcionamento cognitivo, variáveis de uso e critérios diagnósticos do transtorno por uso de cocaína: um estudo envolvendo a correlação entre diferentes medidas de gravidade e suas implicações prognósticas

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Arthur Guerra de Andrade
Coorientador: Prof. Dr. Paulo Jannuzzi Cunha

SÃO PAULO

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Lima, Danielle Ruiz de
Funcionamento cognitivo, variáveis de uso e
critérios diagnósticos do transtorno por uso de
cocaína : um estudo envolvendo a correlação entre
diferentes medidas de gravidade e suas implicações
prognósticas / Danielle Ruiz de Lima. -- São Paulo,
2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Arthur Guerra de Andrade.

Coorientador: Paulo Jannuzzi Cunha.

Descritores: 1.Classificação 2.Cocaína 3.Cognição
4.Diagnóstico 5.Prognóstico 6.Transtornos
relacionados ao uso de substâncias

USP/FM/DBD-404/17

*Para minha mãe que, com muito amor
e dedicação, nunca mediu esforços
para que eu chegasse até aqui.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Arthur Guerra de Andrade, pelo apoio constante, sugestões, críticas e valiosos ensinamentos durante a elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo Jannuzzi Cunha, meu coorientador, pelos estímulos, sugestões, críticas, paciência, ensinamentos e constante disponibilidade desde o início deste trabalho.

A Dra. Priscila Dib Gonçalves, pela disponibilidade, auxílio e incentivo, mesmo antes do início deste trabalho, e por possibilitar a realização deste estudo com seu projeto inovador nesta linha de pesquisa durante seu doutorado.

Aos Profs. Dr. Geraldo Busatto Filho, Dr. André Malbergier e Dr. Ricardo Amaral, pelo incentivo, sugestões e críticas oferecidas durante a realização do trabalho.

Aos doutores, mestres e colegas da academia, constantes fontes de apoio e inspiração, entre eles Flávia S. Jungerman, Alessandra Baccaro, Paula Squarizoni, Hercílio de Oliveira, Samuel Andrade e Caio Vinícius I. De Melo.

Aos profissionais do Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas (GREa), da Enfermaria do Comportamento Impulsivo (ECIM) e do Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM-21) do IPq-HC-FMUSP que, direta ou indiretamente, foram muito importantes para o cumprimento das etapas desta jornada.

Aos profissionais que colaboraram na coleta dos dados utilizados no trabalho, entre eles Livia Beraldo, Paula A. Martins e Mariella Ometto.

A minha família, em especial minha mãe e filhas, Isabella e Gabriella, pela paciência, amor e incentivo manifestados durante a realização do trabalho.

E, por fim, mas não menos importantes, meus sinceros agradecimentos a todos os pacientes que aceitaram participar da pesquisa, sem os quais este trabalho não teria sido possível.

*Para navegar contra a corrente são necessárias
condições raras: espírito de aventura,
coragem, perseverança e paixão
-Nise da Silveira-*

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE FIGURAS	xii
Resumo	xiii
Abstract.....	xv
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Transtorno por Uso de Cocaína e o funcionamento cognitivo	2
1.2. Variáveis de uso de cocaína e o funcionamento cognitivo.....	5
1.2.1. Idade de início	5
1.2.2. Duração do uso	6
1.2.3. Uso recente	7
1.3. Atuais critérios clínicos e a gravidade do transtorno.....	9
1.4. Indicadores de gravidade e prognóstico	13
2. OBJETIVOS E HIPÓTESES	16
2.1. Objetivo Geral	16
2.2. Objetivos Específicos	16
2.3. Hipóteses	16
3. MÉTODOS.....	18
3.1. Casuística e Aspectos Éticos	18
3.1.1. Critérios de inclusão	19
3.1.2. Critérios de exclusão	19
3.2. Procedimentos	19

3.2.1. <i>Avaliação Inicial</i>	21
3.2.1. <i>Análise de prognóstico</i>	26
3.3. Análise estatística	26
4. RESULTADOS	29
4.1. Processo de seleção e características sociodemográficas da amostra.....	29
4.2. Características do funcionamento cognitivo dos pacientes da amostra.....	31
4.2. Associações entre o funcionamento cognitivo, uso de cocaína e os critérios clínicos..	32
4.3. Diferenças entre grupos de acordo com prognóstico.....	35
5. DISCUSSÃO	37
5.1. Funcionamento cognitivo, variáveis de uso e critérios clínicos	37
5.2. Valor preditivo dos indicadores de gravidade propostos.....	45
5.3. Forças e limitações do estudo	49
6. CONCLUSÕES	51
7. ANEXOS	52
Anexo A: Aprovação do Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)	52
Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	53
Anexo C: Instrumentos de avaliação de sintomas clínicos: SCID e ASI – escalas de álcool e outras drogas.....	56
Anexo D: Instrumentos de avaliação neuropsicológica	74
Anexo E: Publicação com dados de análises preliminares – Junho de 2015	81
Anexo F: Resumo de pôster apresentado em congresso internacional – College on Problems of Drug Dependence (CPDD) – Junho de 2016	83

Anexo G: Manuscrito completo submetido para publicação – Setembro de 2017	84
8. REFERÊNCIAS	99

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Instrumentos de avaliação dos sintomas clínicos e dos padrões de uso de substâncias	21
Tabela 2 – Mudanças nos critérios referentes aos transtornos por uso de substâncias	22
Tabela 3 – Testes neuropsicológicos para avaliação das funções cognitivas.....	24
Tabela 4 – Caracterização sociodemográfica, do uso de substâncias e total de critérios clínicos preenchidos por indivíduos da amostra.....	31
Tabela 5 – Desempenho da amostra em valores absolutos quando comparado a amostras da população geral.....	32
Tabela 6 – Correlações entre variáveis de uso de cocaína e total de critérios com o desempenho nos testes neuropsicológicos.....	33
Tabela 7 – Comparação dos indicadores de gravidade propostos entre os grupos de pacientes abstinentes e não-abstinentes.....	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de seleção da amostra durante a execução do projeto	30
Figura 2 – Diagramas de dispersão refletindo cada resultado de correlação significativa entre medidas de funcionamento cognitivo e padrões de uso de cocaína	34

Resumo

Lima DR. *Funcionamento cognitivo, variáveis de uso e critérios diagnósticos do transtorno por uso de cocaína: um estudo envolvendo a correlação entre diferentes medidas de gravidade e suas implicações prognósticas* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: O transtorno por uso de cocaína (TUC) está associado a alterações de funcionamento cognitivo e a taxas modestas de sucesso no tratamento. O padrão de uso da substância parece influenciar a severidade destas alterações e pode representar um indicador importante na caracterização de gravidade do transtorno. Atualmente, as diretrizes de gravidade baseiam-se na soma de critérios diagnósticos da última versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), porém não se sabe quais os indicadores mais preditivos de alterações cognitivas e qual o impacto destes no prognóstico desta população. **OBJETIVO:** Este trabalho propôs investigar as associações entre as variáveis de uso de cocaína e a gravidade do transtorno com o funcionamento cognitivo de pacientes internados, e a relação destes indicadores com o prognóstico, três meses após a alta hospitalar. **MÉTODOS:** A amostra da análise inicial foi composta por 68 pacientes internados com o diagnóstico de TUC e os dados de prognóstico foram obtidos de 65 destes pacientes. As variáveis de interesse foram identificadas por meio da combinação de dados da *Structured Clinical Interview* (SCID), da Escala de Gravidade de Dependência, 6ª versão (ASI-6) e de prontuários, coletados no início do tratamento. A avaliação do funcionamento cognitivo foi introduzida após a negatificação do teste toxicológico de urina. As análises de correlação foram investigadas através dos coeficientes de correlação de *Pearson*, *Spearman* e *Kendall* e para as análises de prognóstico foi utilizado o teste *Wilcoxon-Mann-Whitney* visando a comparação entre pacientes abstinentes e não-abstinentes. **RESULTADOS:** Foram encontradas correlações significantes entre: precocidade do uso e mais erros no Stroop Color-Word Test (SCWT), parte C ($P=.005$); mais anos de uso de cocaína com pior pontuação em Bateria de Avaliação Frontal (FAB) ($P=.017$); e mais dias de uso recente com piores desempenhos nos testes Trail Making Test (TMT), parte A ($P=.033$), SCWT, parte C ($P=.007$), Dígitos Diretos ($P=.034$) e Dígitos Indiretos ($P=.002$). Não foram identificadas associações entre a soma dos critérios e aspectos do funcionamento cognitivo ($P>.05$). No entanto, na avaliação de prognóstico, o grupo de pacientes abstinentes apresentou menos critérios do DSM quando comparado ao grupo de pacientes não-abstinentes ($P=.002$). **CONCLUSÕES:** Uso recente de cocaína (em dias) foi a variável mais preditiva de pior desempenho cognitivo, em termos de velocidade de processamento, controle cognitivo, amplitude da atenção e memória de trabalho. Observou-se também associação entre precocidade e duração do uso com controle inibitório e funcionamento executivo, respectivamente. Por fim, pacientes com maior gravidade de sintomas (segundo o DSM-5) mostraram-se mais suscetíveis à recaída três meses após a alta hospitalar. Considerando a complexidade do fenômeno investigado e a heterogeneidade entre pacientes afetados, a integração de medidas objetivas, tais como dados de padrão de uso e de funcionamento cognitivo, à investigação dos sintomas clínicos deve contribuir para a identificação de subgrupos mais graves e vulneráveis à recaída.

Descritores: classificação; cocaína; cognição; diagnóstico; prognóstico; transtornos relacionados ao uso de substâncias.

Abstract

Lima DR. *Cognitive functioning, variables of use and diagnostic criteria for cocaine use disorder: a study involving the correlation between different measures of severity and implications for prognosis* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

INTRODUCTION: Cocaine use disorder (CUD) is associated with changes in cognitive functioning and modest success rates in treatment. Substance use pattern appears to influence the severity of these alterations and may represent an important indicator for the characterization of the severity of the disorder. Currently, severity guidelines are based on the sum of diagnostic criteria of the latest version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), but it is not clear which is the most predictive indicator of cognitive changes, neither how they impact the prognosis of this population. **AIM:** This study aimed to investigate the associations between cocaine use variables and the severity of the disorder with cognitive functioning of inpatients, as well the relationship between these indicators and the prognosis three months after hospital discharge. **METHODS:** The initial analysis sample consisted of 68 inpatients with a diagnosis of CUD and prognostic data were obtained from 65 of these patients. The variables of interest were identified by the combination of data from the Structured Clinical Interview (SCID), Addiction Severity Index, 6th version (ASI-6) and medical records collected at treatment's entry. The assessment of cognitive functioning was introduced after negativation of urine toxicology test. The correlation analyzes were investigated using Pearson, Spearman and Kendall correlation coefficients, and the Wilcoxon-Mann-Whitney test was used for the prognostic analyzes to compare abstinent and non-abstinent patients. **RESULTS:** There were significant correlations between: lower age of onset and more errors in the Stroop Color-Word Test (SCWT), part C ($P=.005$); more years of cocaine use and worse scores in the Frontal Assessment Battery (FAB) ($P=.017$); and more days of recent use and worst performances in the Trail Making Test (TMT), part A ($P=.033$), SCWT, part C ($P=.007$), Digit Span Forward ($P=.034$) and Backwards ($P=.002$). There were no significant correlations between sum of criteria and aspects of cognitive functioning ($P>.05$). However, based on the prognostic evaluation, the group of abstinent patients presented less DSM criteria when compared to the group of non-abstinent patients ($P=.002$). **CONCLUSIONS:** Recent cocaine use (in days) was the most predictive variable of worst cognitive performance, in terms of processing speed, cognitive control, attention span and working memory. It was also observed associations between precocity and duration of use with inhibitory control and executive functioning, respectively. Finally, patients considered more severe (according to DSM-5) showed to be more vulnerable to relapse three months after hospital discharge. Considering the complexity of the investigated phenomenon and the heterogeneity among severely affected patients, the integration of objective measures, such as pattern of use and cognitive functioning data, to symptom investigation should favor the identification of subgroups more severe and vulnerable to relapse.

Descriptors: classification; cocaine; cognition; diagnosis; prognosis; substance-related disorders.

1. INTRODUÇÃO

Cada vez mais, os transtornos relacionados ao uso de substâncias têm se tornado tema de estudos de diversas áreas, dada a importância da produção de conhecimento acerca dos diferentes fatores envolvidos na evolução do problema e suas graves consequências sociais, econômicas e de saúde. De acordo com a Organização Mundial da Saúde - OMS (World Health Organization - WHO, 2008) o transtorno por uso de substâncias é multifatorial e frequentemente segue o curso de recaída e remissão das doenças crônicas. Caracterizado principalmente pelo uso continuado de substâncias apesar dos prejuízos, os transtornos desta categoria incluem o uso de álcool, tabaco, maconha, estimulantes, opioides, alucinógenos, sedativos/ tranquilizantes e inalantes (American Psychiatric Association – APA, 2013). Apesar do tipo de substância utilizada impor algumas distinções importantes, que inclui efeitos fisiológicos no organismo, mecanismo de ação no cérebro, além da extensão e curso dos prejuízos relacionados ao uso, de maneira geral os critérios diagnósticos para o transtorno são aplicados a todas as substâncias psicoativas (Shmulewitz et al., 2015).

No caso da cocaína, substância estimulante do Sistema Nervoso Central (SNC), seu uso é considerado especialmente problemático por seu grande poder reforçador e por oferecer sérios riscos à saúde (Volkow et al., 2006; Goldstein et al., 2009; Degenhardt e Hall, 2012; Vonmoos et al., 2013). Neste contexto, o transtorno por uso de cocaína (TUC), diagnóstico psiquiátrico que envolve prejuízos relacionados ao uso, representa atualmente um grave problema de saúde pública e constitui uma das principais demandas por serviços especializados nesta área (Bolla et al., 1999; Tai e Volkow, 2013). Ainda, manifestações

mais graves do transtorno estão relacionadas a constantes internações e recaídas, com taxas de sucesso de tratamento ainda muito modestas (Verdejo-García et al., 2012).

1.1. Transtorno por Uso de Cocaína e o funcionamento cognitivo

A gravidade dos comportamentos associados ao TUC, que inclui exposição a riscos, além de diversos problemas sociais e de saúde, favoreceu o aumento de estudos em busca de melhor conhecimento sobre o transtorno. Neste sentido, as pesquisas em neurociências têm identificado mecanismos relevantes relacionados ao desenvolvimento e manutenção do transtorno, favorecendo tentativas no sentido de rever a forma como o problema tem sido tratado nas últimas décadas (Leshner, 1997; Kwako et al., 2016; Volkow et al., 2015). Sabe-se, por exemplo, que o uso crônico da cocaína altera o funcionamento de áreas cerebrais envolvidas na ativação e regulação do sistema de recompensa, que incluem a área tegmental ventral, o núcleo accumbens e, especialmente, o córtex pré-frontal (CPF) (Goldstein e Volkow, 2002; Goldstein e Volkow, 2011). Os mecanismos de ação da exposição da cocaína no cérebro e os prejuízos associados ao consumo excessivo têm sido, neste sentido, alvos importantes de investigações mais recentes, em busca de diagnósticos confiáveis e de melhores resultados de tratamento. Neste contexto, modelos teóricos da adição¹ que a descrevem como “doença do cérebro” (em inglês, “the brain disease model of addiction”) (Leshner, 1997; Volkow et al., 2016) têm explicado de maneira satisfatória a perda de controle sobre o uso de substâncias e outras manifestações comportamentais

¹ Adição, como tradução à palavra “addiction”, é utilizada para se referir às manifestações mais graves do transtorno que envolve a perda substancial de controle refletida no uso compulsivo da substância mesmo quando o indivíduo deseja parar de usar (Volkow et al., 2016).

apresentadas por estes indivíduos, apesar de ainda pouco deste conhecimento ter sido incorporado na prática clínica.

De acordo com estudos de neuroimagem, alterações de ativação em estruturas frontais do cérebro podem estar associadas a diversas manifestações sintomáticas do transtorno (Goldstein e Volkow, 2002). Estas estruturas são as principais responsáveis pelas Funções Executivas (FE), que abrangem processos mentais importantes como controle inibitório, flexibilidade cognitiva, memória operacional e tomada de decisões (Malloy-Diniz et al., 2010). Assim, dificuldades comportamentais encontradas nesta população, como desajuste social e o abandono de atividades e/ou compromissos importantes, por exemplo, têm sido associadas a disfunções em processos cognitivos relacionados ao gerenciamento de ações direcionadas a metas (Cunha et al., 2011). Estes aspectos, quando não devidamente investigados e tratados, podem interferir na efetividade do tratamento, além de representarem fatores de risco para perdas cognitivas significativas (Bertolucci, 2000; Cunha, 2009).

Diversos estudos têm demonstrado relações importantes entre o uso crônico da cocaína e déficits cognitivos (Bechara et al., 2001; Aharonovich et al., 2003; Aharonovich et al., 2006; Tomasi et al., 2007; Pace-Schott et al., 2008; Cunha et al., 2011). Bechara et al. (2001), por exemplo, demonstraram que deficiências no processo de tomada de decisão encontradas em usuários de estimulantes estão fortemente associadas a alterações funcionais no CPF, região do cérebro que envolve as principais vias neurais relacionadas às FE. Cunha et al. (2011) investigaram a relação entre prejuízos cognitivos e o ajustamento social de dependentes de cocaína-crack e constataram que piores desempenhos em tomada de decisão estavam associados a um pior funcionamento social, reforçando a validade

ecológica (ou seja, a consistência entre resultado na tarefa com desempenho na vida diária) dos testes cognitivos.

