

NEUROPSICOLOGIA DO USO CRÔNICO DA COCAÍNA

Autor: Paulo J. Cunha

Especialista em Avaliação Neuropsicológica pelo Instituto de Psiquiatria (IPq) do HC-FMUSP e Doutor pela Faculdade de Medicina da USP. Psicólogo do Programa de Álcool e Drogas (PAD) do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP.

Endereço para correspondência: Rua Capote Valente, 439 - conj. 64 - 6º. Andar Edif. Pinheiros Center - Jd. América - São Paulo/SP - CEP. 05409-001

Tel/Fax: (11) 3081-5050 - E-mail: pjcunha@usp.br

Resumo

A cocaína é uma droga que está associada a efeitos crônicos prejudiciais do ponto de vista cognitivo (mental), uma vez que tende a afetar a atenção, memória e funções executivas. Pesquisas neuropsicológicas mais recentes têm demonstrado ainda as dificuldades significativas na tomada de decisões dos usuários desta substância, que tendem a escolher opções de maior ganho imediato, porém associadas a perdas significativas de longo prazo. Estudos de neuroimagem funcional apontam para alterações em córtex pré-frontal (CPF) dos usuários como a base dos déficits acima mencionados, que podem, por sua vez, afetar negativamente a aderência ao tratamento e aumentar a probabilidade de recaída. Acredita-se que estes achados auxiliam tanto na compreensão mais aprofundada das bases cognitivas da dependência de cocaína, como também fornecem subsídios para o estabelecimento de estratégias mais efetivas de tratamento para os dependentes desta substância.

Palavras-chave: Cocaína; Crack; Neuropsicologia; Tomada de Decisões; Efeitos Crônicos; Tratamento.

Introdução

A cocaína é uma substância psicoativa que atua no sistema de recompensa cerebral (*brain reward system*), através da recaptção de neurotransmissores tais como a noradrenalina, serotonina e dopamina. Embora outros neurotransmissores também estejam envolvidos no processo, acredita-se que o bloqueio da recaptção da dopamina leva a um aumento da concentração deste neurotransmissor na fenda sináptica (espaço entre os neurônios), fenômeno responsável pelas sensações de euforia e prazer associadas ao uso da droga (Nathan et al., 1998). Em longo prazo, no entanto, acredita-se que ocorra uma diminuição na disponibilidade de neurotransmissores e comprometimento de receptores, processos que podem estar associados à anedonia (ausência de prazer), ansiedade, diminuição da energia e vários problemas cognitivos (Lacayo, 1995; Cadet e Bolla, 1996; Baumann et al., 2004). Este capítulo tem o objetivo de revisar os principais achados neste campo, assim como o impacto das alterações neuropsicológicas no tratamento dos dependentes de cocaína.

Efeitos neuropsicológicos crônicos do uso da cocaína

Em uma época em que a cocaína era vista pela sociedade médica como uma droga incapaz de provocar dependência, Washton et al. (1984) realizaram um levantamento, a partir de um serviço de ajuda telefônica para usuários de cocaína, englobando 500 indivíduos, que detectou não apenas problemas sociais, físicos e psicológicos nos usuários, como também uma prevalência alta de queixas cognitivas: a parcela de 65% referiu dificuldade de concentração e 57% relatou problemas de memória. Anos depois, vieram os estudos com bases mais sólidas e com a utilização de testes neuropsicológicos. Ardila et al. (1991) estudaram 37 dependentes de cocaína, internados, com a média de 30 dias em abstinência, usando uma bateria neuropsicológica básica e comparando os resultados com tabelas normativas dos testes. Encontraram um prejuízo neuropsicológico moderado nos pacientes, em tarefas de memória verbal, visual, atenção, nomeação e capacidade de abstração. Foi observado também que quanto maior a quantidade de uso da droga durante a vida, pior o desempenho neuropsicológico.

