

MAI 2011

REVISTA

Periódico mensal com a programação

VOLUME 1 | NÚMERO 3

CONTINUAÇÃO
MÓDULO I

CONTEÚDO DAS
AULAS EXPOSITIVAS

neurobiologia, neuroimagem
e neuropsicologia

CONTINUAÇÃO
CONTEÚDO DO
CURSO DE GERENCIAMENTO DE CASO

conceitos clínicos e condutas
baseadas em evidências

CONTEÚDO DO
MÓDULO COMORBIDADES | AULA #1

introdução ao conceito de
comorbidade

SEMINÁRIOS AVANÇADOS

políticas públicas para o
consumo do álcool

do curso de especialização em dependência química
das atividades em classe, indicações de leitura, resenhas, textos compilados e atualidades.

curso de especialização
em dependência química

RONALDO LARANJEIRA

Coordenação Geral do INPAD I UNIAD

MARCELO RIBEIRO

Coordenação do Curso de Especialização

LÍGIA BONACIM DUAILIBI

Coordenação dos Seminários Avançados

REVISTA do curso de especialização em dependência química

MAI 2011 | VOLUME 1 | NÚMERO 3

MARCELO RIBEIRO

Editor

Desenvolvimento de conteúdo

MARIÂNGELA CIRILLO

Desenvolvimento de conteúdo

Rcedq expediente

Neurobiologia dos transtornos do controle dos impulsos

Wendol A Williams^I; Marc N Potenza^{I,II,III,IV}

^IDepartamento de Psiquiatria, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, EUA

^{II}Problem Gambling Clinic, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, EUA

^{III}Women and Addictions Core of Women's Health Research, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, EUA

^{IV}Neuroimagem, MIRECC VISN1, West Haven Veteran's Administration Hospital/Diretora do National Institute on Drug Abuse - NIDA

REVISTA BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA 2008; 31(SUPL.1): 24-30.

Introdução

No Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - Quarta Edição, texto revisado (DSM-IV-TR), os transtornos do controle dos impulsos (TCIs) são reunidos como um grupo heterogêneo de transtornos relacionados ao fracasso de resistir a impulsos de realizar comportamentos perigosos, incômodos ou perturbadores. O grupo de TCIs não classificados em outra parte inclui o jogo patológico (JP), transtorno explosivo intermitente, cleptomania, piromania, tricotilomania e TCIs sem outra especificação. Foram propostos critérios diagnósticos para outros TCIs, incluindo o comportamento sexual compulsivo, o comprar compulsivo e o uso compulsivo de computador.¹ Outros transtornos caracterizados por controle dos impulsos prejudicado (por exemplo, transtornos por uso de substâncias, síndrome de Tourette, transtorno de hiperatividade com déficit de atenção - THDA) são categorizados em outras seções do DSM-IV-TR. Os TCIs são tipicamente caracterizados por um núcleo comum de características clínicas: 1) prática compulsiva e repetitiva do comportamento problemático apesar das conseqüências adversas; 2) perda progressiva do controle sobre o comportamento; 3) uma urgência ou estado de "fissura" antes de começar o comportamento; e 4) uma sensação de prazer associada a essa ação.²

Neste artigo, revisamos a neurobiologia dos TCIs. A disfunção da neurotransmissão por monoaminas tem sido implicada na

fisiopatologia do JP e de outros TCIs. Serão discutidos três sistemas de neurotransmissores principais: 1) a função da serotonina (5-HT) no desencadeamento e na interrupção do comportamento problemático;^{3,4} 2) a função anormal da dopamina (DA), que contribui para a modulação das vias de recompensa e reforçamento, especialmente em relação aos comportamentos agressivos e a outros comportamentos impulsivos;¹ e 3) a disfunção da norepinefrina (NE) associada à hiperestimulação e à excitação.¹ Entre os formalmente denominados TCIs, o JP é provavelmente o mais bem estudado até hoje do ponto de vista neurobiológico. Dessa forma, este artigo irá focar no JP e nos dados de outros TCIs, além de outros transtornos que não são TCIs mas que se caracterizam pelo prejuízo no controle dos impulsos, e nos estudos sobre a impulsividade que serão integrados de forma apropriada.

(...)

Bioquímica e neuropsicologia

Anormalidades na atividade dos neurotransmissores dopamina, serotonina e noradrenalina têm sido relatadas no JP.⁵ Evidências indiretas do envolvimento desses sistemas de neurotransmissores são derivadas de considerações diagnósticas e de tratamento farmacológico.