Com relação à aplicação deste conhecimento na prática clínica, enquanto que as entrevistas e a observação clínica possibilitam a avaliação qualitativa de prejuízos associados ao uso crônico de substâncias, a avaliação do funcionamento cognitivo realizada por meio de testes neuropsicológicos oferece meios de investigar, de forma quantitativa, o grau estimado e a localização do comprometimento (Cunha, 2009). Desta forma, acredita-se que a compreensão ampliada do impacto do uso de cocaína no funcionamento do indivíduo que sofre com o transtorno contribui para a melhor caracterização da gravidade do quadro e para decisões clínicas, que pode envolver estratégias específicas de tratamento (Aharonovich et al., 2006; Bickel et al., 2011; Gonçalves et al., 2014).

Devido ao crescente reconhecimento das áreas cerebrais mais comprometidas nesta população, as avaliações de pacientes com transtornos relacionados ao uso de estimulantes/cocaína têm focado no rastreio de funções específicas, principalmente as associadas a regiões do CPF, incluindo controle cognitivo, velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva, memória de trabalho, capacidade de abstração, tomada de decisão, entre outras funções consideradas relevantes para a aderência ao tratamento e/ou manutenção da abstinência. A Bateria de Avaliação Frontal (Frontal Assessment Battery – FAB), por exemplo, permite a identificação de déficits em diferentes aspectos das FE e oferece uma medida global de funcionamento, sendo um instrumento breve e tolerável para a população em questão (Cunha et al., 2010). Ainda, testes de avaliação de controle cognitivo/inibitório, que investigam a capacidade de inibir respostas relacionadas a uma resposta prepotente ou habitual, como o teste “Stroop” (Stroop Color-Word Test – SCWT),

têm sido úteis na identificação de pacientes com risco de abandono ou recaída (Streeter et al., 2008). Além da utilidade dos instrumentos de avaliação neuropsicológica para o rastreamento dos prejuízos cognitivos e para o planejamento do tratamento, os mesmos são úteis também para a verificação de melhoras espontâneas decorrentes da abstinência ou de programas de reabilitação neuropsicológica (RN) (Gonçalves et al., 2014).

1.2. Variáveis de uso de cocaína e o funcionamento cognitivo

Existe um crescente número de estudos demonstrando que não apenas o uso crônico, mas também variáveis de uso podem influenciar a ocorrência, localização e persistência dos prejuízos cognitivos (Bolla et al., 1999; Vonmoos et al., 2013; Schulte et al., 2014). Aspectos como duração, frequência e intensidade do uso de cocaína têm sido relacionados a piores desempenhos das FE (Bolla et al., 1999; Verdejo-García et al., 2007; Madoz-Gúrpide et al., 2011; Del Mar Capella et al., 2015), enquanto que o início precoce do uso de substâncias também sugere um agravamento destes prejuízos (Schulte et al., 2014; Vonmoos et al., 2014). Desta forma, as variáveis de uso de cocaína tornam-se indicadores úteis para a caracterização de gravidade do TUC.

1.2.1. Idade de início

Apesar de ainda serem escassas as investigações sobre o impacto da idade de início sobre o desempenho cognitivo de pacientes com TUC, esta variável parece representar um dado relevante para a compreensão dos prejuízos relacionados ao quadro (Schulte et al., 2014; Del Mar Capella et al., 2015). Estudos apontam diversas consequências negativas associadas ao uso precoce, que incluem o abandono dos estudos, problemas

comportamentais, desenvolvimento de transtornos mentais (relacionados ou não ao uso de substâncias) e suicídio (Grant e Dawson, 1998; Castellanos-Ryan et al., 2013).

Com relação aos prejuízos cognitivos, parece existir uma relação entre idade de início e piores desempenhos, apesar de os dados da literatura ainda serem incipientes. Em um estudo sobre o tema, foi observado que o uso mais precoce de cocaína estava associado a pior desempenho cognitivo (Vonmoos et al., 2013), porém os autores optaram por utilizar uma medida global de funcionamento, o que impediu a identificação das funções cognitivas mais específicas que estariam relacionadas à precocidade do uso. Mais recentemente, uma investigação conduzida pelo nosso grupo de pesquisa revelou que o início mais cedo do uso de cocaína estava relacionado a piores performances em memória de trabalho, memória declarativa, atenção sustentada, atenção dividida e funções executivas (Lopes et al., 2017). A precocidade do uso também tem sido associada a menores índices de recuperação das funções cognitivas após abstinência (Vonmoos et al., 2014; Del Mar Capella et al., 2015).

Apesar da importância destes achados, as investigações sobre a relação entre idade de início e desempenho cognitivo ainda são escassas o que, somando-se às incertezas com relação a condições pré-morbidas (ou seja, possíveis déficits existentes antes do início do uso) e às variações metodológicas, dificultam a comparação entre os estudos existentes. Ainda, a caracterização da idade de início utilizada para as análises pode ser fundamental para as conclusões dos estudos, visto que existem diferenças de períodos de maturação cerebral entre a adolescência e a idade adulta que devem ser levados em consideração (Del Mar Capella et al., 2015). Desta forma, os dados sobre a influência da idade de início do uso de cocaína sobre a cognição precisam ser melhor estudados.

1.2.2. Duração do uso

Evidências apontam uma associação consistente entre a exposição crônica ao uso de substâncias e mudanças morfológicas no cérebro que incluem redução de volume no CPF e no corpo caloso, relacionadas a maior impulsividade e planejamento prejudicado (DiSclafani et al., 2002; Del Mar Capella et al., 2015). A duração do uso em anos, por exemplo, melhor explicou o baixo desempenho em planejamento e velocidade de processamento entre usuários de múltiplas substâncias (Del Mar Capella et al., 2015). Ainda, em estudo envolvendo pacientes com uso crônico de cocaína, a severidade refletida pela duração do uso em anos estava relacionada ao desempenho inferior em diferentes testes neuropsicológicos, evidenciando piores pontuações em funções como memória de trabalho, flexibilidade mental e controle inibitório (Madoz-Gúrpide et al., 2011). No entanto, a idade dos participantes incluídos no estudo variou entre 18 e 65 anos de idade, o que pode ter influenciado os resultados com relação ao declínio encontrado (ou seja, o pior funcionamento cognitivo poderia ser explicado também pela idade avançada da amostra) (Madoz-Gúrpide et al., 2011). Além disso, o tempo de abstinência pode influenciar as diferenças nos desempenhos cognitivos das investigações envolvendo esta variável, visto que evidências sugerem uma relativa recuperação das funções após interrupção do uso, mesmo entre usuários crônicos (Schulte et al., 2014).

1.2.3. Uso recente

A intensidade do uso, definida por quantidade estimada de cocaína utilizada no último mês, foi relacionada a déficits mais severos em funções executivas, percepção visual, velocidade psicomotora e destreza manual (Bolla et al., 1999). No entanto, basear-se no cálculo de quantidade e frequência do consumo de substâncias para estimar a intensidade do uso recente pode ter suas limitações, especialmente entre as ilícitas ou “street drugs”,

como no caso da cocaína (Hasin et al., 2013). O grau de pureza da substância e seu valor de comércio, por exemplo, podem variar bastante de uma região para outra (Goldstein et al., 2009). Ainda, um estudo que comparou o desempenho de pacientes com toxicológico de urina positivo e negativo para cocaína concluiu que melhores resultados nos testes encontrados no grupo “positivo” podem ser atribuídos aos efeitos agudos da substância no cérebro (Woicik et al., 2009). De fato, outros estudos sugerem que o uso recente pode impedir a detecção de prejuízos cognitivos pré-existentes entre estes usuários (Pace-Scott et al., 2008). Assim, diferenças nos achados de estudos sobre o funcionamento cognitivo e o uso recente de cocaína têm sido atribuídos a possíveis efeitos residuais ou mesmo sintomas de abstinência da substância investigada (Verdejo-García et al., 2007; Woicik et al., 2009; Madoz-Gúrpide et al., 2011). Aqui reside outra dificuldade em se avaliar o funcionamento cognitivo após o uso recente. Apesar da importância em se investigar déficits cognitivos em cada estágio da abstinência, a avaliação em um período muito curto pode representar problemas de interpretação (Verdejo-García et al., 2007). Por outro lado, medidas objetivas relacionadas ao uso crônico de substâncias, como indicadores cognitivos, podem contribuir para a identificação de pacientes mais vulneráveis no início do tratamento e, desta forma, auxiliar as decisões clínicas (Volkow et al., 2015). Neste sentido, o impacto do uso recente sobre o funcionamento cognitivo relaciona-se também à gravidade do quadro, uma vez que a manutenção da abstinência nos estágios iniciais do tratamento pode ser determinante para seus resultados, principalmente entre os casos mais graves (Hasin et al., 2013; Kopak et al., 2014).

Para superar as dificuldades apontadas, estratégias visando evitar estas variáveis de confusão, como a definição de um período uniforme de abstinência e a utilização de

exames toxicológicos, podem ser fundamentais para a obtenção de resultados mais confiáveis. De qualquer forma, a confirmação de possíveis associações entre a frequência do uso recente e a ocorrência de alterações cognitivas em pacientes com TUC pode favorecer a inserção de medidas de rastreio cognitivo no processo diagnóstico para a caracterização de gravidade do quadro apresentado.

1.3. Atuais critérios clínicos e a gravidade do transtorno

A caracterização adequada do TUC representa um passo importante para a definição de estratégias de intervenção, que devem estar de acordo com a gravidade de cada caso. No entanto, em termos diagnósticos, a definição de gravidade em Psiquiatria ainda se baseia fundamentalmente na observação clínica e no autorelato do paciente (Carroll, 2013; Looi e Velakoulis, 2014; Lima et al., 2015). Desta forma, apesar dos avanços no conhecimento neurocientífico, potenciais marcadores biológicos ainda não foram incorporados aos critérios diagnósticos na referência considerada “padrão-ouro” para diagnósticos psiquiátricos, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) da Associação Psiquiátrica Americana (APA), atualizado em 2013 (Cuthbert e Insel, 2013; Hasin et al., 2013; Kupfer, 2014).

Com relação aos transtornos por uso de substâncias, as antigas categorias de “abuso” e “dependência” foram eliminadas no DSM-5 e o modelo de gravidade proposto passa a diferenciar o quadro de acordo com o número de critérios preenchidos, sendo dois o número suficiente para que o indivíduo receba um diagnóstico (APA, 2013). No novo modelo tri-categórico de gravidade, definido pelas categorias “leve”, “moderada” e “grave”, é possível que a maioria dos pacientes com dependência de cocaína de acordo com

versões anteriores do DSM, em que eram necessários três critérios para o diagnóstico, estaria agora entre os pacientes da categoria “grave” do DSM-5, cuja soma pode variar de seis até 11 critérios. Apesar de não representar uma regra, esta suposição se dá principalmente pelo conjunto das manifestações encontradas em casos graves, em que os antigos critérios de abuso, três deles agora incluídos no DSM-5, possivelmente estariam também presentes nos casos de dependência (Hasin et al., 2013).

Apesar da unificação das categorias diagnósticas ter sido considerada positiva, a atual proposta de gravidade com base na simples soma de critérios tem sido alvo de críticas. A regra de que cada critério teria o mesmo “peso” e a heterogeneidade excessiva entre os pacientes afetados, por exemplo, geraram dúvidas com relação à utilidade clínica desta concepção de gravidade (Agrawal et al., 2011; Martin et al., 2011; Mewton et al., 2011; Hasin et al., 2012; Fazzino et al., 2014; Preuss et al., 2014). Desta forma, acredita-se que alguns critérios estão mais fortemente associados à perda de controle sobre o uso, comumente observado no comportamento aditivo e, neste sentido, representariam manifestações mais graves do transtorno (Kopak et al., 2014; Martin et al., 2011; Preuss et al., 2014).

Mesmo que, devido ao caráter recente destas mudanças, ainda não seja possível mensurar o impacto da proposta no diagnóstico e tratamento do TUC em contextos de prática clínica, pode-se concluir que a atual categoria “grave” do DSM-5 falha em distinguir níveis de vulnerabilidade destes pacientes que, por razões diversas, podem responder diferentemente ao tratamento também (Agrawal et al., 2011; Fazzino et al., 2014; Kopak et al., 2014; Martin et al., 2014). Neste sentido, iniciativas envolvendo a inclusão de medidas objetivas de gravidade para auxiliar o diagnóstico do transtorno têm ganhado

espaço no meio científico (Hasin et al., 2013; Garrison e Potenza, 2014; Kwako et al., 2016; Volkow et al., 2016). Estas propostas de inserção de indicadores mais objetivos no contexto diagnóstico está de acordo com a concepção da adição como doença do cérebro (Leshner, 1997), conceito que envolve alterações cerebrais importantes e que melhor explica a falta de controle e as constantes recaídas a que estes indivíduos estão sujeitos (Goldstein e Volkow, 2011; Volkow et al., 2016). O desafio mais recente dentro desta perspectiva de investigação, portanto, parece ser integrar os avanços das neurociências às diretrizes existentes para melhor caracterizar as necessidades de cada indivíduo.

Neste contexto, Kwako et al. (2016) recentemente propuseram um protocolo de avaliação baseado em aspectos neuroclínicos, ou seja, com foco na investigação de circuitos neurais que estariam afetados com o uso crônico de substâncias. Com os objetivos de melhor entender a heterogeneidade e aprimorar a prevenção e tratamento dos transtornos por uso de substâncias, o protocolo sugere a aplicação de baterias comportamentais e exames de neuroimagem como método de avaliação individualizado. A avaliação das FE, defendida pelos autores como um dos principais domínios “corrompidos” na adição, envolve testes de avaliação neuropsicológica e escalas visando uma compreensão detalhada sobre o funcionamento cognitivo do indivíduo. No entanto, apesar de o modelo incorporar o conhecimento neurocientífico existente sobre o transtorno e representar uma importante iniciativa para a área, o mesmo ainda precisa ser ajustado para a prática, visto a longa duração do protocolo proposto (ou seja, estima-se 10 horas para a aplicação da bateria completa) e o custo para provedores de saúde, que precisariam também de instalações especializadas (Kwako et al., 2016).

Vale enfatizar ainda que novas propostas de caracterização do transtorno implicam na necessidade de adequação de instrumentos já bastante reconhecidos para a avaliação de gravidade, visto as limitações observadas na operacionalização dos critérios clínicos (Agrawal et al., 2011) e na investigação de outros domínios sabidamente afetados nestes pacientes, como é o caso das FE. Para a avaliação dos sintomas clínicos dos transtornos por uso de substâncias, por exemplo, a Structured Clinical Interview (SCID) (Spitzer et al., 1992) propõe investigar os critérios dos principais transtornos do DSM de maneira objetiva. Desta forma, a investigação é reduzida a perguntas dicotômicas do tipo “sim” ou “não” e mantém o foco nos critérios vigentes para diagnóstico. Por outro lado, a Escala de Gravidade de Dependência (Addiction Severity Index – ASI) (McLellan et al., 1980) neste contexto foi elaborada para atender a necessidade de uma investigação mais abrangente, que inclui informações sobre diferentes aspectos da vida relacionados ao uso, como questões de saúde e sociais, além de detalhes sobre o tipo de substância utilizada em ordem de preferência, dados sobre a idade de início do uso, anos de uso e sobre o uso recente de diferentes classes de substâncias psicoativas (McLellan et al., 2006). A ASI, portanto, amplia a investigação reduzida a sintomas clínicos e favorece, desta forma, o planejamento de intervenções direcionadas a necessidades mais individuais (Kessler e Pechansky, 2006; Kwako et al., 2016).

Apesar da importância dos critérios clínicos e das investigações complementares como as oferecidas na ASI, entende-se que a caracterização de gravidade do TUC ainda pode ser aprimorada, principalmente visando diferenciar objetivamente necessidades particulares de cada indivíduo que sofre com o transtorno. Desta forma, a incorporação de indicadores objetivos de gravidade, como as medidas cognitivas, por exemplo, deve contribuir para o

alcance de um dos principais objetivos clínicos do diagnóstico psiquiátrico, que envolve a adequada caracterização do transtorno para o planejamento de tratamentos mais efetivos (Kopak et al., 2014; Looi e Velakoulis, 2014).

1.4. Indicadores de gravidade e prognóstico

A caracterização de gravidade, atualmente estabelecida principalmente pelos critérios diagnósticos, tem como objetivo mensurar a intensidade da apresentação sintomática do transtorno e guiar condutas clínicas mais adequadas às necessidades de cada indivíduo (APA, 2013; Kopak et al., 2014). Desta forma, entende-se que quanto mais precisa a caracterização, maiores são as chances dos profissionais realizarem diagnósticos confiáveis, preverem o curso da doença e, com isso, utilizarem recursos de tratamento baseados nesta avaliação (Kessler et al., 2012).

Hasin et al. (2013), ao expor a lógica por trás das decisões relacionadas às mudanças no DSM-5, afirmam que muitos são os indicadores de gravidade existentes, mas a soma de critérios atendeu à necessidade de manter um parâmetro de utilização simples para o diagnóstico do transtorno. No entanto, de acordo com Kessler et al. (2010), além da importância da investigação diagnóstica, é primordial avaliar aspectos como frequência, quantidade e duração do uso, assim como os prejuízos associados a ele. Em estudo sobre as contribuições da ASI, por exemplo, os autores discutem que conhecer a natureza e a gravidade de problemas de diferentes áreas da vida do indivíduo amplia o olhar sobre as questões a serem tratadas, contribuindo significativamente para a definição do plano de intervenção (McLellan et al., 2006).