Berry et al. (1993) estudaram 16 dependentes de cocaína, internados para tratamento, em dois momentos: 72 horas e 14 dias após a abstinência, comparando-

os a 21 controles, pareados em idade, sexo, raça e educação. Verificaram que o uso recente de cocaína estava relacionado a prejuízos na memória, habilidades visoespaciais e concentração, durante a fase inicial da retirada da droga, e que estes persistiam por pelo menos duas semanas após a cessação do uso. Apesar de os dois grupos terem obtido uma melhoria significativa na maioria das medidas neuropsicológicas, os sujeitos dependentes falharam em demonstrar um grau de recuperação similar aos controles, principalmente nas tarefas de velocidade visomotora, memória e concentração.

Strickland et al. (1993) estudaram pacientes dependentes de cocaína internados, buscando avaliar a relação entre fluxo sanguíneo cerebral e o funcionamento neuropsicológico desses sujeitos, após um período significativo de abstinência à droga (pelo menos seis meses). Os pacientes apresentaram alterações no fluxo sanguíneo cerebral e disfunção cognitiva persistente, particularmente em tarefas que requeriam sustentação da atenção, concentração, novas aprendizagens, memória visual e verbal, fluência verbal e integração visomotora. Os déficits neuropsicológicos observados foram associados com o padrão multifocal de hipoperfusão cerebral constatado pelos exames de SPECT.

Rosseli e Ardila (1996), em um estudo realizado com 183 participantes, sendo 63 sujeitos controles, 59 dependentes de várias drogas e 61 dependentes de cocaína, em abstinência de pelo menos dois meses, encontraram déficits cognitivos moderados associados ao uso crônico de cocaína e de várias drogas, principalmente de memória, atenção, abstração e flexibilidade cognitiva (funções executivas).

Selby e Azrin (1998) pesquisaram 60 dependentes de cocaína, 101 de álcool e 56 de várias substâncias, comparando-os a 138 indivíduos controles. Não foi encontrada diferença significativa entre o desempenho dos dependentes de cocaína e o resultado dos indivíduos controles. Nota-se que o tempo de abstinência foi bem maior que nos outros estudos, pois compreendeu um período médio de 36 meses (três anos).

Bolla et al. (1999) investigaram 30 usuários de cocaína e os compararam a 21 indivíduos. Os resultados sugeriram déficits em funções executivas, visopercepção, velocidade psicomotora e destreza manual. Quanto maior o uso desta droga (gramas por semana), maior o decréscimo do funcionamento em testes

neuropsicológicos, principalmente em funcionamento executivo, viso-percepção, velocidade psicomotora e destreza manual.

Cunha et al. (2004) pesquisaram 15 dependentes de cocaína, em tratamento, com a média de duas semanas de abstinência à droga, comparando-os a um grupo controle (n=15), pareado em diversas variáveis, como idade, gênero, nível sócio-econômico, lateralidade, etnia e nível intelectual. Os resultados apontaram diferenças estatisticamente significantes em atenção, memória (visual e verbal), aprendizagem, funções executivas e fluência verbal fonológica.

Na tabela 1, pode-se observar resumidamente as características gerais dos estudos citados, bem como os achados principais de cada um.

Tabela 1. Efeitos Neuropsicológicos crônicos do uso da cocaína

PRINCIPAIS ESTUDOS SOBRE COCAÍNA E DÉFICITS COGNITIVOS				
AUTORES E ANO	N (cocaína/ controles)	ABSTINÊN- CIA (média) Obs. em ordem crescente (tempo)	PADRÃO DE USO*	RESULTADOS** (Desempenho dos dependentes e/ou abusadores de cocaína nos testes neuropsicológicos)
PREJUÍZOS NEUROPSICOLÓGICOS				
Berry <i>et al.</i> (1993)	16/21	3 dias	D	Memória, habilidades viso-espaciais e concentração.
	16/21	14 dias	D	Memória, habilidades viso-espaciais e concentração.
Cunha et al. (2004)	15/15	14 dias	D	atenção, memória (visual e verbal), aprendizagem, funções executivas e fluência verbal fonêmica
Ardila et al. (1991)	37/0	30 dias	D	memória verbal, memória visual, atenção, nomeação e capacidade de abstração
Bolla <i>et al.</i> (1999)	30/21	28 dias	A	funções executivas, viso-percepção, velocidade psicomotora e destreza manual.
Rosseli e Ardila (1996)	61/63	60 dias	D	Memória, concentração, capacidade de abstração e flexibilidade cognitiva
Strickland <i>et al.</i> (1993)	8/0	> 180 dias	D	Atenção, concentração, novas aprendizagens, memória visual, memória verbal, fluência verbal e integração viso-motora
Selby e Azrin (1998)	60/138	1080 dias	A-D	----