Desta forma, além das investigações já incorporadas na prática clínica do TUC, como aspectos de suporte social e de saúde, um número expressivo de estudos demonstra que déficits em funções específicas do cérebro encontrados nesta população representam fatores relevantes associados a menor retenção ao tratamento e pior resposta ao tratamento (Aharonovich et al., 2006; Aharonovich et al., 2008; Streeter et al., 2008; Verdejo-Garcia et al., 2012; Garrison e Potenza, 2014; Czapla et al., 2015). Neste sentido, a investigação de prejuízos cognitivos em usuários de substâncias também é relevante, considerando o papel crucial que os processos mentais, principalmente aqueles de ordem mais complexa como as FE, representam para a capacidade de enfrentamento de situações de risco e de engajamento em comportamentos direcionados a metas futuras (Goldstein e Volkow, 2011), sendo a utilização destas capacidades, muitas vezes, alvo de tratamento (Aharonovich et al., 2003; Weiss e Petry, 2014). Segundo Aharonovich et al. (2003), pacientes com baixo desempenho em testes de atenção e raciocínio abstrato, por exemplo, podem apresentar dificuldades em acompanhar sessões de terapia e inabilidade em identificar estímulos de risco, comprometendo o desenvolvimento de estratégias de enfrentamento e de comportamentos alternativos ao uso.

Em estudo com pacientes em tratamento para o alcoolismo, piores desempenhos em iniciação de resposta, controle inibitório, atenção sustentada e FE foram preditores significantes de recaída (Czapla et al., 2015). Outro estudo avaliou os resultados de diferentes FE em dependentes de cocaína internados em comunidades terapêuticas e apontou os déficits em habilidades estratégicas como fatores preditivos no abandono do tratamento (Verdejo-García et al., 2012). Cunha e Novaes (2004) ressaltam que “as alterações cognitivas pioram de acordo com o tempo de uso e se relacionam diretamente

com a aderência ao tratamento e manutenção da abstinência (...)”. Ainda, apesar da dificuldade em determinar a extensão das alterações encontradas (por exemplo, se as mesmas estariam presentes antes do uso crônico ou se seriam decorrentes da exposição à cocaína), pode-se afirmar que as irregularidades no circuito neural destes pacientes estão relacionadas a maiores índices de recaída (Hanlon et al., 2016).

No entanto, a análise de prognóstico desta população apresenta alguns estraves, como a identificação de alguns fatores de vulnerabilidade individuais e, principalmente, a perda de contato com o paciente (Hanlon et al., 2016). Além disso, os desfechos esperados podem variar entre estudos sobre o tema, que podem incluir melhora de sintomas clínicos, retenção ao tratamento, ausência de lapsos ou recaídas, etc. No DSM-5, a avaliação do curso do transtorno é simplificada quando comparada à versão anterior, visando aprimorar a utilidade prática destes conceitos (Hasin et al., 2013). Os especificadores de remissão passam então a ser divididos em remissão inicial (“early remission”), indicando que o indivíduo deixou de preencher os critérios no período igual ou maior que três meses e inferior a um ano, e remissão sustentada (“sustained remission”), indicando a ausência de critérios a partir de 12 meses (APA, 2013). Ambas as definições excluem a fissura da investigação dos critérios visto que esta pode persistir além da remissão completa dos demais sintomas (Hasin et al., 2013).

Assim, diante do exposto, integrar uma análise que contemple diferentes indicadores de gravidade e medidas de prognóstico pode contribuir para o reconhecimento e utilização de dados que sejam de fato relevantes para a caracterização de gravidade do quadro e para o planejamento das intervenções.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESES

2.1. Objetivo Geral

Investigar a relação entre diferentes medidas de gravidade do transtorno por uso de cocaína com o funcionamento cognitivo e prognóstico de pacientes submetidos a tratamento em regime de internação.

2.2. Objetivos Específicos

- I. Investigar as associações existentes entre as variáveis de uso de cocaína (idade de início, duração do uso e uso recente) com o desempenho cognitivo dos pacientes.
- II. Investigar as associações existentes entre a gravidade baseada na soma de critérios do DSM-5 com o desempenho cognitivo dos pacientes.
- III. Analisar as relações entre as diferentes medidas de gravidade propostas e o prognóstico dos pacientes (abstinência versus não-abstinência), três meses após a alta hospitalar.

2.3. Hipóteses

- I. Informações sobre o padrão de uso representam importantes preditores de alterações cognitivas em pacientes com o transtorno por uso de cocaína.

- II. A caracterização de gravidade do transtorno baseada em sintomas clínicos deve encontrar apoio em indicadores objetivos de gravidade, como as medidas de funcionamento cognitivo.

- III. Diferentes indicadores de gravidade, como variáveis de padrão de uso, critérios diagnósticos e o desempenho cognitivo, podem contribuir para a predição de resposta ao tratamento.

3. MÉTODOS

3.1. Casuística e Aspectos Éticos

Foram incluídos neste estudo 68 pacientes submetidos a tratamento em regime de internação na Enfermaria do Comportamento Impulsivo (ECIM) do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-FMUSP). Os participantes do estudo foram inseridos através do Programa do Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Outras Drogas (GREA).

Todos os participantes do estudo foram voluntários e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), conforme a Resolução N° 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos do Conselho Nacional de Saúde (1996). O presente estudo insere-se como subprojeto 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*”, protocolo n° 0320/10, que foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). A CAPPesq aprovou/tomou ciência da inclusão do presente estudo em carta datada de 05 de agosto de 2015 como parte do projeto mencionado acima. A coleta de dados com os pacientes incluídos neste estudo ocorreu entre abril de 2011 a março de 2014 e alguns dados referentes aos achados já estão publicados (Gonçalves et al., 2014).

3.1.1. Critérios de inclusão

Os critérios para a inclusão de pacientes neste estudo foram:

1. Ter entre 18 e 45 anos no período da coleta de dados para o estudo.
2. Possuir um mínimo de quatro anos de educação formal.
3. Ter recebido o diagnóstico principal de transtorno por uso de cocaína, verificados por meio da presença de sintomas clínicos baseados no DSM.
4. Ter consumido cocaína recentemente, comprovado por meio de exame toxicológico positivo no momento da internação.

3.1.2. Critérios de exclusão

Pacientes foram excluídos quando detectada a presença de:

1. Comorbidades psiquiátricas graves, incluindo esquizofrenia, demência, transtorno depressivo maior e transtorno afetivo bipolar.
2. Histórico de traumatismo crânio-encefálico com perda de consciência por período maior que uma hora.
3. Problemas neurológicos ou outras doenças que afetassem o Sistema Nervoso Central (SNC).
4. Quociente de Inteligência (QI) estimado menor que 70 pontos.

3.2. Procedimentos

De acordo com os procedimentos da pesquisa anterior, indivíduos que buscavam tratamento devido ao uso problemático de cocaína eram incluídos na triagem do estudo.

Assim, pacientes triados que preenchiam os critérios de inclusão foram convidados a participar da pesquisa. Após a assinatura do TCLE, os participantes foram submetidos ao teste toxicológico de urina mediante admissão no tratamento em regime de internação para a detecção do uso recente de cocaína e posterior negativação. Desta forma, o resultado positivo para cocaína foi utilizado para confirmação do uso recente, garantindo maior homogeneidade da amostra em termos de tempo de desintoxicação.

Com relação ao contexto em que o estudo foi realizado, o tratamento em regime de internação oferecido na ECIM para os transtornos por uso de substâncias conta com a atuação de uma equipe multidisciplinar e envolve a duração média de quatro semanas (28 dias), com foco na manutenção da abstinência. Durante o período de internação, os pacientes são constantemente avaliados e submetidos a diversas atividades direcionadas para o tratamento do transtorno, que incluiu uma nova proposta de RN (Gonçalves et al., 2014).

A avaliação dos sintomas clínicos foi realizada na primeira semana de internação por meio da Structured Clinical Interview (SCID-I) (Spitzer et al., 1992; First et al., 1998) e da Escala de Gravidade de Dependência, 6ª versão (Addiction Severity Index – ASI-6) (McLellan et al., 1980; Kessler et al., 2012) (Tabela 1). Desta forma, a SCID foi inicialmente utilizada para a verificação da presença do diagnóstico principal de TUC para a inclusão no estudo enquanto que outros módulos do instrumento foram utilizados para verificação da presença ou não de outros transtornos mentais graves correspondentes aos critérios de exclusão.

Tabela 1 – Instrumentos de avaliação dos sintomas clínicos e dos padrões de uso de substâncias

INTRUMENTO	DESCRIÇÃO
Entrevista Clínica Estruturada (Structured Clinical Interview – SCID-I)	Entrevista semiestruturada para diagnóstico dos principais transtornos do eixo I do DSM-IV, divididos em módulos. O instrumento deve ser administrado por um clínico ou profissional da saúde mental treinado e o tempo de aplicação é de aproximadamente 90 minutos, dependendo de quantos módulos serão investigados. A elaboração de cada diagnóstico é feita conforme a entrevista progride, sendo que o módulo pode ser ignorado caso os critérios essenciais para o diagnóstico não sejam preenchidos. O módulo referente aos transtornos por uso de substâncias distingue os diagnósticos de abuso e dependência e incluem a investigação da presença ou não de critérios relacionados a cada substância de abuso.
Escala de Gravidade de Dependência 6ª versão (Addiction Severity Index – ASI-6)	Entrevista semiestruturada que leva entre 45 a 90 minutos para ser completada, devendo ser administrada por um profissional treinado. O instrumento abrange informações em sete áreas de funcionamento: médica, ocupacional, uso de álcool, uso de outras drogas, aspectos legais, sociofamiliares e psiquiátricos, nesta ordem. Em cada área, os problemas são avaliados tendo como referência os últimos 30 dias que antecederam a entrevista, os últimos seis meses e a vida do paciente.

NOTA: DSM-IV: Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais, quarta edição.

3.2.1. Avaliação Inicial

Para a obtenção de informações referentes aos objetivos iniciais deste estudo, que envolveu a análise da correlação entre diferentes variáveis, foram utilizados dados da SCID e da ASI. Assim, as variáveis de uso de cocaína, que incluíram idade de início, anos de uso regular e número de dias de uso recente, foram extraídas da seção referente ao uso de substâncias da ASI. Já a caracterização de gravidade (com base na soma de critérios do DSM-5) foi realizada de acordo com as respostas oferecidas nos dois instrumentos de avaliação dos sintomas clínicos (ASI e SCID), juntamente com informações clínicas mais detalhadas obtidas no prontuário de cada paciente após a admissão no tratamento.

Desta forma, para a identificação dos critérios do DSM-5, foi necessário considerar a transição do DSM-IV, utilizado como referência diagnóstica durante a coleta de dados do projeto anterior, para a versão mais recente (APA, 2013). Assim, apesar de os critérios de dependência avaliados na amostra terem favorecido o preenchimento de grande parte dos critérios do DSM-5, o módulo da versão da SCID utilizada ainda distinguia as categorias diagnósticas de abuso e dependência de substâncias o que, devido ao uso dos “skip-outs”², impediu a verificação de três dos antigos critérios de abuso de cocaína (Tabela 2).

Tabela 2 – Mudanças nos critérios referentes aos transtornos por uso de substâncias

DSM-IV		DSM-5
Crítérios de abuso	Crítérios de dependência	Crítérios do TUC
1. Fracasso em cumprir com obrigações	1. Uso maior/mais tempo que pretendido	1. Fracasso em cumprir com obrigações
2. Abandono/redução de atividades	2. Dificuldade em reduzir/controlar uso	2. Abandono/redução de atividades
3. Risco à integridade física	3. Muito tempo gasto para adquirir, consumir ou recuperar dos efeitos	3. Risco à integridade física
4. Problemas legais^a	4. Problemas sociais/interpessoais	4. Uso maior/mais tempo que pretendido
	5. Problemas físicos/psicológicos	5. Dificuldade em reduzir/controlar uso
	6. Tolerância	6. Muito tempo gasto para adquirir, consumir ou recuperar dos efeitos

(continua)

² Procedimento utilizado em alguns instrumentos de avaliação para evitar a investigação de sintomas sem significância diagnóstica e reduzir tempo de aplicação. Na SCID, o entrevistador é instruído a utilizar os “skip-outs” de uma sessão específica quando os sintomas essenciais são entendidos como limítrofes ou ausentes (Segal et al., 2008).

Tabela 2 – Mudanças nos critérios referentes aos transtornos por uso de substâncias

DSM-IV		DSM-5
Crítérios de abuso	Crítérios de dependência	Crítérios do TUC
	7. Sintomas de Abstinência	7. Problemas sociais/interpessoais
		8. Problemas físicos/psicológicos
		9. Tolerância
		10. Sintomas de Abstinência
		11. Fissura^b
		(conclusão)

FONTE: American Psychiatric Association – APA, 2013.

NOTA: TUC: Transtorno por Uso de Cocaína; ^acritério excluído no DSM-5; ^bcritério adicionado no DSM-5.

Para complementar as informações e confirmar o preenchimento de cada um dos 11 critérios atuais, alguns itens da ASI foram também utilizados para o preenchimento dos critérios. Desta forma, a ASI foi útil para a confirmação de alguns dos critérios do DSM-5, além de oferecer informações sobre a presença ou não do critério de fissura, visto que o mesmo não pertencia à nenhuma das categorias diagnósticas do DSM-IV (portanto não foi alvo de investigação na versão da SCID utilizada). Além disso, diante da importância da identificação acurada de cada critério e das possíveis discrepâncias na investigação dos critérios nos instrumentos de investigação (por exemplo, diferenças de operacionalização dos critérios), foi necessário recorrer a informações adicionais coletadas no início da internação, disponíveis em prontuários (Lima, 2015; Lima et al., 2015). Esta investigação complementar foi útil para lidar com casos ambíguos de preenchimento de critérios assim como para decidir sobre a exclusão de participantes com informações faltantes ou divergentes.

Com este procedimento, a gravidade da amostra foi caracterizada de acordo com a soma dos critérios diagnósticos do DSM-5, em que dois ou três critérios seria “TUC leve”; quatro ou cinco critérios, “TUC moderado”; e seis ou mais critérios, “TUC grave” (Hasin et al., 2013). Considerando o contexto em que o estudo foi realizado, era esperado que a amostra fosse constituída por pacientes com manifestações mais graves do transtorno e, por isso, optou-se por utilizar uma escala numérica totalmente dimensional de gravidade para as análises, como sugerido por Fazzino et al. (2014).

Para as avaliações de funcionamento cognitivo, foram selecionados testes com evidências prévias sobre: 1) relevância da função cognitiva avaliada para o tratamento; 2) sensibilidade do teste para a população em questão; e 3) acessibilidade do teste para diferentes contextos de prática clínica (ou seja, testes de baixo custo, rápidos e de fácil utilização) (Tabela 3). Os testes neuropsicológicos selecionados, assim como a avaliação do QI estimado, foram aplicados após a eliminação dos metabólitos da cocaína no exame toxicológico com o intuito de evitar a detecção de possíveis alterações cognitivas relacionadas aos efeitos agudos do uso no cérebro.

Tabela 3 – Testes neuropsicológicos para avaliação das funções cognitivas

TESTES NEUROPSICOLÓGICOS	FUNÇÕES AVALIADAS / BREVE DESCRIÇÃO
Trail Making Test (TMT), partes A e B (Spreeen e Strauss, 1998; Gonçalves et al., 2014)	Avalia principalmente a velocidade de processamento, através do tempo de execução para ligar números em ordem crescente (parte A), além de flexibilidade mental, através do tempo de execução para ligar números e letras, em ordem crescente e alfabética, respectivamente (parte B).

(continua)

Tabela 3 – Testes neuropsicológicos para avaliação das funções cognitivas

TESTES NEUROPSICOLÓGICOS	FUNÇÕES AVALIADAS / BREVE DESCRIÇÃO
Stroop Color-Word Test (SCWT), partes B e C (Spreen e Strauss, 1998; Gonçalves et al., 2014)	Ambas as partes do teste avaliam o controle cognitivo/inibitório, em que o sujeito deve alternar a percepção dos estímulos conforme as instruções do examinador e, desta forma, suprimir a resposta habitual em favor de uma não-usual. Vale ressaltar que o grau de complexidade da parte C aumenta, exigindo maior controle de impulsos por parte do examinado.
Dígitos Diretos (DD) e Dígitos Indiretos (DI) (Wechsler Memory Scale) (Wechsler, 1997; Lezak et al., 2004; Gonçalves et al., 2014)	Avaliam a amplitude de atenção (DD) e a memória de trabalho (DI), respectivamente. Ambos os testes consistem em sete pares de números aleatórios que o examinador lê em voz alta, e o examinando deve repetir na mesma ordem e, depois, na ordem inversa.
Bateria de Avaliação Frontal (FAB) (Dubois et al., 2000; Cunha et al., 2010; Gonçalves et al., 2014)	Avalia o funcionamento executivo global e abrange seis subtestes que examinam a capacidade de abstração, flexibilidade cognitiva, coordenação motora, controle inibitório, suscetibilidade à distração e autonomia ambiental a partir de atividades verbais e motoras.
Quociente de Inteligência (QI) estimado: Vocabulário + Raciocínio Matricial (Wechsler, 1981; Gonçalves et al., 2014)	O subteste Vocabulário avalia a eficiência intelectual estimada, por meio da investigação de habilidades verbais e aspectos da inteligência cristalizada enquanto que o subteste Raciocínio Matricial é composto por figuras incompletas em que o sujeito deve escolher qual figura melhor completa o desenho dentre cinco opções apresentadas. A combinação dos subtestes representa uma medida confiável do QI estimado.
(conclusão)	

Dentro dos procedimentos do estudo anterior, a SCID foi aplicada por médica psiquiatra e a ASI por profissionais da saúde vinculados ao departamento (GREa), todos devidamente capacitados para o uso dos referidos instrumentos. Os testes neuropsicológicos, incluindo os testes de avaliação de QI, foram aplicados por profissionais voluntários, com formação em Psicologia, especialistas e alunos em curso de especialização em neuropsicologia, com treinamento e supervisão de neuropsicólogo experiente em avaliação com os testes selecionados.

3.2.1. Análise de prognóstico

Todos os pacientes que participaram da pesquisa anterior foram contatados via telefone ou presencialmente (no caso de pacientes ainda em acompanhamento no ambulatório) três meses após a alta hospitalar, com o objetivo de investigar o desfecho clínico. Aqueles pacientes cujo contato não foi possível foram excluídos desta análise.

A investigação de prognóstico foi realizada considerando os desfechos “abstinência”, definida pela ausência do uso de cocaína desde a alta hospitalar, “lapso”, definido neste estudo pela ocorrência de 1 ou dois usos, e “recaída”, definida pela reinstalação dos antigos padrões de consumo de cocaína. Neste período, a investigação baseou-se no auto-relato do paciente. Desta forma, considerando que, entre os possíveis desfechos, a abstinência pode melhor associar-se à melhora do funcionamento global (Schulte et al., 2014; Vonmoos et al., 2014), optou-se por comparar os desfechos entre dois grupos distintos: “pacientes abstinentes” e “pacientes não-abstinentes” (este último incluindo aqueles que relataram qualquer episódio de uso). Ainda, o período referente a três meses, considerado crítico para o estabelecimento de maiores chances de abstinência duradoura, foi escolhido por sugerir melhor prognóstico quando este tempo é alcançado, estando compatível também com o conceito de remissão inicial indicado pelo atual DSM (Hasin et al., 2013). Devido ao fato de os pacientes terem participado de intervenções diferentes durante a internação (RN e placebo), foi realizada também uma análise complementar para investigar uma possível associação desta participação com o desfecho aqui definido.

3.3. Análise estatística

O cálculo amostral foi realizado com base no resultado da correlação encontrada em estudo preliminar (monografia de especialização em Dependência Química concluída em abril de 2015), entre o SCWT, Parte B, e a gravidade do transtorno baseada na soma de critérios ($P=,046$) (Lima, 2015). Desta forma, considerando-se α (alfa) igual a 5% e um poder de 90%, seriam necessários 49 indivíduos para que fosse detectada uma significância estatística semelhante. Ainda assim, optou-se pela inclusão de mais indivíduos, totalizando 68 participantes para a análise inicial, dos quais 65 participaram também da análise de prognóstico.

As diferenças entre as variáveis categóricas, para a comparação dos dados sociodemográficos, características clínicas e psiquiátricas, e dados do consumo de substâncias da amostra, foram calculadas através de análise descritiva simples e apresentadas em números brutos, porcentagens, médias e desvios-padrão. Os resultados dos testes neuropsicológicos foram registrados em valores brutos e transformados em z-score com base em dados normativos ou em estudos publicados que avaliaram amostras com características semelhantes. O z-score indica o quanto acima ou abaixo da média uma pontuação está em unidades de desvios-padrão.

A verificação da normalidade das variáveis de interesse foi efetuada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. As correlações entre as variáveis de uso e o desempenho cognitivo da amostra foram então investigadas através dos coeficientes de correlação de Pearson e Spearman, a depender da normalidade da distribuição dos dados. Ainda, o coeficiente de correlação de Kendall foi selecionado para as análises envolvendo a soma de critérios do DSM, por esta não ter apresentado distribuição normal e envolver amplitude baixa de variabilidade dos dados, ou seja, todos os pacientes da amostra apresentaram de seis a 11

critérios, com a maioria preenchendo 10 e 11 (ver adiante, Tabela 4). Para as análises de prognóstico, foram calculadas as diferenças das médias das variáveis de interesse entre os grupos “abstinente” e “não-abstinente” a partir do teste Wilcoxon-Mann-Whitney. Ainda, foi realizada a análise comparativa entre os dados categóricos “participação/não-participação no grupo intervenção (RN)” e o grupo “abstinente/não-abstinente” utilizando o teste Qui-Quadrado, com o objetivo de verificar se haveria diferença no resultado de prognóstico com a participação ou não na RN. Para as análises dos resultados, foi considerado o valor p menor que 0,05 como estatisticamente significativo. Para todas as análises estatísticas, foi utilizado o Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 18.

4. RESULTADOS

4.1. Processo de seleção e características sociodemográficas da amostra

Foram considerados 87 pacientes do protocolo de pesquisa anterior para as análises deste estudo. Durante a execução das análises, 19 pacientes foram excluídos pelos seguintes motivos: três pacientes por terem apresentado diagnósticos de exclusão (epilepsia, psicose e vírus da imunodeficiência humana – HIV, separadamente), identificados durante a internação; doze pacientes por não apresentarem dados suficientes na SCID e/ou divergência entre dados da SCID e da ASI com relação aos critérios preenchidos (sem possibilidade de esclarecimento com o prontuário médico); um paciente por ausência de dados da avaliação neuropsicológica (interrupção da internação antes da negativação); e, finalmente, três pacientes por terem apresentado QI estimado inferior a 70 pontos (Figura 1).

Com relação à análise de prognóstico, que teve como objetivo investigar a resposta ao tratamento três meses após a alta hospitalar e entender sua relação com os indicadores de gravidade propostos, três dos 68 pacientes inicialmente incluídos na avaliação inicial foram excluídos por ausência de dados. Isso ocorreu devido à impossibilidade de contato com estes pacientes após a internação, restando 65 pacientes para a análise de prognóstico.

Figura 1 – Fluxograma de seleção da amostra durante a execução do projeto

Com relação ao perfil sociodemográfico, a amostra foi composta em sua maioria por indivíduos do sexo masculino, caucasianos, com idade média de 32 anos e QI médio de 98 pontos (Tabela 4). Todos os participantes referiram a cocaína como substância de escolha e principal motivo da busca por tratamento, no entanto 45 pacientes também reportaram o uso de outras substâncias, principalmente tabaco, álcool e maconha. A média de idade de início do uso da cocaína da amostra foi 18 anos, a média de duração em anos de uso regular

foi de 10 anos e de uso recente, considerando os últimos 30 dias, foi de aproximadamente 20 dias. Além disso, a investigação clínica detalhada indicou que todos os participantes preencheram seis ou mais critérios, sendo que a maior parte preencheu 10 e 11 critérios. Desta forma, todos os pacientes receberam o diagnóstico de “TUC grave”.

Tabela 4 – Caracterização sociodemográfica, do uso de substâncias e total de critérios clínicos preenchidos por indivíduos da amostra

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DA AMOSTRA

Gênero, sexo masculino, n (%)	59 (87%)
Etnia, caucasiano, n (%)	51 (75%)
Idade (anos), média ($\pm$ DP)	32.0 (6.6)
Anos de educação, média ($\pm$ DP)	11.9 (3.1)
Quociente de Inteligência, média ($\pm$ DP)	97.8 (14.5)

CARACTERIZAÇÃO DO USO DE SUBSTÂNCIAS

Uso de cocaína apenas, n (%)	23 (34%)
Uso de múltiplas substâncias incluindo cocaína, n (%)	45 (66%)
Cocaína fumada (crack), n (%)	21 (31%)
Idade de início do uso de cocaína, média ($\pm$ DP)	18.0 (3.6)
Anos de uso regular de cocaína, média ($\pm$ DP)	10.4 (7.1)
Dias de uso recente de cocaína, média ($\pm$ DP)	19.5 (9.0)

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O NÚMERO DE CRITÉRIOS CLÍNICOS PREENCHIDOS (TUC grave*)

N (%)	TOTAL DE CRITÉRIOS
1 (2%)	6
10 (15%)	8
9 (13%)	9
27 (39%)	10
21 (31%)	11

NOTA: TUC: Transtorno por Uso de Cocaína; *Todos os pacientes da amostra preencheram seis ou mais critérios, que corresponde à categoria “grave” do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5).

4.2. Características do funcionamento cognitivo dos pacientes da amostra

Os resultados brutos dos testes neuropsicológicos, registrados em termos de “tempo para completar a tarefa”, “número de erros” e “escores totais”, encontram-se apresentados em desempenho médio e desvio-padrão (Tabela 5). Desta forma, quando comparado ao desempenho de amostras da população geral/saudável, pode-se observar que os indivíduos que compuseram a amostra deste estudo apresentaram desempenho cognitivo na faixa média na maior parte dos testes. Porém, identificou-se desempenho “inferior” no SCWT parte C (erros) e “médio inferior” na FAB, o que sugere a presença de prejuízo importante em controle cognitivo e alteração significativa (um pouco mais sutil) em funcionamento executivo global.

Tabela 5 – Desempenho da amostra em valores absolutos quando comparado a amostras da população geral

TESTE NEUROPSICOLÓGICO, MEDIDA UTILIZADA	AMOSTRA (N=68) Média (±DP)	DADOS/AMOSTRAS NORMATIVAS Média (±DP)	Z-score	Classificação
TMT parte A, <i>Tempo</i>	29,27 (±9,2)	35,36 (±10,7) ^a	0,57	Média
TMT parte B, <i>Tempo</i>	75,48 (±35,1)	69,58 (±26,3) ^a	(0,22)	Média
SCWT parte B, <i>Tempo</i>	18,44 (±10,9)	17,91 (±5,7) ^a	(0,09)	Média
SCWT parte B, <i>Erros</i>	0,04 (±0,7)	0,03 (±0,2) ^b	(0,05)	Média
SCWT parte C, <i>Tempo</i>	26,61 (±11,3)	27,68 (±8,7) ^a	0,12	Média
SCWT parte C, <i>Erros</i>	0,91 (±1,4)	0,23 (0,5) ^b	(1,36)	Inferior
Dígitos Diretos, <i>Escore</i> s	6,51 (±2,0)	6,63 (±2,5) ^c	(0,05)	Média
Dígitos Indiretos, <i>Escore</i> s	5,01 (±1,7)	6,25 (±2,4) ^c	(0,52)	Média
FAB Total, <i>Escore</i> s	15,75 (±1,6)	16,65 (±1,2) ^d	(0,75)	Médio inferior

FONTES: ^aCampanholo et al., 2014; ^bSpreen e Strauss, 1998; ^cCunha et al., 2010; ^dCunha, 2005.

NOTA: TMT: Trail Making Test; SCWT: Stroop Color-Word Test; FAB: Frontal Assessment Battery. Classificação realizada com base em tabela de conversão psicométrica de Spreen e Strauss, 1998.

4.2. Associações entre o funcionamento cognitivo, uso de cocaína e os critérios clínicos

Os resultados das análises de correlação entre o funcionamento neuropsicológico e as variáveis idade de início, anos de uso regular, uso recente nos últimos 30 dias e gravidade (de acordo com os critérios clínicos) estão apresentados na tabela 6.

Tabela 6 – Correlações entre variáveis de uso de cocaína e total de critérios com o desempenho nos testes neuropsicológicos

TESTE NEUROPSICOLÓGICO, MEDIDA UTILIZADA	IDADE DE INÍCIO		ANOS DE USO REGULAR		USO RECENTE		CRITÉRIOS DSM-5	
	Correlação	P	Correlação	P	Correlação	P	Correlação	P
TMT parte A, <i>tempo</i>	,030 ^a	,807	,151 ^a	,218	,260^b	,033*	(,005) ^c	,956
TMT parte B, <i>tempo</i>	,089 ^a	,470	,106 ^a	,388	,177 ^b	,149	,043 ^c	,644
SCWT parte B, <i>tempo</i>	,006 ^a	,963	,208 ^a	,092	,110 ^b	,374	(,090) ^c	,348
SCWT parte B, <i>erros</i>	(,137) ^a	,268	(,135) ^a	,277	(,095) ^b	,444	,018 ^c	,877
SCWT parte C, <i>tempo</i>	(,141) ^b	,256	,218 ^b	,077	,327^b	,007*	,014 ^c	,882
SCWT parte C, <i>erros</i>	(,339)^b	,005*	,169 ^b	,172	,157 ^b	,205	(,111) ^c	,295
Digitos Diretos, <i>escores</i>	,146 ^a	,235	(,153) ^a	,212	(,258)^b	,034*	(,129) ^c	,190
Digitos Indiretos, <i>escores</i>	,105 ^a	,395	(,207) ^a	,090	(,366)^b	,002*	(,049) ^c	,625
FAB TOTAL, <i>escores</i>	(,107) ^a	,385	(,290)^a	,017*	(,164) ^b	,183	(,031) ^c	,759

NOTA: DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth version; TMT: Trail Making Test; SCWT: Stroop Color-Word Test; FAB: Frontal Assessment Battery; (*) P-valores<0.05.

^a Valores calculados usando o coeficiente de correlação de Pearson (r).

^b Valores calculados usando o coeficiente de correlação de Spearman (ρ).

^c Valores calculados usando o coeficiente de correlação de Kendall (τ).

Em suma, foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a idade de início do uso de cocaína e o número de erros no SCWT, parte C, indicando que quanto mais precoce o uso, pior o desempenho em controle cognitivo/inibitório. Ainda, observou-se relação relevante entre a quantidade de anos de uso de cocaína (duração do uso) com a pontuação total na FAB, indicando pior funcionamento executivo global entre aqueles com maior tempo de uso regular da substância. Um maior número de associações estatisticamente significantes foi encontrado entre dias de uso recente e os testes TMT,

parte A, SCWT, parte C, dígitos diretos (DD) e dígitos indiretos (DI), apontando pior desempenho em velocidade de processamento, controle cognitivo/inibitório, amplitude da atenção e memória de trabalho, respectivamente, entre os pacientes que fizeram uso de cocaína de modo mais frequente (em dias de uso) no último mês. Como se pode observar, foram identificadas associações significantes entre todas as variáveis de uso de cocaína e aspectos do funcionamento cognitivo, mas não foram detectadas associações significantes entre o funcionamento neuropsicológico e a soma de critérios do DSM-5.

As correlações significantes (P -valor < 0.05) encontram-se também apresentadas a seguir em gráficos (Figura 2) para melhor visualização dos resultados obtidos.

Figura 2 – Diagramas de dispersão refletindo cada resultado de correlação significativa entre medidas de funcionamento cognitivo e padrões de uso de cocaína

4.3. Diferenças entre grupos de acordo com prognóstico

A partir da investigação de prognóstico, realizada três meses após a alta hospitalar, foi possível identificar que, entre os 65 pacientes contatados, 51 permaneceram abstinentes (aproximadamente 78%).

Os resultados evidenciam uma diferença significativa entre pacientes “abstinentes” e “não-abstinentes” com relação ao número de critérios. Mais especificamente, pacientes que se mantiveram abstinentes três meses após a alta hospitalar apresentaram menos critérios na avaliação inicial (Tabela 7).

Tabela 7 – Comparação dos indicadores de gravidade propostos entre os grupos de pacientes abstinentes e não-abstinentes

INDICADORES DE GRAVIDADE	GRUPO NÃO-ABSTINENTE (LAPSO + RECAÍDA) N=51	GRUPO ABSTINENTE N=14	P
Idade de início	17,78 (3,87)	19,07 (2,75)	0,088*
Anos de uso regular	10,62 (6,91)	9,71 (8,33)	0,544
Dias de uso recente	20,37 (8,76)	16,78 (9,55)	0,170
TOTAL de critérios do DSM-5	10,12 (0,90)	8,86 (1,40)	0,002**
TMT parte A, <i>tempo</i>	29,85 (9,48)	27,78 (9,05)	0,620
TMT parte B, <i>tempo</i>	71,83 (30,81)	85,00 (44,46)	0,250
SCWT parte B, <i>tempo</i>	17,49 (4,64)	16,43 (4,33)	0,515
SCWT parte B, <i>erros</i>	0,04 (0,28)	0,07 (0,26)	0,346
SCWT parte C, <i>tempo</i>	27,42 (11,24)	24,49 (12,58)	0,070*
SCWT parte C, <i>erros</i>	2,68 (12,24)	1,00 (1,41)	0,957
Digitos Diretos, <i>escores</i>	6,50 (2,04)	6,57 (2,10)	0,746
Digitos Indiretos, <i>escores</i>	4,94 (1,66)	5,50 (1,65)	0,290
FAB TOTAL, <i>escores</i>	15,78 (1,40)	16,00 (1,92)	0,383

NOTA: DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth version; TMT: Trail Making Test; SCWT: Stroop Color-Word Test; FAB: Frontal Assessment Battery; (**) P -valor $<0,05$; (*) $0,05<P<0,1$.

Além disso, os resultados apontam uma tendência ($0,05<P<0,1$) para idade de início do uso mais baixa no grupo que não se manteve abstinente, além de pior desempenho no SCWT, parte C, referente ao tempo para completar a tarefa. Apesar de não ter atingido o

limiar para significância estatística, estas tendências dos indicadores de gravidade propostos entre os grupos podem sugerir pacientes menos graves no grupo “abstinentes”.

Vale ressaltar que os resultados da análise entre as variáveis categóricas referentes à participação dos pacientes no grupo intervenção (RN) e o prognóstico investigado (abstinência/não-abstinência três meses após a alta hospitalar) demonstrou que não havia diferenças significantes entre os grupos ($P=,603$), o que permitiu a análise de prognóstico de forma independente.

5. DISCUSSÃO

5.1. Funcionamento cognitivo, variáveis de uso e critérios clínicos

Este estudo teve como parte dos objetivos a investigação das associações existentes entre as variáveis de uso de cocaína e a concepção de gravidade do TUC, baseada na soma de critérios, com o desempenho cognitivo em uma amostra de pacientes submetidos a tratamento em regime de internação para o tratamento do transtorno. As análises de correlação revelaram associações significantes entre idade de início, duração do uso em anos e uso recente, definido por número de dias de uso no último mês, com o funcionamento cognitivo, reforçando a relevância destas variáveis na predição de alterações cognitivas em indivíduos com o uso crônico de substâncias (Bolla et al., 1999; Verdejo-García et al., 2007; Del Mar Capella et al., 2015). No entanto, não foi encontrada associação entre a soma dos critérios clínicos com base no DSM-5 e os resultados dos testes neuropsicológicos utilizados.