LEGENDA:

* Quanto ao padrão de uso: D=Dependentes; A=Abusadores

** Os traços (----) significam que não foram encontradas alterações significativas.

Em suma, é possível observar que o uso da cocaína está associado a alterações principalmente de atenção, memória e funções executivas. Há, ainda, efeitos relacionados à dose, ou seja, quanto maior o uso da droga (gramas na semana), piores os déficits encontrados, achado que contribui de maneira

significativa para o estudo da relação de causalidade entre uso de cocaína e danos cognitivos (Bolla et al., 1999). Os prejuízos neuropsicológicos iniciam-se nos primeiros dias de abstinência e persistem mesmo após seis meses de abstinência. Nesta fase, são encontrados ainda problemas na atenção, concentração, novas aprendizagens, memória visual e verbal, fluência verbal e integração viso-motora, assim como na perfusão (circulação sanguínea) cerebral (Strickland et al., 1993). Por outro lado, em estudo realizado com três anos de abstinência à cocaína, não foram encontradas alterações, o que sugere que após um longo período de abstinência, é possível que a atividade neuroquímica e cerebrovascular retorne aos níveis anteriores de funcionamento, e desta forma as capacidades neuropsicológicas também (Selby e Azrin, 1998).

Alterações na tomada de decisões em dependentes de cocaína

De acordo com a Associação Psiquiátrica Americana (APA), a principal característica do dependente químico é a recorrência do comportamento de uso da droga, a despeito de suas conseqüências negativas, sejam na área social, psicológica ou legal (APA, 1994). O indivíduo apresenta uma série de comportamentos, que acabam levando-o a um processo de “autodestruição”, muitas vezes sem volta. De posse deste conhecimento, pesquisadores passaram a avaliar o comportamento de dependentes de cocaína em um teste inovador, denominado *Iowa Gambling Task* (IGT), que simula situações de ganhos e perdas na vida real, com o objetivo de avaliar como o indivíduo processa o recebimento de recompensas e punições, tanto de longo como de curto prazo (Figura 1).

Figura 1. *Iowa Gambling Task (IGT)*



Legenda: O IGT trata-se de um teste em que o paciente fica posicionado na frente da tela de um computador, que contém quatro conjuntos de cartas (A, B, C e D), iguais quanto a aparência e tamanho, recebendo hipoteticamente a quantia de R\$2.000,00 (dois mil reais) emprestados (tradução e adaptação de Cunha e Nicastri, 2002). O indivíduo deve selecionar as cartas com o *mouse*, uma por vez, de qualquer um dos conjuntos, até que o jogo chegue ao final (após 100 escolhas). Depois de virar cada carta, a pessoa recebe uma quantia em dinheiro, fato anunciado imediatamente na tela, sendo a quantia variável de acordo com o conjunto escolhido. Depois de virar algumas cartas, os indivíduos recebem dinheiro, mas devem pagar uma penalidade, que também é anunciada após a escolha e varia de acordo com o conjunto. Os sujeitos recebem a informação de que 1) o objetivo do jogo é ganhar o máximo possível de dinheiro; 2) eles estão livres para escolher. Enquanto nos conjuntos A e B os ganhos imediatos são maiores, as perdas em longo prazo são mais expressivas ainda. Já as escolhas das cartas provenientes dos grupos C e D levam a ganhos baixos, porém estão associadas a perdas menores em longo-prazo. O cálculo da pontuação final é feito através do Netscore, que representa a soma de escolhas dos grupos de cartas "vantajosas", menos a soma das escolhas das cartas "desvantajosas" $[(C+D)-(A+B)]$. No total, há um saldo positivo quando o indivíduo escolhe mais cartas nos blocos C e D, ao passo que o saldo se torna negativo se o indivíduo escolher mais cartas oriundas dos blocos A e B.

O IGT foi inicialmente desenhado com o intuito de examinar o processo de tomada de decisões em pacientes com lesões cerebrais em córtex pré-frontal (CPF) (Bechara et al., 1994). Após lesão em CPF, especialmente em áreas órbito-frontais, indivíduos com personalidade normal tendem a apresentar conduta social desajustada, bem como sérios problemas na tomada de decisões e na execução de ações, que repetidamente levam a conseqüências psicossociais negativas (Damasio et al., 1990). Um dos exemplos mais conhecidos deste tipo de infortúnio é Phineas Gage (para maiores detalhes, consultar Damasio, 1996). Tal como Gage e outros pacientes com lesões em CPF, sabe-se que, na maioria das vezes, dependentes de cocaína apresentam alterações de comportamento e personalidade semelhantes. Ademais, estudos de neuroimagem estrutural e funcional têm apontado disfunções em CPF em dependentes de cocaína, no período de abstinência, que podem estar na base das alterações comportamentais vivenciadas pelos usuários (Volkow et al.,

1988; Fein et al., 2002; Matochik et al., 2003; Bolla et al., 2004; Goldstein et al. 2004).

Alguns pesquisadores já utilizaram o IGT na avaliação de dependentes de drogas, tendo encontrado resultados interessantes e promissores. Grant et al. (2000) estudaram um grupo de 30 abusadores de múltiplas drogas, que tiveram o seu desempenho comparado com 24 sujeitos-controle. Após os devidos ajustes estatísticos, o grupo encontrou um desempenho significativamente pior dos abusadores de drogas em relação aos controles no IGT. Bechara et al. (2001) estudaram o desempenho de 41 dependentes de estimulantes e álcool nesta tarefa, comparando-os a 40 sujeitos normais e cinco pacientes com lesão conhecida em CPF. Foi encontrado prejuízo significativo nos abusadores em relação aos controles, sendo que 61% deles situaram-se dentro da faixa de desempenho esperada para os pacientes lesionados. Em nosso meio, foram avaliados dependentes de cocaína e os resultados foram similares aos dos estudos internacionais. Ao longo das 100 tentativas, enquanto os indivíduos do grupo controle tendiam a escolher cada vez mais cartas dos grupos “vantajosos” (C+D), os dependentes de cocaína falharam em aprender efetivamente com as conseqüências futuras de suas ações, mantendo-se presos aos efeitos imediatos (A+B), o que os levou inevitavelmente a perdas maiores de longo-prazo, algo semelhante ao que ocorria na vida pessoal (Cunha et al., 2005). Entretanto, de acordo com Bartzokis et al. (2000), é provável que a avaliação dos riscos melhore na medida em que o tempo de abstinência à cocaína aumenta.

Impacto dos déficits cognitivos no tratamento

A maioria dos tratamentos atualmente reconhecidos como eficazes para a dependência se baseia no emprego de estratégias cognitivo-comportamentais, em que o uso do processamento mental é um mediador para a mudança de comportamentos. Assim, aqueles dependentes de cocaína que não conseguem compreender as intervenções (ex: análise funcional, treinamento de habilidades), tendem a obter pouco sucesso ou abandonar o tratamento precocemente. Aharonovich et al. (2003) acompanhou 18 dependentes de cocaína, não-deprimidos, durante tratamento baseado em terapia cognitivo-comportamental (TCC), após terem respondido a uma bateria de testes cognitivos por computador. Os resultados indicaram que aqueles que completaram o tratamento de 12 semanas, haviam