A idade de início do uso de substâncias, por exemplo, parece exercer forte influência sobre a ocorrência de problemas comportamentais e psicossociais na vida (Castellanos-Ryan et al., 2013), além de predizer o desenvolvimento do transtorno em aproximadamente 30% entre aqueles que iniciam o uso antes dos 18 anos (Castellanos-Ryan et al., 2013; Grant e Dawson, 1998). Assim, os resultados que apontam a relação entre a idade de início mais precoce do uso de cocaína com pior desempenho em controle cognitivo nos pacientes corroboram a ideia de que a exposição à substância em fases importantes do neurodesenvolvimento, como é o caso da adolescência, influencia negativamente a

formação de recursos mentais importantes para a vida adulta (Adinoff et al., 2014; Del Mar Capella et al., 2015; Lopes et al., 2017). Este dado torna-se especialmente relevante quando interpretado com base no desempenho da amostra no SCWT, cuja pontuação em erros indicou uma classificação inferior quando comparada à média esperada.

Estudos investigando a relação entre idade de início do uso de cocaína e o funcionamento cognitivo têm apontado déficits em medidas cognitivas mais globais (Vonmoos et al., 2013), além de prejuízos em medidas mais específicas, como amplitude da atenção, memória de trabalho, atenção sustentada, memória declarativa e funções executivas separadamente (Lopes et al., 2017). Entre poli-usuários com uso predominante de cocaína, foram encontrados déficits em velocidade de processamento, percepção visual e planejamento entre aqueles com início do uso antes dos 17 anos (Del Mar Capella et al., 2015). Além disso, resultados de estudos longitudinais sugerem maior persistência destes déficits entre indivíduos que iniciaram o uso mais cedo (Schulte et al., 2014; Vonmoos et al., 2014).

Vale ressaltar que as idades utilizadas nas investigações sobre idade de início podem representar um problema, pois as mesmas variam significativamente entre os estudos. Sobre este aspecto, alguns autores defendem a utilização de parâmetros uniformes referentes à ontogenia do cérebro, que envolve picos de desenvolvimento de regiões e sistemas cerebrais específicos que ocorreriam até os 16 anos, sendo esta, portanto, a faixa etária considerada de maior risco (Del Mar Capella et al., 2015). De acordo com o diagrama de dispersão entre o número de erros na parte C do teste SCWT e a idade de início apresentado nos resultados deste estudo (Figura 2), podemos observar que grande parte dos pacientes que cometeram mais erros no teste situava-se na faixa entre 15 e 16 anos (quando

começaram a fazer uso da cocaína), o que pode ser considerada adequado para a análise e interpretação proposta. Ainda, considerando o desempenho observado neste teste, o número de erros significativamente acima do esperado sugere de fato um prejuízo com relação ao controle cognitivo/inibitório na amostra estudada, induzindo a erros baseados em precipitação de respostas e impulsividade elevada. Desta forma, os dados inéditos obtidos aqui ampliam os achados da literatura apontando o envolvimento de funções importantes relacionadas ao controle de comportamento na iniciação precoce do uso de cocaína. Apesar de não ser possível determinar se os achados citados são adquiridos ou são características pré-existentes das amostras investigadas, esta simples informação pode ser particularmente importante para finalidades clínicas (Lopes et al., 2017; Weiss e Petry, 2014).

Com relação aos anos de uso regular da cocaína, os resultados sugerem que a duração do uso da droga por indivíduos da amostra influenciou o funcionamento executivo global, medido pela FAB, uma bateria breve de detecção de disfunção executiva (Cunha et al., 2010; Dubois et al., 2000). Além disso, de acordo com a análise de desempenho cognitivo da amostra, a pontuação nesta bateria mostrou-se levemente abaixo da esperada quando comparada a amostras saudáveis, o que aumenta a importância da variável “duração do uso em anos” na investigação de gravidade do caso. Os subtestes da FAB avaliam a capacidade de abstração, flexibilidade mental, programação motora, sensibilidade à interferência, controle inibitório e autonomia ambiental, funções intimamente relacionadas ao lobo frontal (Dubois et al., 2000). De fato, o uso crônico da substância tem sido associado de modo consistente com déficits em monitoramento e inibição do comportamento, regulação emocional, memória de trabalho e tomada de decisão, por exemplo, funções relacionadas a anormalidades de funcionamento pré-frontal (Bechara et al., 2001; Garrison e Potenza,

2014; Goldstein e Volkow, 2002). Ainda, existe um consenso de que as FE são relevantes para a recuperação e um maior aproveitamento do tratamento, e por isso devem ser alvo de investigação clínica (Goldstein e Volkow, 2011; Kwako et al., 2016; Volkow et al., 2015).

Considera-se importante ressaltar que o uso crônico, entendido como o estágio do transtorno caracterizado pela manutenção do uso da substância apesar das consequências negativas, envolve a exposição prolongada ao uso (Volkow et al., 2015), mas a utilização generalizada da terminologia nos estudos deixa de especificar diferenças no histórico de uso entre esta população que podem ser importantes. Por exemplo, a investigação da duração do uso em anos foi relevante para detectar piores desempenhos em algumas FE entre usuários de múltiplas substâncias, que incluiu planejamento e velocidade de processamento (Del Mar Capella et al., 2015). Outros estudos parecem confirmar o impacto negativo da duração do uso de cocaína no cérebro, apesar de ainda divergirem em relação a quais domínios cognitivos seriam mais afetados com a exposição mais prolongada ao uso de substâncias (Madoz-Gúrpide et al., 2011; Verdejo-García et al., 2007).

Bolla et al. (1999), ao investigar diferentes variáveis de uso, concluíram que a cronicidade do uso estava relacionada a maiores prejuízos em uma amostra de pacientes usuários de cocaína, mas os principais efeitos foram observados com a medida de intensidade (em gramas por semana), quando comparada à duração do uso. No entanto, a média de anos de uso de cocaína na amostra do estudo foi de 6 a 7 anos, enquanto que a amostra do presente estudo apresentou duração média de uso superior (i.e., aproximadamente 10 anos de uso regular de cocaína), o que pode ajudar a explicar as diferenças nos achados. Diante do exposto, acredita-se que a identificação dos anos de uso regular na caracterização de gravidade de pacientes com TUC deve auxiliar na

diferenciação de intensidade e localização dos déficits, que pode depender da duração da exposição contínua do cérebro à determinada substância.

O uso recente, por sua vez, foi a variável mais associada com aspectos do funcionamento cognitivo avaliados neste estudo. Os resultados evidenciaram correlação significativa entre mais dias de uso recente com maior tempo para completar a parte A do teste TMT e a parte C do SCWT, denotando piores desempenhos em velocidade de processamento e controle cognitivo/inibitório entre aqueles que tiveram mais dias de uso no mês anterior à internação. Desta forma, os resultados sugerem que pacientes com uso recente mais frequente precisariam de mais tempo para executar ações controladas (i.e., no caso, seguir regras oferecidas pelo avaliador) e para inibir respostas mais automáticas. Vale ressaltar que a amostra, mesmo apresentando o tempo gasto para completar a tarefa dentro da média, cometeu mais erros neste teste, sugerindo dificuldades importantes na inibição de respostas. Ainda, foram identificadas associações entre uso recente de cocaína com a amplitude da atenção e memória de trabalho, funções também consideradas relevantes para a aderência ao tratamento e emissão de respostas alternativas ao uso. Desta forma, a capacidade de processar informações adequadamente, inibir comportamentos habituais, manter a atenção em estímulos relevantes e manipular informações de maneira a tomar melhores decisões podem ser cruciais para o processo inicial de recuperação (Aharonovich et al., 2006; Verdejo-García et al., 2012) e podem sofrer influência da frequência do uso recente da substância. Considerando ainda que o tempo de abstinência pode influenciar as alterações cognitivas identificadas, a utilização dos exames toxicológicos neste estudo como forma de permitir um período de desintoxicação mínimo para a avaliação do funcionamento cognitivo foi importante para as considerações apontadas sobre a

importância desta variável na caracterização de gravidade do TUC em fases iniciais do tratamento.

Apesar das FE serem o principal alvo de investigação de grande parte dos estudos relacionando o TUC com prejuízos cognitivos, a literatura ainda diverge em alguns aspectos, principalmente com relação ao tipo e à gravidade destes prejuízos. De acordo com Bolla et al. (1999), diferentes achados sobre os efeitos do uso no funcionamento cognitivo podem ser atribuídos a padrões de uso diferentes muitas vezes não discriminados ou investigados nos estudos sobre o tema. Além disso, cuidados com relação a outros aspectos metodológicos, como tempo de abstinência e bateria de avaliação utilizada, também são citados nos estudos como fatores que dificultam a generalização dos achados (Bolla et al., 1999; DiSclafani et al., 2002; Verdejo-García et al., 2007). Desta forma, a idade de início e aspectos de padrão de uso, como duração, intensidade e frequência, têm se mostrado relevantes para a compreensão da extensão dos prejuízos cognitivos encontrados e, por isso, passam a ser salientados cada vez mais entre os estudos (Bolla et al., 1999; Del Mar Capella et al., 2015; Verdejo-García et al., 2007; Vonmoos et al., 2013; Schulte et al., 2014). Por outro lado, relações consistentes entre os prejuízos cognitivos mais comuns e as dificuldades comportamentais investigadas nos critérios clínicos são descritas na literatura (Cunha et al., 2010; Czapla et al., 2015). Dentro desta lógica, este estudo teve como hipóteses principais que tanto as variáveis de uso como a gravidade baseada em critérios clínicos teriam relação com o funcionamento cognitivo dos pacientes.

Considerando a ausência de correlações significantes entre os resultados dos testes neuropsicológicos e a soma de critérios clínicos da amostra, algumas das discussões existentes na literatura sobre a nova concepção de gravidade proposta pelo DSM-5 podem

contribuir para explicar este achado. Uma possível explicação, por exemplo, é que os critérios estão sendo concebidos de maneira dicotômica, o que impede a verificação das diferentes intensidades destas manifestações clínicas. Assim, uma pessoa que apresenta intensos e frequentes desejos pelo uso (ou fissura) é considerada tão grave quanto àquela que apresentou o sintoma uma única vez, ou seja, durante uma investigação clínica, ambas preencheriam o critério. Estudos que discutem as mudanças feitas no DSM-5 apresentam sérias preocupações no que se refere à arbitrariedade da soma de critérios proposta (Belin et al., 2013; Kopak et al., 2014; Martin et al., 2011). Ainda, alguns autores vão sugerir a existência de sintomas mais intimamente ligados às alterações cerebrais ocorridas na adição, que envolvem os sintomas de tolerância, abstinência, uso maior que pretendido, tentativas mal sucedidas de controle ou interrupção e muito tempo gasto, além da fissura (Martin et al., 2014). Apesar destes remeterem ao conjunto de critérios investigados no antigo conceito de dependência (com exceção do critério de fissura), esta concepção estaria mais de acordo com o modelo da adição como doença do cérebro.

Os resultados envolvendo uma relação importante entre variáveis de uso e testes altamente confiáveis de investigação com esta população sugere que avaliações de funcionamento cognitivo são representativas neste contexto (Bolla et al., 1999; Cunha et al., 2010; Streeter et al., 2008). As relações observadas a partir dos resultados do SCWT, por exemplo, corroboram diversos estudos que apontam o valor preditivo deste teste com a população investigada (Garavan e Hester, 2007; Mitchell et al., 2013; Streeter et al., 2008). Sabe-se ainda que mensurar a quantidade e frequência do consumo de substâncias ilícitas é considerada uma tarefa delicada e, principalmente por esta razão, deixou de ser acrescentada como critério dos transtornos por uso de substâncias na última revisão do

DSM (Hasin et al., 2013). Assim, a identificação de associações entre variáveis de uso e testes relativamente simples para uso com esta população pode favorecer a implementação destes instrumentos na prática clínica visando a discriminação de indivíduos mais afetados. Instrumentos de rastreio cognitivo já têm sido recomendados para a diferenciação de quadros sugestivos de demência, contribuindo para a confiabilidade diagnóstica destes indivíduos e para a melhor definição de planos de intervenção (Nussbaum, 2013; Simpson, 2014). Diante dos achados, acredita-se que o uso de testes neuropsicológicos pode não somente aumentar a confiabilidade do diagnóstico, mas também oferecer avaliações prospectivas, oferecendo dados objetivos de melhora, manutenção ou mesmo piora da condição clínica em questão.

Diante do exposto e considerando o caráter ainda pouco objetivo das investigações sobre a gravidade do TUC, sugere-se que a avaliação clínica considere dados complementares à investigação dos critérios para sua caracterização adequada. Os padrões de uso, assim como dados da história clínica e social, como os oferecidos pela ASI, além da investigação de condições comórbidas, fornecem dados relevantes para uma caracterização mais acurada da condição atual e, conseqüentemente, das necessidades do paciente (McLellan et al., 2006; Preuss et al., 2014; Kwako et al., 2016). No entanto, apesar da ASI oferecer informações complementares à investigação dos critérios clínicos para diagnóstico, os dados coletados podem depender não somente da experiência do avaliador como também de fatores como motivação, tolerância e capacidade cognitiva do avaliado em oferecer respostas confiáveis. Além disso, uma possível investigação de rastreio do funcionamento cognitivo do indivíduo com histórico de uso problemático ainda é negligenciada no instrumento. Desta forma, existe um consenso na literatura sobre a

necessidade da inclusão de indicadores objetivos, como a avaliação do funcionamento cognitivo, para melhorar a confiabilidade diagnóstica e o tratamento oferecido para esta população (Kwako et al., 2016; Verdejo-García, 2017).

5.2. Valor preditivo dos indicadores de gravidade propostos

A análise das diferentes medidas de gravidade propostas com o prognóstico da amostra, três meses após a alta hospitalar, apontou uma diferença significativa entre os desfechos “abstinência” e “não-abstinência” com relação à gravidade dos sintomas clínicos. Assim, pode-se sugerir que pacientes considerados mais graves por terem apresentado maior número de critérios teriam menores chances de manter-se em abstinência após alta de tratamento em regime de internação breve. Além disso, os resultados sugerem diferenças nas médias de idade e de desempenho no SCWT entre os desfechos investigados, o que indicaria tendência à precocidade e pior tempo para completar tarefa de controle cognitivo, respectivamente, entre pacientes não-abstinentes.

A relação identificada entre a gravidade dos sintomas clínicos com o prognóstico é importante, visto que a investigação de critérios continua sendo a referência clínica principal para o diagnóstico do transtorno, além de ser um método simples e prático para caracterização da gravidade (Hasin et al., 2013). No entanto, considerando que todos os pacientes da amostra estudada foram caracterizados como graves, algumas considerações acerca da utilidade dos critérios e, principalmente, das categorias diagnósticas do DSM (diferenciação tri-categórica de gravidade) merecem atenção.

Em substituição à escala categórica de gravidade, optou-se por utilizar, neste estudo, a contagem de critérios de forma dimensional. Desta forma, apesar dos pacientes da amostra

apresentarem o número de critérios mínimos para o diagnóstico de “TUC grave”, a diferenciação da soma de critérios entre pacientes abstinentes e não-abstinentes foi fundamental para se pensar em vulnerabilidade pós-alta. Da mesma forma, Fazzino et al. (2014), ao demonstrarem os efeitos da intervenção breve em pacientes com o transtorno por uso de álcool, questionam a utilidade (ou mesmo a confiabilidade) dos pontos de corte definidos no manual. Segundo os autores, a melhora observada nos sintomas após a intervenção não implicou em mudança categórica do diagnóstico (de “grave” para “moderado”, por exemplo), porém a escala totalmente dimensional foi útil na predição de redução do consumo (Fazzino et al., 2014).

De acordo com estes resultados, pode-se pensar que existem diferenças importantes entre os pacientes da categoria “grave” que precisam ser melhor elucidadas. Pode-se questionar, por exemplo, se pacientes que preenchem o número mínimo de critérios desta categoria (6 a 7 critérios, por exemplo) necessitam de intervenções semelhantes aos pacientes que preenchem 10 ou 11 critérios, ou mesmo se um conjunto de critérios específicos (entre os 11 critérios atuais) seria suficiente para distinguir pacientes mais graves. Partindo da hipótese de que as categorias diagnósticas atuais não são suficientes para diferenciar os pacientes afetados pelo TUC e guiar condutas clínicas (Kopak et al., 2014; Lane e Sher, 2014), discute-se aqui a importância de se pensar a inserção de investigações objetivas e confiáveis para complementar a avaliação destes pacientes e, com isso, elevar as chances de melhores prognósticos.

A utilização de indicadores objetivos no contexto diagnóstico pode ser extremamente útil na identificação de subgrupos de pacientes mais vulneráveis. Por exemplo, o fato de todos os pacientes da amostra deste estudo pertencerem à uma mesma categoria do DSM de

acordo com a análise inicial (o que poderia explicar a ausência de correlações com o funcionamento cognitivo) não exclui a importância de se diferenciar gravidade e otimizar os resultados do tratamento de pacientes mais afetados, visto que apenas 14 de um total de 65 pacientes mantiveram-se abstinentes após a alta. Uma das alternativas a ser pensada a partir dos dados apresentados neste estudo, seria dividir a categoria “grave” em duas outras, “grave” (6-8 sintomas) e “muito grave” (9-11 sintomas).