obtido pontuação melhor no início da avaliação, quando comparados àqueles que desistiram antes de completar o programa. Os dados fornecem subsídios para a compreensão de que determinados déficits cognitivos podem afetar a aderência ao tratamento e a abstinência à cocaína. De fato, é razoável e faz sentido pensar que os usuários de cocaína que não conseguem compreender as intervenções da TCC estão mais propensos ao abandono do tratamento (Aharonovich et al., 2003). O mesmo grupo de pesquisadores prosseguiu com as investigações, agora com uma amostra maior (n= 56 dependentes de cocaína), e percebeu que os resultados não foram afetados por outros fatores como depressão, dados sócio-demográficos ou intensidade do uso de droga (Aharonovich et al., 2006). Os autores defendem a elaboração de estratégias específicas para os pacientes, no sentido de melhorar a aderência ao tratamento. De fato, parece que isso pode dar certo. Maude-Griffin et al. (1998) avaliaram 128 usuários de cocaína (crack), oriundos de programas ambulatoriais e de internação para tratamento de dependência de cocaína e perceberam, no geral, superioridade da TCC quando comparada ao método de 12 passos, utilizado em grupos como os Narcóticos Anônimos (NA). Entretanto, quando os pesquisadores analisaram sub-grupos da amostra, perceberam que o sucesso do tratamento parecia depender do funcionamento cognitivo e características individuais dos pacientes. Os dependentes de cocaína que possuíam melhor nível de abstração, por exemplo, tendiam a obter melhores taxas de sucesso na TCC, quando comparados àqueles com pior nível de abstração. Estes, por sua vez, tendiam a obter mais sucesso quando submetidos a tratamento baseado em estratégias de NA, quando comparados aos indivíduos com alto nível cognitivo. Tais resultados estão em consonância com os Princípios Gerais de Tratamento das Dependências Químicas do National Institute on Drug Abuse (NIDA, 1999), que defende a utilização de estratégias direcionadas às características individuais de cada paciente.

Conclusões

O uso de cocaína está associado a efeitos prejudiciais, de longo-prazo (crônicos), em várias funções cognitivas, principalmente em atenção, memória, funções executivas e na tomada de decisões. As alterações cognitivas parecem estar associadas predominantemente a problemas de funcionamento do CPF do cérebro, e podem, por sua vez, interferir negativamente na aderência e aumentar as chances de recaída dos pacientes. Este complexo de sintomas parece estar na base das dependências, e, por isso, considera-se de extrema valia a busca por adaptações nas técnicas comportamentais e investigação de estratégias farmacológicas mais eficazes para o seu tratamento. Acredita-se que o tratamento voltado para as características individuais dos pacientes, incluindo o funcionamento cognitivo, pode ser muito mais efetivo, por levar à diminuição das chances de recaída e melhorar a aderência ao programa de acompanhamento.

Referências Bibliográficas

1. Aharonovich E, Hasin DS, Brooks AC, Liu X, Bisaga A, Nunes E. Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug Alcohol Depend.* 2006;81:313-22.
2. Aharonovich E, Nunes E, Hasin D. Cognitive impairment, retention and abstinence among cocaine abusers in cognitive-behavioral treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2003;71:207-11.
3. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition.* Washington, DC: APA, 1994.
4. Ardila A, Rosseli M, Strumwasser S. Neuropsychological Deficits in Chronic Cocaine Abusers. *Int J Neuroscience.* 1991;57:73-79.
5. Bartzokis G, Lu PH, Beckson M, Rapoport R, Grant S, Wiseman EJ, London ED. Abstinence from cocaine reduces high-risk responses on a gambling task. *Neuropsychopharmacology.* 2000;22:102-3.
6. Baumann MH, Milchanowsky AB, Rothman RB. Evidence for alterations in α -adrenergic receptor sensitivity in rats exposed to repeated cocaine administration. *Neuroscience.* 2004;125:683-90.
7. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson S. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994;50:7-15.
8. Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hinds 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.
9. Berry J, Gorp WGV, Herzberg DS, Hinkin C, Boone K, Steinman L, Wilkins JN. Neuropsychological deficits in abstinent cocaine abusers: preliminary findings after two weeks of abstinence. *Drug Alcohol Depend.* 1993;32:231-37.