Dentro desta perspectiva, estudos apontam a influência dos padrões de uso de cocaína e do funcionamento cognitivo sobre o curso da doença e prognóstico de pacientes com TUC (Bechara et al., 2001; Czapla et al., 2015; Vonmoos et al., 2014; Weiss e Petry, 2014). Estudos têm demonstrado relações entre prejuízos cognitivos e exposição precoce ao uso de substâncias que, por sua vez, relacionam-se com piores respostas ao tratamento (Adinoff et al., 2014; Del Mar Capella et al., 2015; Vonmoos et al., 2014; Weiss e Petry, 2014). Pior desempenho em controle inibitório parece ser um preditor de recaída também entre pacientes em tratamento para o consumo de álcool após seis meses de abstinência monitorada (Czapla et al., 2015). Além de sua relevância para a execução de comportamentos direcionados a metas, o controle cognitivo é também entendido como um fator importante para a manutenção da abstinência (Garavan e Hester, 2007). Neste sentido, testes como o SCWT podem ser extremamente úteis para predizer riscos de recaída entre pacientes com TUC. Ainda, considerando as relações identificadas entre padrões de uso e desempenho cognitivo, questiona-se aqui se a abstinência inicial “forçada” promovida pelo ambiente controlado teria favorecido o prognóstico de alguns destes pacientes. De qualquer forma, com base nos resultados obtidos, não foi possível entender como as medidas

objetivas (padrões de uso e funcionamento cognitivo) relacionaram-se com os critérios clínicos apresentados em cada um dos grupos de pacientes.

De qualquer forma, acredita-se que as manifestações mais graves do transtorno podem beneficiar-se de intervenções mais extremas, como internações visando a abstinência total de substâncias (Kopak et al., 2014). Além disso, mesmo quando submetidos a tratamentos mais intensivos, pacientes graves podem necessitar de outras estratégias terapêuticas, como abordagens de reabilitação direcionadas às funções cognitivas afetadas (Del Mar Capella et al., 2015; Gonçalves et al., 2014; Verdejo-Garcia et al., 2007). Pode-se pensar ainda que o encaminhamento de pacientes para intervenções focadas na estimulação destas funções em regime ambulatorial pode ser uma alternativa para casos menos graves, visto que constantes internações podem levar também a efeitos adversos (Czapla et al., 2015). Assim, com base nas dúvidas ainda existentes sobre as possibilidades de intervenção que seriam de fato eficazes para as diferentes manifestações do TUC, pode-se afirmar que os critérios, apesar de terem apontado pacientes mais suscetíveis à recaída neste estudo, não foram úteis para indicar quais os aspectos que precisariam ser abordados na fase inicial do tratamento. Por outro lado, os achados referentes às variáveis de uso e de desempenho cognitivo na análise inicial e a possível influência destas sobre o prognóstico sugerem que estes dados podem auxiliar significativamente o planejamento da intervenção. Esta observação talvez seja especialmente útil entre aqueles preenchendo maior número de critérios, visto que estes estariam mais propensos à recaída mesmo após um período de abstinência controlada.

Vale ressaltar que a ausência de diferenciação de pacientes que apresentaram qualquer tipo de uso após a alta (ou seja, inclusão de lapso e recaída em um mesmo grupo) pode ter impedido a identificação da relação das variáveis de interesse com outros desfechos

considerados satisfatórios. Por exemplo, é entendido que o lapso, dependendo da forma como é vivenciado e/ou tratado, pode aumentar ou diminuir a probabilidade da recaída efetiva ocorrer (Marlatt e Witkiewitz, 2009). Um estudo longitudinal com pacientes com uso de cocaína demonstrou que alterações nos padrões de consumo foram sugestivos de melhora cognitiva, o que não necessariamente envolveu abstinência (Vonmoos et al., 2014). Apesar da importância de verificar outros desfechos no processo de recuperação de pacientes com TUC, a ocorrência do uso eventual pode sugerir a presença de sintomas clínicos e a reinstalação de mecanismos neurobiológicos associados ao transtorno, o que indicaria maior vulnerabilidade à recaída entre estes pacientes (Hanlon et al., 2016; Volkow et al., 2015).

Desta forma, estudos futuros buscando elucidar a influência de diferentes combinações entre os indicadores de gravidade propostos com diferentes desfechos clínicos destes pacientes podem contribuir para uma melhor compreensão dos fatores associados a piores respostas ao tratamento, visando aprimorar as estratégias de intervenção para esta população.

5.3. Forças e limitações do estudo

As forças deste estudo incluem: (1) controle sistemático da abstinência entre os pacientes avaliados promovido pelo tratamento em regime de internação ao qual os pacientes foram submetidos; (2) utilização de exame toxicológico para a identificação do uso recente da cocaína e da abstinência, para garantir maior homogeneidade da amostra e evitar a detecção de alterações cognitivas relacionadas aos efeitos agudos da cocaína, respectivamente; (3) investigação detalhada dos sintomas clínicos como forma de superar

as dificuldades encontradas na operacionalização de critérios para determinação de gravidade; (4) inclusão de pacientes sem comorbidades psiquiátricas graves ou outras condições que poderiam afetar o funcionamento cognitivo; e (5) seleção de testes neuropsicológicos sensíveis à população estudada e que podem ser facilmente adaptados na rotina clínica dos serviços de saúde.

Por sua vez, o estudo apresenta algumas limitações que podem dificultar a generalização dos achados como: (1) a ausência de indivíduos menos afetados (pacientes preenchendo de dois a cinco critérios) pode ter limitado a observação de possíveis relações entre as variáveis investigadas com manifestações moderadas ou leves do TUC; (2) a coleta de dados de prognóstico contou com o relato do paciente e, em alguns casos, realizado apenas por telefone, o que pode não ser tão confiável quanto uma avaliação formal presencial e com testagem toxicológica; e (3) a amostra composta por pacientes que reportaram o uso de outras substâncias pode influenciar os resultados no desempenho cognitivo e/ou sugerir pacientes mais graves. No entanto, considerando a importância de se caracterizar prejuízos em pacientes com TUC grave que sejam representativos para a prática clínica, a avaliação de pacientes com uso de múltiplas substâncias neste contexto parece aceitável.

6. CONCLUSÕES

Achados deste estudo reforçam a relação entre cronicidade do uso (refletida pelos padrões de uso) e o desempenho cognitivo de pacientes com TUC. Dias de uso recente de cocaína foi a variável mais preditiva de pior desempenho cognitivo, que envolveu velocidade de processamento, controle cognitivo, amplitude da atenção e memória de trabalho. Além disso, observou-se uma associação entre precocidade e duração do uso com controle inibitório e funcionamento executivo, respectivamente.

Por sua vez, a gravidade de sintomas clínicos, avaliada de acordo com as diretrizes atuais do DSM-5, parece sugerir pacientes mais vulneráveis três meses após período de internação breve. Desta forma, apesar de não terem sido identificadas diferenças significantes com relação às demais variáveis investigadas entre os grupos dos pacientes abstinentes e não-abstinentes, a análise integrada dos resultados aponta a importância da caracterização objetiva de gravidade do TUC. A presença de déficits em controle inibitório encontrada na amostra, suas relações com os padrões de uso e a possível relevância deste aspecto no prognóstico, por exemplo, sugere fortemente que a avaliação da presença (ou não) de determinados prejuízos cognitivos poderia ser incorporada ao sistema de investigação diagnóstico indicando também alvos importantes de intervenção.

Dentro desta perspectiva, a possibilidade de integrar os diferentes indicadores de gravidade existentes no processo diagnóstico deve favorecer decisões clínicas com base em evidências e, como consequência, melhorar as taxas de sucesso após o tratamento.

7. ANEXOS

Anexo A: Aprovação do Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)

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**

Anexo B: 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 ____ / ____ / ____

Anexo C: 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

ANOTE A DATA DO USO MAIS PESADO E DESCREVA O PADRÃO:

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.

E1

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,* E 10

?= 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 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)

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

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

(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).

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

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

CRITÉRIOS PARA DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL

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 freqüentemente 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

Transformos por uso de substância, E 5

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

Transtornos por uso de substância, E10

Transtorno por Uso de Substâncias Não-Alcoólicas
***TRANSTORNOS POR USO DE SUBSTÂNCIAS NÃO ALCÓOLICAS* (ABUSO E**
DEPENDÊNCIA AO LONGO DA VIDA)

A resposta à ques-
tão # 2 do rastrea-
mento foi
SIM NÃO

E26a

A resposta à ques-
tão # 3 do rastrea-
mento foi
SIM NÃO

E26b

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 tomar 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

Transtornos por uso de substância, E 11

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: _____

? 1 2 3

E27

Cannabis: maconha, haxixe, THC ou outro: _____

? 1 2 3

E28

Estimulantes: anfetamina, "speed",

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

? 1 2 3

E29

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

? 1 2 3

E30

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

? 1 2 3

E31

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

? 1 2 3

E32

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

? 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

Transtornos por uso de substância, E 12

Transtorno por Uso de Substâncias Não-Alcoólicas

SE PELO MENOS TRÊS GRUPOS DE DROGA FORAM USADOS E UM PERÍODO DE USO INDISCRIMINADO PARECE 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 MÚLTIPAS DEVEM SER CODIFICADAS ALÉM DA COLUNA DE DROGAS ESPECÍFICAS

1 2 3 E35

UTILIZE A COLUNA PARA DROGAS MÚLTIPAS (POLI)

SE NENHUMA CLASSE DE DROGA FOI CODIFICADA "3" NA PÁGINA ANTERIOR (P.EX.: "2"s APENAS), 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 SEGUINTE 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	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

Transtornos por uso de substância, E 13

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

Transtornos por uso de substância, E 14

Dependência de Substâncias Não-Alcoólicas

Você gastava muito do seu tempo usando (A DROGA) ou fazendo qualquer coisa para conseguir-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?

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

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

?= 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:

- D4. Participou de programa ambulatorial ou de consulta médica para tratamento de problemas relacionados a álcool ou drogas)?
A. Últimos 6 meses B. 30 Dias
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
- D13. Nos últimos 30 dias, quantos dias você bebeu qualquer tipo de bebida alcoólica? 00 → D20

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

- 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:

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
 02 – Maconha
 03 – Sedativos
 04 – Cocaína / Crack
 05 – Estimulantes
 06 – Alucinógenos

07 – Heroína
 08 – Metadona
 09 – Outros Opióides
 10 – Inalantes
 11 – Outras Substâncias (inclui nicotina)
 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: 0 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: 0 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: 0 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:

Anexo D: Instrumentos de avaliação neuropsicológica

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

Anexo E: Publicação com dados de análises preliminares – Junho de 2015

Letter

Letter

The DSM-5 and the diagnosis of substance use disorders: Reflection about validity of the new criteria and possible 'missing pieces' in the puzzle

Danielle Ruiz Lima¹,
Priscila Dib Gonçalves^{1,2,3,4},
Andre Malbergier¹, Ricardo
Amaral¹, Arthur G Andrade¹
and Paulo Jannuzzi
Cunha^{1,2,3,5}

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

²Laboratory of Psychiatric Neuroimaging (LIM 21), Department of Psychiatry, University of São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

³Center for Interdisciplinary Research on Applied Neurosciences (NAPNA), São Paulo, Brazil

⁴Psychology & Neuropsychology Service, Institute of Psychiatry (IPq), University of São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

⁵Equilibrium Program, Department of Psychiatry, School of Medicine, University of São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

Corresponding author:

Danielle Ruiz Lima, Interdisciplinary Group of Studies on Alcohol and Drugs (GREA), Institute of Psychiatry (IPq), School of Medicine, University of São Paulo (USP), Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785, Cerqueira César, 05403-010 São Paulo – SP, Brazil.
Email: elleruiz@hotmail.com

DOI: 10.1177/0004867415589384

To the Editor,

Given the changes in the current version of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders—Fifth Edition*

(DSM-5) of the American Psychiatric Association (APA) for substance use disorders (SUDs), the unification of abuse and dependence into a single diagnostic category shows an effort to evaluate different levels of severity in the same disorder. However, little is known about the clinical implications of the diagnosis based on objective thresholds, differentiating it between mild, moderate and severe. Considering that investigations about the validity of these criteria have shown mixed support and that well-validated instruments are intended to cover the main clinical aspects regarding substance misuse, here, we investigated 72 cocaine-addicted subjects submitted to inpatient treatment using the Addiction Severity Index (ASI-6) (McLellan et al., 2006) and the Structured Clinical Interview (SCID-I) (Spitzer et al., 1992), aiming to evaluate the extent to which these instruments would be able to identify the new DSM-based criteria for SUD. In this preliminary study, the combination of ASI and SCID was insufficient to detect all the 11 symptoms of the DSM-5 especially regarding its duration and specificity. However, it is important to remember that proper diagnosis involves good clinical history, clinical examination, mental state examination, laboratory and other tests. After a more detailed evaluation, all 72 patients were classified as having 'severe' SUD ($n=23$, 11 criteria; $n=28$, 10 criteria; $n=10$, 9 criteria; $n=10$, 8 criteria; and $n=1$, 6 criteria). Urine toxicology screening was used as an objective measure of recent cocaine use and abstinence. Our results show that patients submitted to a rehabilitation program based on the combination of

chess and Motivational Interviewing (Gonçalves et al., 2014) have better treatment outcomes, but the number of DSM-5 criteria was unrelated to relapse vulnerability after a 3-month follow-up ($p=0.20$). Out of the 72 patients, 45 were included in the program, and 26 remained abstinent after this period.

In conclusion, these findings reinforce the urgency for further investigations on whether the changes in the DSM-5 for SUD are associated with aspects that objectively assess the complexity of the disorder. Studies aiming to expand the capacity of instruments in assessing specific symptoms related to substance use, as well as to better investigate the validity of the new criteria for SUD are urgent. In addition, even aspects yet not contemplated by the DSM-5, such as cognitive functioning and other clinical biomarkers, should bring important and new data to better guide clinical decisions on evidence-based information.

Acknowledgements

We would like to thank Dr Livia Beraldo, Paula A. Martins and Mariella Ometto for the collection of part of the data used in this study.

Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

Funding

National Council for Scientific and Technological Development—CNPq (grant number 402721/2010-1), and the São Paulo Research Foundation—FAPESP (grant numbers 2010/01272-6, 2010/15604-0 and 2010/15786-1).

ANZJP

Australian & New Zealand Journal of Psychiatry
1–2

© The Royal Australian and
New Zealand College of Psychiatrists 2015
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
anp.sagepub.com

References

- Gonçalves PD, Ometto M, Bechara A, et al. (2014) Motivational interviewing combined with chess accelerates improvement in executive functions in cocaine dependent patients: A one-month prospective study. *Drug and Alcohol Dependence* 141: 79–84.
- McLellan AT, Cacciola JC, Alterman AI, et al. (2006) The Addiction Severity Index at 25: Origins, contributions and transitions. *American Journal on Addictions* 115: 113–124.
- Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, et al. (1992) The structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) I: history, rationale, and description. *Archives of General Psychiatry* 49: 624–629.

Anexo F: Resumo de pôster apresentado em congresso internacional – College on Problems of Drug Dependence (CPDD) – Junho de 2016

**Executive Functioning and DSM-5 Criteria for Substance Use Disorder
among Addicted Inpatients**

D.R. LIMA (1), P.D. Gonçalves(1), M. Ometto(1), A. Malbergier(1), R. Amaral(1), S. Nicastri(1), A.G. Andrade(1), P.J. Cunha(1). (1)Interdisciplinary Group of Studies on Alcohol and Drugs (GREA), Institute of Psychiatry (IPq) School of Medicine, University of São Paulo (USP), Brazil.

Background: Current DSM-5 criteria for Substance Use Disorders (SUD) define levels of severity based on the number of criteria. Addiction is considered a brain disease and, accordingly, SUD should be associated with brain-related impairments and intensity-related behavioral alterations. Our aim was to investigate the association between SUD's severity and executive functioning (EF).

Methods: Data from 72 subjects with SUD (cocaine and polysubstance users) enrolled in a four-week standard inpatient treatment program were analyzed. DSM-5 criteria were investigated using the Structured Clinical Interview (SCID-I), the Addiction Severity Index (ASI-6), and additional clinical data collected during hospitalization. After two weeks of supervised detoxification, patients were submitted to a battery of EF tests, including the Trail Making Test, the Stroop Color-Word Test, the Digit Span Forward and Backward, the Wisconsin Card Sorting Test, the Iowa Gambling Task, the Rey-Osterrieth Complex Figure test, the Controlled Oral Word Association Test and the Corsi Blocks task. Pearson correlation test was used for identifying associations between sum of DSM-5 criteria and performance in EF tasks.

Results: Only two significant but contradictory associations between SUD severity and executive functioning were identified. More specifically, better performance in attention (Stroop A errors, $r=-.275$; $p=.021$) and visual working memory (Corsi Blocks backwards, $r=.258$; $p=.030$) tasks were related to DSM-5 higher severity scores.

Conclusions: Worst cognitive performance was not associated with more severely addicted individuals, as defined by the current DSM. These data suggest the urgency for further investigations and perhaps indicate the need of more reliable markers to define SUD's severity.

Financial Support: National Council for Scientific and Technological Development, CNPq (402721/2010-1). São Paulo Research Foundation, FAPESP (2010/01272-6).

Anexo G: Manuscrito completo submetido para publicação – Setembro de 2017

Journal of Addiction Medicine
Cognitive functioning, variables of use and severity of cocaine addiction among inpatients
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Cognitive functioning, variables of use and severity of cocaine addiction among inpatients
Short Title:	Cognitive functioning, variables of use and cocaine addiction
Article Type:	Original Research
Keywords:	Addiction; Assessment; Cocaine Use; Cognition; Severity.
Corresponding Author:	Danielle Ruiz Lima, BS Institute of Psychiatry São Paulo, SP BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Institute of Psychiatry
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Danielle Ruiz Lima, BS
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Danielle Ruiz Lima, BS Priscila D Gonçalves, PhD Mariella Ometto, MD Andre Malbergier, PhD Ricardo A Amaral, PhD Bernardo dos Santos Sergio Nicastrí, PhD Geraldo F. Busatto, PhD Arthur G Andrade, PhD Paulo J Cunha, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	Objectives: The aim of this study was to investigate associations between cognitive functioning, variables of cocaine use and severity of addiction based on clinical symptoms among inpatients. Methods: Sixty-eight patients admitted for treatment with the primary diagnosis of cocaine addiction were evaluated with the Structured Clinical Interview (SCID-I) and the Addiction Severity Index (ASI-6). After cocaine detoxification (mean time = 8.56 days), patients underwent a brief battery of neuropsychological tests. Results: Lower age of onset was related to more errors in the Stroop Color Word Test (SCWT) ($P=.005$); more years of cocaine use was related to worse scores in the Frontal Assessment Battery ($P=.017$); and recent use was related to lower scores in the Trail Making Test ($P=.033$), SCWT ($P=.007$) and Digit Span Forward and Backwards ($P<.05$). We did not find significant correlations between addiction severity and any of tests ($P>.05$). These results indicate that more days of recent cocaine use was most predictive of cognitive dysfunction in our sample, being associated with worse performance in processing speed, cognitive control, attention span and working memory. Earlier onset and longer lifetime use of cocaine were also associated with

	worse cognitive control and global executive functioning scores, respectively. Conclusions: Among variables of cocaine use, days of recent use may be more valuable to differentiate vulnerability of severely affected inpatients and to assist clinical decisions, however the relationship between cognitive functioning and severity of cocaine addiction based on clinical presentation needs further investigations.
Suggested Reviewers:	Marsha Bates, PhD Rutgers The State University of New Jersey mebates@smithers.rutgers.edu For her interest in substance related problems based on neurocognitive mechanisms.
	Kenzie Preston, PhD National Institutes of Health kpreston@intra.nida.nih.gov For her research on the improvement of treatment for substance addiction.
	Nadia Solowij, PhD University of New South Wales nadia@uow.edu.au For her interest on the investigation of cognitive impairments related to substance addiction.
	Maria Del Mar Capella, PhD Universitat de Barcelona mcapella@ub.edu For her experience and interest in neuropsychology and cognitive/addiction disorders and for her recent work on this subject.
Opposed Reviewers:	

1. Introduction

Cocaine addiction is a chronic brain disorder associated with severe health, social and economic impact. Although the characterization of the syndrome based on clinical presentation of recurrent substance use despite harmful consequences is well established, discrimination of severity among affected individuals continues to be a challenge, sometimes compromising the effectiveness of clinical decisions and treatment.

Neurobiological models of addiction have satisfactorily explained the loss of control over substance use through changes in brain mechanisms involved in reward processing and diminished activity in executive functions, but little of this knowledge has been translated into clinical practice (Kwako et al., 2015; Volkow et al., 2016). Studies have demonstrated that poorer cognitive control and other important cognitive processes related to executive functioning in cocaine-addicted individuals represents relevant indicators of poorer treatment retention and worst prognosis (Aharonovich et al., 2006; Czapla et al., 2015; Garrison & Potenza, 2014; Streeter et al., 2008; Verdejo-García et al., 2012). For instance, worst outcomes measured by number of days in residential treatment was associated with self-regulation deficits, which it is believed to play an important role in treatment retention and drop out (Verdejo-García et al., 2012). Negative consequences of chronic cocaine use seems to be also related to impulsive choices and poorer decision-making, which could represent higher risk of relapse (Cunha et al., 2010). The detection of such deficits is important to guide treatment decisions, considering they could indicate patients who are more vulnerable. Additionally, neuropsychological investigations have been useful to monitor cognitive improvements during early stages of abstinence (Aharonovich et al., 2006; Gonçalves et al., 2014; Schulte et al., 2014; Streeter et al., 2008).

There is a growing body of evidence showing that not only chronic substance use, but also variables such as age of onset and patterns of use can influence the occurrence, localization, extension and persistence of cognitive deficits (Bolla et al., 1999; Del Mar Capella et al., 2015; Madoz-Gúrpide et al., 2011; Schulte et al., 2014; Verdejo-García et al., 2007; Vonmoos et al., 2013; Vonmoos et al., 2014). For example, early age of onset seems to predict more severe impairments and worse clinical course (Del Mar Capella et al., 2015; Grant & Dawson, 2014) and it has been linked to alterations in neurodevelopment processes that may expand our understanding about individuals with increased vulnerability (Adinoff et al., 2014; Schwartz et al., 2010). Additionally, age of initiation of substance use seems to predict persistence of deficits (Vonmoos et al., 2014) and treatment response (Adinoff et al., 2014). Although it is difficult to determine whether the findings are premorbid characteristics or if they are acquired by earlier onset of substance use, this simple information seems to be particularly useful for clinical purposes. Considering the incipient available literature focusing in this investigation (Adinoff et al., 2014; Del Mar Capella et al., 2015), the comprehension about the influence of this variable on cognition should be improved.

Further, performance in multiple cognitive abilities such as attention, working memory, declarative memory, speed processing, visuoperception, visuospatial reasoning, psychomotor speed, manual dexterity, decision-making and overall executive functioning have been associated to intensity of cocaine use, suggesting that heavier use is related to more severe deficits (Bolla et al., 1999; Madoz-Gúrpide et al., 2011; Verdejo-García et al., 2007). The extension and persistence of these alterations are still not clear. According to studies, decrements in brain functioning reported could be associated with recent substance use, withdrawal symptoms or other methodological differences among studies

(Di Sclafani et al., 2002; Verdejo-García et al., 2007). For instance, the relationship found between chronicity of cocaine use and executive deficits used a sample which age ranged from 18 to 65 years old, meaning that poorer performance could be not only explained by duration of use, but also by aging effects (Madoz-Gúrpide et al., 2011). Prolonged abstinence time seems to improve overall cognitive functioning and, therefore, should also be considered when investigation involving cognition and patterns of substance use are conducted (Schulte et al., 2014; Verdejo-García et al., 2007). In this sense, although duration of substance use has also been related with cognitive deficits (Del Mar Capella et al., 2015), recent use could be linked to more pronounced alterations when compared to individuals with more years of substance use, but longer period of abstinence. On the other hand, early abstinence could hinder the detection of impairments in cognition, such as attention performance (Pace-Schott et al., 2008). In sum, despite the advances in our understanding about the contribution of additional measures for the determination of cognitive alterations in this population, findings regarding the negative influence of both initiation and patterns of cocaine use need further investigations.

While neuroscience research for objective markers for addiction advances, in the psychiatric diagnosis context the DSM continues to represent a simple self-report and clinical observation guideline to assess the severity of addiction. According to the fifth version of the DSM (DSM-5) (American Psychiatric Association – APA, 2013), patients presenting six to eleven criteria are considered the most severe and are placed within one single category, which would better correspond to the chronic stage associated with substantial loss of self-control known as *addiction* (Volkow et al., 2016). However, this “severe” category seems to fail in distinguishing levels of vulnerability, considering that this group of patients are affected in distinct ways and, for several reasons, present

different levels of impairments and respond differently to treatment as well (Fazzino et al., 2014; Martin et al., 2014).

Based on the missing investigation of neurobiological domains in psychiatric diagnosis framework, new approaches using current neuroscience knowledge of addiction have been proposed (Ghitza, 2017; Kwako et al., 2015). According to Kwako et al. (2015), an adequate addiction assessment has to understand heterogeneity, identify meaningful subtypes of the disorder and promote better treatment options for these patients. The neuroclinical assessment proposed by these authors (Addiction Neuroclinical Assessment – ANA) represents a reasoned idea of using objective data to evaluate different manifestations of addiction, but the initial model seems to impose a heavy burden on clinicians and patients (Ghitza, 2017), and it could represent a high cost assessment for low-income health care providers. Nonetheless, similar initiatives aiming to validate measurable markers of the disorder could take addiction's diagnoses to a more evidence-based ground. In this line of reasoning, the search for accessible methods for evaluating cognitive functioning which results also reflect days of recent use and/or duration of use in years, for example, can be extremely valuable in this context, especially given the absence of uniform indicators of consumption for cocaine and other illicit drugs (Hasin et al., 2013). For instance, previous studies have demonstrated that results from a very easy-to-use instrument called Frontal Assessment Battery (FAB) could offer relevant indicators of impairments related to chronic substance use (Cunha et al., 2010; Pombo et al., 2008). Further investigation about FAB's association with variables of use could broaden its utility for the characterization of severity.

Given the current limitations in distinguishing severity of addicted patients, we aimed in this study to investigate the associations between neuropsychological functioning,

cocaine use variables and severity of cocaine addiction based on clinical symptomatology (i.e., DSM criteria count). Considering the growing recognition of neurobiological domains in the assessment and treatment of addiction, we hypothesized that severity indicators such as variables of cocaine use and clinical symptoms should be related to measures of cognitive functioning, therefore assisting with the differentiation of affected individuals.

2. Material and methods

2.1. Sample and ethical aspects

Sixty-eight subjects enrolled in a four-week standard inpatient treatment for substance addiction in the impulsive behavior ward of the Psychiatry Institute at the University of São Paulo, Brazil, were included in this study. We evaluated both males and females, between 18 and 45 years of age and having a minimum of four years of formal education, with a primary diagnosis of cocaine use disorder. Urine toxicology screening was used as an objective measure of recent cocaine use and abstinence. Subjects were excluded if a severe comorbid condition, such as schizophrenia, dementia, major depressive disorder, or bipolar disorder was detected, as well as those with a history of head trauma, neurological or other medical condition that impairs the central nervous system, and those with an estimated intelligence quotient (IQ) < 70. The sample was part of a larger study involving a new model of neurorehabilitation (Gonçalves et al., 2014), registered in the ClinicalTrials.gov NCT01914835 and approved by the local Research Ethics Committee. All participants gave written informed consent.

2.2. Assessments

2.2.1. Clinical assessment

Information about age of onset, years of cocaine use and frequency of use in the last 30 days prior to treatment entry was obtained using the Addiction Severity Index (ASI) (McLellan et al., 1985). Severity of cocaine-addiction was characterized by the sum of criteria endorsed using DSM-5 guidelines, which currently include: (1) use of larger amounts and/or for longer periods; (2) unsuccessful efforts to cut down or control use; (3) great deal of time spent to obtain or recover from substance effects; (4) craving; (5) failure to fulfill obligations; (6) social or interpersonal problems; (7) give up or reduce important activities; (8) hazardous use; (9) physical or psychological problems; (10) tolerance; and (11) withdrawal (APA, 2013). For this purpose, data collected by the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I) (Spitzer et al., 1992) were complemented with information from the ASI along with patient's clinical records collected at treatment's entry to ensure the assessment of all 11 DSM criteria (Lima et al., 2015). Data from the SCID were also used for the exclusion of patients with additional severe psychiatric conditions.

2.2.2. Neuropsychological assessment

All patients were submitted to a neuropsychological evaluation after urine test became negative for cocaine metabolites, period in which patients were also abstinent from other substances except tobacco and prescribed medication (if applicable). The tests used to evaluate neuropsychological functioning were selected based on previous evidence about 1) relevance of cognitive function; 2) test sensibility; and 3) test accessibility (i.e., paper-and-pencil, quick and easy-to-use) for cocaine addiction, which included: Trail Making Test (TMT), parts A and B, for processing speed and mental flexibility (Gonçalves et al., 2014); Stroop Color-Word Test (SCWT), parts B and C, for cognitive/inhibitory control (Gonçalves et al., 2014; Streeter et al., 2008); Digit Span Forward and Backward task of the Wechsler Memory Scale, for attention span and verbal

working memory respectively (Gonçalves et al., 2014; Wechsler, 1997); Controlled Oral Word Association Test (COWAT-FAS), for verbal fluency (Benton et al., 1983); and the Frontal Assessment Battery, for global executive functioning (Cunha et al., 2010; Dubois et al., 2000). Measure of estimated IQ for the inclusion in this study was obtained by the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI), vocabulary and matrix reasoning subscales (Wechsler, 1981). All neuropsychological data used in this study were collected before any participation in activities aimed to cognitive rehabilitation.

2.3. Statistical Analysis

Descriptive, comparative and bivariate correlations analyses were conducted. A descriptive analysis was used to determine sociodemographic characteristics of our sample. Distribution of criteria endorsement (i.e., number and percentage) was also calculated. Associations between variables of interest were calculated using parametric and nonparametric tests. Pearson (r) and Spearman correlation coefficients (ρ) were used to investigate associations between neuropsychological performance and cocaine use variables, according to data distribution, verified by the Q-Q plots. Considering that values of severity for SUD (i.e., criteria count) consisted in a short 11-point scale and that it presented irregular distribution, we opted for the use of Kendall's correlation coefficient (τ) for all associations with DSM criteria. Type I error was set at 5%. All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 18.

3. Results

3.1. Sample characteristics

Patients were mostly males and Caucasians, with mean age of 32 years old and estimated IQ of 98 (range 72-125), as shown in table 1. Clinical investigation based on

self-report ascertained the endorsement of criteria for cocaine use disorder in all 68 participants, in which 45 patients also reported the use of other substances. Mean age of onset for cocaine was 18 years old, mean years of regular use and recent cocaine use (last 30 days) were 10.4 years and 19.5 days, respectively. Assessment of DSM-5 criteria for cocaine showed that all patients fulfilled six or more criteria (i.e., severe category).

< insert table 1 >

3.2. Neuropsychological functioning, cocaine use and clinical criteria

Table 2 shows significant correlations between variables of cocaine use and some of the neuropsychological tests used. Late-onset was associated with less errors in the SCWT, part C ($p = -.339$, $P = .005$), meaning worse inhibitory control among individuals who started cocaine use earlier. Also, years of cocaine use was negatively correlated with worse performance in FAB ($r = -.290$, $P = .017$), indicating that lower scores in overall executive tasks were found among those with more years of lifetime cocaine use. Further, recent use, defined by the total of days of cocaine use within the last 30 days, showed to be significantly correlated with performance in TMT, part A ($p = .260$, $P = .033$), SCWT, part C ($p = .327$, $P = .007$), Digit Span Forwards and Backwards ($p = -.258$, $P = .034$; $p = -.366$, $P = .002$, respectively), indicating that heavier recent use of cocaine was associated with poorer performance in processing speed, inhibitory/cognitive control and verbal working memory. Sum of DSM-5 criteria was not correlated with any of the cognitive domains evaluated ($P > .05$).

< insert table 2 >

4. Discussion

In this study, number of days of recent use was the most predictive variable in terms of cognitive performance in our sample. More days of recent use was associated with lower performance in processing speed, cognitive control, attention span and working memory. In fact, recent use has found to be more associated with decrements on multiple cognitive measures, when compared with lifetime cocaine use (Bolla et al., 1999). Controversies regarding the reliability of this variable include whether the detection of cognitive alterations is related to acute effects of substance exposure and the problematic absence of an agreement regarding the adequate time frame to assess cognitive performance during initial abstinence among studies (Verdejo-García et al., 2007). In an effort to avoid these limitations, patients in our sample were referred to neuropsychological evaluation after urine toxicology became negative, which guaranteed a satisfactory parameter of controlled abstinence time (mean time in days: 8.56, SD = 2.87). It is also possible that the higher number of associations we found between days of recent cocaine use and cognitive performance when compared to age of onset and years of regular use was due to the lasting effects of cocaine in the brain and that these impairments could be less detectable after prolonged abstinence. However, cognitive alterations regarding processing speed, cognitive control, attention span and working memory in early stages of abstinence are relevant in predicting poorer treatment retention and greater risks of relapse having, therefore, important clinical implications (Bolla et al., 1999; Pace-Schott et al., 2008; Verdejo-García et al., 2012).

The association between duration of cocaine use with cognitive performance may reflect the negative impact of prolonged use on cognition. More years of use was associated with lower scores in the FAB, a brief battery that integrates different measures

of frontal functioning (Cunha et al., 2010). This relationship between duration of cocaine use and executive performance could be explained by repeated exposure to substance that leads to morphological brain changes, especially in the prefrontal cortex (Del Mar Capella et al., 2015). Investigations regarding duration of cocaine use can contribute to a better understanding about the impact and persistence of the deficits when cocaine use is prolonged. Other studies also reported significant associations between more years of cocaine use and impairment in different cognitive tasks, including decision-making, working memory, mental flexibility, processing speed and planning abilities (Del Mar Capella et al., 2015; Madoz-Gúrpide et al., 2011; Verdejo-García et al., 2007).

Although patterns of substance use have been increasingly studied to differentiate cognitive performance among these individuals (Bolla et al., 1999; Madoz-Gúrpide et al., 2011; Verdejo-García et al., 2007; Vonmoos et al., 2013; Vonmoos et al., 2014) and it seems to be consensual that chronic exposure to cocaine is related to more severe impairments in processes responsible for self-monitoring and other goal-oriented behaviors, investigations about onset use on cognition are scarce (Lopes et al., 2017). Generally, age of onset of substance use has shown to be useful in predicting persistent psychosocial and conduct problems, as well as the progression to substance use disorder diagnosis followed by worst outcomes (Grant & Dawson, 1998; Lyskey et al., 2003; Schulte et al., 2014; Weiss & Petry, 2014). The relationship we found between lower age of onset and poorer performance in inhibitory control (i.e., errors in the SCWT, part C) supports the relevance of this investigation for severity characterization. An investigation about the impact of heavy use on cognition has shown that early use was associated with global cognitive deficits, but it did not discriminate which specific domains were affected (Vonmoos et al., 2013). More recently, an investigation conducted by our group revealed

that early onset of cocaine use was related to poorer performance in tests evaluating working memory, declarative memory, sustained attention, divided attention and executive functioning (Lopes et al., 2017). According to Vonmoos et al. (2014) age of onset might also influence reversibility of working memory after one year of abstinence, which could confirm the importance of this variable to characterize more severe cases of cocaine addiction. Our data extend these findings by pointing to possible underlying markers (e.g., poorer inhibitory control) among cocaine addicted patients related to the early exposure to substances during important stages of neurodevelopment.