10. Bolla KI, Ernst M, Kiehl K, Mouratidis M, Eldreth D, Cantoreggi C, Matochik J, Kurian V, Cadet JL, Kimes A, Funderburk F, London E. Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004;16:456-64.
11. Bolla KI, Rothman R, Cadet JL. Dose-Related Neurobehavioral Effects of Chronic Cocaine Use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11:361-69.
12. Cadet JL, Bolla KI. Chronic cocaine use as a neuropsychiatric syndrome: a model for debate. *Synapse*. 1996;22:28-34.
13. Cunha PJ, Nicastrí S. Decision making impairments associated to ADHD symptoms in cocaine abusers. *The College on Problems of Drug Dependence (CPDD)*. 2005: Orlando, FL.
14. Cunha PJ, Nicastrí S, Gomes LP, Moino RM, Peluso MA. Neuropsychological impairments in crack cocaine-dependent inpatients: preliminary findings. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26:103-6.
15. Cunha, P. J.; Nicastrí, S. Tomada de decisões em dependentes de substâncias: tradução e instruções para utilização do Gambling Task no Brasil. *International Conference on Alcohol and Addictions (ICAA) 2002: São Paulo, Brasil*.
16. Damasio AR. *O Erro de Descartes: emoção, razão e cérebro humano*. 1996. São Paulo: Cia das Letras.
17. Damasio AR, Tranel D, Damasio H. Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behav Brain Res*. 1990;41:81-94.
18. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The Return of Phineas Gage: Clues About the Brain from the Skull of a Famous Patient. *Science*. 1994;264:1102-05.

19. Fein G, Di Sclafani V, Meyerhoff DJ. Prefrontal cortical volume reduction associated with frontal cortex function deficit in 6-week abstinent crack-cocaine dependent men. *Drug Alcohol Depend.* 2002;68:87-93.
20. Goldstein RZ, Leskovjan AC, Hoff AL, Hitzemann R, Bashan F, Khalsa SS, Wang GJ, Fowler JS, Volkow ND. Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. *Neuropsychologia.* 2004;42:1447-58.
21. Grant S, Contoreggi C, London ED. Drug abusers show impaired performance in a laboratory test of decision making. *Neuropsychologia.* 2000;38:1180-7.
22. Lacayo A. Neurologic and Psychiatric Complications of Cocaine Abuse. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurology.* 1995;8:53-60.
23. Matochik JA, London ED, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *NeuroImage.* 2003;19:1095-102.
24. Maude-Griffin PM, Hohenstein JM, Humfleet GL, Reilly PM, Tusel DJ, Hall SM. Superior efficacy of cognitive-behavioral therapy for urban crack cocaine abusers: main and matching effects. *J Consult Clin Psychol.* 1998;66:832-7.
25. Nathan KI, Bresnick WH, Batki SL. Cocaine abuse and dependence: approaches to management. *CNS.* 1998;10:43-59.
26. National Institute on Drug Abuse (NIDA), National Institute of Health (NIH). Principles of drug addiction treatment – A research-based guide (on-line). Publication No. 99-4180. Disponível em: <http://www.nida.nih.gov/PODAT/PODATindex.html>. NIDA, 1999.
27. Rosseli M, Ardila A. Cognitive effects of cocaine and polydrug abuse. *J Clin Exp Neuropsychology.* 1996;18:122-35.

28. Selby MJ, Azrin RL. Neuropsychological functioning in drug abusers. *Drug Alcohol Depend.* 1998;50:39-45.
29. Strickland TL, Mena I, Villanueva-Meyer J, Miller BL, Cummings J, Mehringer CM, Satz P, Myers H. Cerebral Perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1993;5:410-27.
30. Volkow ND, Mullani N, Gould KL, Adler S, Krajewski K. Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. *Br J Psychiatry.* 1988;152:641-8.
31. Washton AM, Gold MS, Pottash ALC. Survey of 500 callers to a national cocaine helpline. *Psychosomatics.* 1984;25:771-5.