Our results find support in the literature pointing to a consistent relationship between chronicity of substance use and cognitive impairments (Aharonovich et al., 2006; Bolla et al., 1999; Fillmore & Rush, 2002; Schulte et al., 2014; Tomasi et al., 2007; Verdejo-García et al., 2007; Vonmoos et al., 2013). However, the sum of DSM criteria did not reflect lower cognitive performance in our sample. The absence of significant associations could be explained by the low differentiation of criteria endorsement among our sample, but this assumption does not exempt the importance of differentiating severity among those considered more affected. Previous research regarding changes in the manual have shown concerns about severity discrimination with the DSM-5, particularly when it comes to the arbitrariness of the criteria sum, considering that some of the symptoms might be better indicatives of a more severe clinical syndrome (Kopak et al., 2014). Despite the uncertain reliability of these severity indicators, heterogeneity among individuals have to be taken into account. Specialists defend that a better understanding about patient's cognitive (in)ability to control urge to use substances can offer a more sound approach for a proper clinical characterization and, in consequence, for the adoption of more effective treatment goals (Garrison & Potenza, 2014). For instance, most severe cases might require more

extreme interventions, such as inpatient confinement and abstinence as the primary goal (Kopak et al., 2014), while the inclusion of cognitive rehabilitation strategies could be used to improve response rates (Gonçalves et al., 2014; Verdejo-García et al., 2012). The effort to integrate different measures of severity could help complement or even improve current clinical assessments and, concurrently, offer more evidence-based parameters for intervention.

The strengths of this study include the systematic control of abstinence promoted by the safe environment in which the investigation was conducted, the use of urine toxicology to monitor cocaine detoxification, the combination of extensive investigation diagnostic methods (i.e., SCID, ASI and clinical records) to assess severity of cocaine-addiction, the exclusion of individuals with severe psychiatric disorders and the selection of a brief neuropsychological battery that could be easily incorporated in routine clinical practice. However, our study also presents some limitations. First, the cross sectional design does not allow us to infer causality to our findings. Second, the characterization of lower cognitive functioning in our sample was defined by using published normative data. Third, our sample of severely affected patients could hinder the generalization of our results to individuals fulfilling less criteria. However, the focus on most severe manifestations of cocaine addiction represents an effort to detect “real-life” impairments among individuals usually admitted for inpatient treatment due to cocaine use, which might require distinct intervention strategies. Therefore, our results remain to be confirmed.

5. Conclusions

The significant relationships regarding history and patterns of cocaine use with neuropsychological performance in our sample supports the relevance of these variables

in predicting cognitive alterations among individuals with chronic use. Among variables of cocaine use, number of days of recent use may be more valuable to differentiate severely affected inpatients and to assist clinical decisions, however the absence of associations between cognitive functioning and severity of cocaine addiction based on clinical presentation needs further investigation. Prospective studies including less severe patients are welcome to confirm the possible long-term impact of these different severity indicators on cognition and on treatment outcomes.

Acknowledgements

We would like to thank Dr. Livia Beraldo and Paula A. Martins for the collection of part of the data used in this study, the incentive offered by the Interdisciplinary Group of Studies on Alcohol and Drugs (GREA) and the funding support received from the National Council for Scientific and Technological Development – CNPq [grant number 402721/2010-1]; and the São Paulo Research Foundation - FAPESP [grant numbers 2010/01272-6, 2010/15604-0 and 2010/15786-1].

8. REFERÊNCIAS

- Adinoff B, Devous MD, Williams MJ, Harris TS, Best SE, Dong H, Zielinski T. Differences in regional cerebral blood flow response to a 5HT3 antagonist in early- and late- onset cocaine- dependent subjects. *Addict Biol.* 2014; 19:250-61.
- Agrawal A, Andrew CH, Michael TL. DSM- IV to DSM- 5: the impact of proposed revisions on diagnosis of alcohol use disorders. *Addiction.* 2011; 106:1935-43.
- Aharonovich E, Brooks AC, Nunes EV, Hasin DS. Cognitive deficits in marijuana users: Effects on motivational enhancement therapy plus cognitive behavioral therapy treatment outcome. *Drug Alcohol Depend.* 2008; 95:279-83.
- Aharonovich E, Hasin DS, Brooks AC, Liu X, Bisaga A, Nunes EV. Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug Alcohol Depend.* 2006; 81:313-22.
- Aharonovich E, Nunes E, Hasin DS. Cognitive impairment, retention and abstinence among cocaine abusers in cognitive-behavioral treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2003; 71:207-11.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 5th ed. (DSM-5). Washington (DC): APA; 2013.
- Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hindes A, Anderson SW, Nathan PE. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia.* 2001; 39:376-89.
- Belin D, Belin-Rauscent A, Murray JE, Everitt BJ. Addiction: failure of control over maladaptive incentive habits. *Curr Opin Neurobiol.* 2013; 23:564-72.
- Bertolucci PHF. Demência em jovens: exame inicial e causas mais comuns. *Psicol Teor Prát.* 2000; 31-42.
- 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; 69:260-5.
- Bolla KI, Rothman R, Cadet JL. Dose-related neurobehavioral effects of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1999; 11:361-9.
- Campanholo KR, Romão MA, Machado MAR, Serrao VT, Coutinho DGC, Benute GRG, Miotto EC, Lucia MCS. Performance of na adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. *Dement Neuropsychol.* 2014; 8:26-31.

Carroll BJ. Biomarkers in DSM-5: Lost in translation [correspondence]. *Aust NZ J Psychiat.* 2013; 47:676-8.

Castellanos-Ryan N, O'Leary-Barrett M, Conrod PJ. Substance-use in childhood and adolescence: A brief overview of developmental processes and their clinical implications. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013; 22:41-6.

Cunha PJ. *Alterações neuropsicológicas em dependentes de cocaína* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

Cunha PJ. Alterações neuropsicológicas nas dependências químicas: foco em córtex pré-frontal e na adolescência como período crítico de maturação cerebral. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo.* 2009; 54:127-33.

Cunha PJ, Bechara A, Andrade AG, Nicastrí S. Decision- Making Deficits Linked to Real- life Social Dysfunction in Crack Cocaine- Dependent Individuals. *Am J Addiction.* 2011; 20:78-86.

Cunha PJ, Nicastrí 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; 35:875-81.

Cunha PJ, Novaes MA. Avaliação neurocognitiva no abuso e dependência do álcool: implicações para o tratamento. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004; 26:23-7.

Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med.* 2013; 11:126.

Czapla M, Simon JJ, Richter B, Kluge M, Friederich HC, Herpertz S, Mann K, Herpertz SC, Loeber S. The impact of cognitive impairment and impulsivity on relapse of alcohol- dependent patients: implications for psychotherapeutic treatment. *Addict Biol.* 2015; 21:873-84.

Degenhardt L, Hall W. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet.* 2012; 379:55-70.

Del Mar Capella M, Benaiges I, Adan A. Neuropsychological Performance in Polyconsumer Men Under Treatment. Influence of Age of Onset of Substance Use. *Sci Rep.* 2015; 5:1-10.

DiSclafani V, Tolou-Shams M, Price L, 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; 66:161-71.

Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology.* 2000; 55:1621-6.

Fazzino TL, Rose GL, Burt KB, Helzer JE. A test of the DSM-5 severity scale for alcohol use disorder. *Drug Alcohol Depend.* 2014; 141:39-43.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P)*. New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute; 1998.

Garavan H, Hester R. The role of cognitive control in cocaine dependence. *Neuropsychol Rev.* 2007; 17:337-45.

Garrison KA, Potenza MN. Neuroimaging and Biomarkers in Addiction Treatment. *Curr Psychiatry Rep.* 2014; 16: 1-9.

Goldstein RA, DesLauriers C, Burda A, Johnson-Arbor K. Cocaine: history, social implications, and toxicity: a review. *Semin Diagn Pathol.* 2009; 26:10-7.

Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiat.* 2002; 159:1642-52.

Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the pré-frontal córtex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci.* 2011; 12:652-69.

Gonçalves PD, Ometto M, Bechara A, Malbergier A, Amaral R, Nicastrí S, Martins PA, Beraldo L, Dos Santos B, Fuentes D, Andrade AG, Busatto GF, Cunha PJ. 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.

Grant BF, Dawson DA. Age of onset of drug use and its association with DSM-IV drug abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Subst Abuse*, 1998; 10:163-73.

Hanlon CA, Dowdle LT, Jones JL. Biomarkers for success: using neuroimaging to predict relapse and develop brain stimulation treatments for cocaine-dependent individuals. *Int Rev Neurobiol.* 2016; 129:125-56.

Hasin DS, Fenton MC, Beseler C, Park JY, Wall MM. Analyses related to the development of DSM-5 criteria for substance use related disorders: 2. Proposed DSM-5 criteria for alcohol, cannabis, cocaine and heroin disorders in 663 substance abuse patients. *Drug Alcohol Depend.* 2012; 122:28-37.

Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, Compton WM, Crowley T, Ling W, Petry NM, Schuckit M, Grant BF. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psych.* 2013; 170: 834-51.

Kessler F, Cacciola J, Alterman A, Faller S, Souza-Formigoni ML, Cruz MS, Brasiliano S, Pechansky F. Psychometric properties of the sixth version of the Addiction Severity Index (ASI-6) in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012; 24:33.

Kessler F, Faller S, Souza-Formigoni MLOD, Cruz MS, Brasiliano S, Stolf AR, Pechansky F. Avaliação multidimensional do usuário de drogas e a Escala de Gravidade de Dependência. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul.* 2010; 32:48-56.

Kessler F, Pechansky F. *Manual de aplicação da sexta versão da Escala de Gravidade de Dependência (ASI-6)*. Brasília: Secretaria Nacional Antidrogas; 2006.

Kopak AM, Proctor SL, Hoffmann NG. The elimination of abuse and dependence in DSM-5 Substance Use Disorders: What does this mean for treatment? *Curr Addict Rep.* 2014; 1:166-71.

Kupfer DJ. Neuroscience – Informed nosology in psychiatry: Are we there yet? [commentary]. *Asian J Psychiatr.* 2014; 7:2-3.

Kwako LE, Momenan R, Litten RZ, Koob GF, Goldman D. Addictions Neuroclinical Assessment: A Neuroscience-Based Framework for Addictive Disorders. *Biol Psychiatry.* 2016; 80:179-89.

Lane SP, Sher KJ. Limits of Current Approaches to Diagnosis Severity Based on Criterion Counts: An Example With DSM-5 Alcohol Use Disorder. *Clin Psychol Sci.* 2014; 3:819-35.

Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science.* 1997; 278:45-7.

Lezak M, Howieson D, Loring D, Hannay H, Fischer J. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press; 2004.

Lima DR. *Correlação entre a gravidade do Transtorno por Uso de Substâncias e déficits cognitivos: um estudo envolvendo a validade dos novos critérios do DSM-5, funções neuropsicológicas e implicações prognósticas* [monografia]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Lima DR, Gonçalves PD, Malbergier A, Amaral R, Andrade AG, Cunha PJ. The DSM- 5 and the diagnosis of Substance Use Disorders: reflection about validity of the new criteria and possible “missing pieces” in the puzzle [letter]. *Aust NZ J Psychiatr.* 2015; 49:940-1.

Looi JCL, Velakoulis D. Major and minor neurocognitive disorders in DSM-5: The difference between the map and the terrain [letter]. *Aust NZ J Psychiatr.* 2014; 48:284-6.

Lopes BM, Gonçalves PD, Ometto M, dos Santos B, Cavallet M, Chaim-Avancini TM, Serpa MH, Nicastrí S, Malbergier A, Busatto GF, Andrade AG, Cunha PJ. Distinct cognitive performance and patterns of drug use among early and late onset cocaine users. *Addict Behav.* 2017; 73:41-7.

- Madoz-Gúrpide A, Blasco-Fontecilla H, Baca-García E, Ochoa-Mangado E. Executive dysfunction in chronic cocaine users: an exploratory study. *Drug Alcohol Depend.* 2011; 117:55-8.
- Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, Abreu N. *Avaliação Neuropsicológica*. Porto Alegre: Artmed; 2010.
- Marlatt GA, Witkiewitz. Problemas com álcool e drogas. In: Marlatt GA, Donovan DM. *Prevenção à recaída: estratégias de manutenção no tratamento de comportamentos adictivos*. 2a ed. Porto Alegre: Artmed; 2009. p. 15-50.
- Martin CS, Langenbucher JW, Chung T, Sher KJ. Truth or consequences in the diagnosis of substance use disorders. *Addiction.* 2014; 109:1773-8.
- Martin CS, Steinley DL, Verges A, Sher KJ. The proposed 2/11 symptom algorithm for DSM-5 substance-use disorders is too lenient [letter]. *Psychol Med.* 2011; 41:2008-10.
- McLellan AT, Cacciola JS, Alterman AI, Rikoon SH, Carise D. The Addiction Severity Index at 25: Origins, contributions and transitions. *Am J Addict.* 2006; 15:113-24.
- McLellan AT, Luborsky L, Woody GE, O'Brien CP. An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients: The Addiction Severity Index. *J Nerv Ment Dis.* 1980; 168:26-33.
- Mewton L, Slade T, McBride O, Grove R, Teesson M. An evaluation of the proposed DSM- 5 alcohol use disorder criteria using Australian national data. *Addiction.* 2011; 106:941-50.
- Mitchell MR, Balodis IM, DeVito EE, Lacadie CM, Yeston J, Scheinost D, Constable RT, Carroll KM, Potenza MN. A preliminary investigation of Stroop-related intrinsic connectivity in cocaine dependence: associations with treatment outcomes. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2013; 39:1-22.
- Nussbaum AM. *Guia para o exame diagnóstico segundo o DSM-5*. Porto Alegre: Artmed; 2013.
- Pace-Schott EF, Morgan PT, Malison RT, Hart CL, Edgar C, Walker M, Stickgold R. Cocaine users differ from normals on cognitive tasks which show poorer performance during drug abstinence. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2008; 34:109-21.
- Preuss UW, Watzke S, Wurst FM. Dimensionality and stages of severity of DSM-5 criteria in an international sample of alcohol-consuming individuals. *Psychol Med.* 2014; 44:3303-14.
- Schulte MH, Cousijn J, den Uyl TE, Goudriaan AE, van den Brink W, Veltman DJ, Schilt T, Wiers RW. Recovery of neurocognitive functions following sustained abstinence after substance dependence and implications for treatment. *Clin Psychol Ver.* 2014; 34:531-50.

- Segal DL, Maxfield M, Coolidge FL. Diagnostic Interviewing. In: Hersen M, Gross AM. *Handbook of clinical psychology*. Vol. 1. New Jersey: John Wiley & Sons Inc; 2008. p. 371-94.
- Shmulewitz D, Greene ER, Hasin D. Commonalities and differences across substance use disorders: phenomenological and epidemiological aspects. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015; 39:1878-1900.
- Simpson JR. DSM-5 and neurocognitive disorders. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2014; 42:159-64.
- Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49:624-9.
- Spreen O, Strauss E. *A Compendium of Neuropsychological Tests*. New York: Oxford; 1998.
- Streeter CC, Terhune DB, Whitfield TH, Gruber S, Sarid-Segal O, Silveri MM, Tzilos G, Afshar M, Rouse ED, Tian H, Renshaw PF, Ciraulo DA, Yurgelun-Todd A. Performance on the Stroop predicts treatment compliance in cocaine-dependent individuals. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33:827-36.
- Tai B, Volkow ND. Treatment for Substance Use Disorder: Opportunities and challenges under the affordable care act. *Soc Work Public Health*. 2013; 28:165-74.
- Tomasi D, Goldstein RZ, Telang F, Maloney T, Alia-Klein N, Caparelli EC, Volkow N. Thalamo-cortical dysfunction in cocaine abusers: implications in attention and perception. *Psychiat Res-Neuroim*. 2007; 155:189-201.
- Verdejo-García. Neuroclinical Assessment of Addiction needs to incorporate decision-making measures and ecological validity. *Biol Psychiatry*. 2007; 81:e53-e54.
- Verdejo-García A, Benbrook A, Funderburk F, David P, Cadet J, Bolla KI. The differential relationship between cocaine use and marijuana use on decision-making performance over repet testing with the Iowa Gambling Task. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 90:2-11.
- Verdejo-García A, Betanzos-Espinosa P, Lozano OM, Vergara-Moragues E, Gonzalez-Saiz F, Fernández-Calderón F, Bilbao-Acedos I, Pérez-García M. Self-regulation and treatment retention in cocaine dependent individuals: a longitudinal study. *Drug Alcohol Depend*. 2012; 122:142-8.
- Volkow ND, Koob G, Baler R. Biomarkers in Substance Use Disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2015; 6:522-5.
- Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *N Engl J Med*. 2016; 374:363-71.

Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress AR, Jayne M, Ma Y, Wong C. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *J Neurosci*. 2006; 26:6583-8.

Vonmoos M, Hulka LM, Preller KH, Jenni D, Baumgartner MR, Stohler R, Bolla KI, Quednow BB. Cognitive dysfunctions in recreational and dependent cocaine users: role of attention-deficit hyperactivity disorder, craving and early age at onset. *Br J Psychiatry*. 2013; 203:35-43.

Vonmoos M, Hulka LM, Preller KH, Minder F, Baumgartner MR, Quednow BB. Cognitive impairment in cocaine users is drug-induced but partially reversible: evidence from a longitudinal study. *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39:2200-10.

Wechsler D. *Wechsler Memory Scale. Administration and Scoring Manual*. v. 70. 3rd ed. The Psychological Corporation: San Antonio; 1997. p. 164-76.

Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. New York: The Psychological Corporation;1981.

Weiss LM, Petry NM. Substance abuse treatment patients with early onset cocaine use respond as well to contingency management interventions as those with later onset cocaine use. *J Subst Abuse Treat*. 2014; 4:146-50.

Woicik PA, Moeller SJ, Alia-Klein N, Maloney T, Lukasik TM, Yeliosof O, Wang G, Volkow N, Goldstein RZ. The neuropsychology of cocaine addiction: recent cocaine use masks impairment. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34:1112-22.

World Health Organization (WHO). *Principles of Drug Dependence Treatment*. Geneva: WHO; 2008.