Serotonina

A serotonina (5-HT) é um dos neurotransmissores mais amplamente relacionados aos TCIs e, em particular, ao JP.⁵ A 5-HT está envolvida na regulação dos estados de humor, do sono e dos comportamentos prazerosos. Neurotransmissão por 5-HT reduzida tem sido associada à impulsividade aumentada em modelos humanos e animais.^{1,6}

O papel da 5-HT no JP e nos TCIs é evidenciado a partir dos achados de estudos de desafio farmacológico que encontraram atividade sináptica diminuída de 5-HT no JP,⁷ além de hipersensibilidade do receptor de 5-HT pós-sináptico, disponibilidade reduzida de 5-HT⁸ e atividade reduzida da monoamino-oxidase B plaquetária (MAO-B).^{9,10} Em um ensaio duplo-cego controlado com placebo, adolescentes obsessivo-compulsivos foram tratados com clomipramina (CMI), o que produziu uma diminuição notável da 5-HT plaquetária, uma redução não significativa na atividade de MAO plaquetária e um aumento na norepinefrina plasmática. Melhor clínica significativa foi relacionada à concentração de 5-HT e à atividade de MAO plaquetárias antes do tratamento.¹¹

Em um estudo subsequente sobre JP, foi utilizada CMI intravenosa (12,5 mg), tendo

como alvo o transportador de 5-HT, e foi produzida uma resposta achatada de prolactina, o que sugeriu uma ligação diminuída ao transportador de 5-HT.⁷ A eficácia e a tolerabilidade de tratamento com um inibidor seletivo da recaptura de serotonina (ISRS), a fluvoxamina, no JP, foi testada por meio de um ensaio clínico uni-cego de oito semanas.¹² Setenta por cento dos pacientes com JP que completaram o ensaio foram respondedores ao tratamento, como demonstrado por redução do comportamento de jogar (mensurado pela Escala de Obsessão e Compulsão de Yale-Brown, modificada para JP) e melhora no status clínico (escore na Impressão Clínica Global).¹² Achados desse e de outros ensaios clínicos farmacológicos sobre o tratamento do JP devem ser considerados com cautela dados os altos índices de resposta a placebo freqüentemente observados em ensaios clínicos abertos, inclusive naqueles com ISRSs. Os ensaios clínicos aleatorizados controlados com placebo que usam ISRSs têm demonstrado desfechos mistos, tendo alguns dos ensaios com paroxetina e fluvoxamina demonstrado respostas superiores em comparação aos realizados com placebo, ao passo que outros não demonstraram diferença estatisticamente significativa.²

A metaclofenilpiperazina (m-CPP) - um metabólito da trazodona que atua como um agonista parcial de grande afinidade por 5-HT1A - produz euforia em indivíduos com JP,¹³ tendo sido relatado um efeito análogo ao relatado em indivíduos com transtornos de uso de álcool expostos a esse agonista.¹³ Indivíduos com JP que receberam 0,5 mg/kg de m-CPP tiveram uma resposta significativamente aumentada da prolactina, uma sensação relatada como "ficar alto", e uma resposta neuroendócrina que teve relação com a gravidade do jogar.¹⁴ Respostas comportamentais similares a m-CPP têm sido relatadas em indivíduos com outros transtornos em que os comportamentos impulsivos ou compulsivos são proeminentes; por exemplo, o transtorno da personalidade anti-social, o transtorno de personalidade borderline, a tricotilomania e o abuso/dependência de álcool.¹

Em um estudo que examinou a neurotoxicidade cognitiva da 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA ou "Ecstasy", uma droga que leva à perda de neurônios de 5-HT pré-sinápticos) na impulsividade e na tomada de decisões, os usuários pesados apresentaram impulsividade comportamental aumentada e tomada de decisões prejudicada, sugerindo uma associação entre a disfunção de 5-HT e a tomada impulsiva de decisões.¹⁵ Foram encontrados níveis diminuídos do metabólito da 5-HT, o ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA), no líquido cefalorraquidiano (LCR) de indivíduos com características impulsivas, pessoas com tentativas de suicídio, criminosos alcoólatras impulsivos, piromânicos e indivíduos com transtornos

de usos de álcool;¹ com correção pelos índices de fluxo do LCR, observou-se uma concentração diminuída do 5-HIAA no LCR de homens com JP.¹

Foi investigada a influência das variantes alélicas do promotor do gene transportador de 5-HT (alelo curto versus alelo longo de 5HTTLPR) em sintomas alimentares, traços psicopatológicos e ligação da paroxetina ao receptor [³H-] plaquetário em mulheres com síndromes do espectro da bulimia. Portadores do alelo curto de 5-HTTLPR apresentaram instabilidade afetiva e impulsividade comportamental significativamente mais altas, assim como menos sítios de ligação de paroxetina. Os autores sugerem que o comportamento impulsivo e os estados de desregulação afetiva podem estar relacionados a, ou até mesmo serem determinados pela recaptação central reduzida de 5-HT e ao polimorfismo de 5-HTTLPR.¹⁶ Foram feitas punções lombares em homens com JP para investigar a bioquímica e foram feitas avaliações genética e de perfil de personalidade de JP. Homens com JP tinham menores concentrações de triptofano e 5-HT no LCR do que homens sem JP.¹

Dopamina

O sistema dopaminérgico (DA) influencia os mecanismos de recompensa e reforçamento dos comportamentos em animais e em humanos e tem sido implicado tanto na dependência de substâncias como na de comportamentos.¹ As alterações nas vias dopaminérgicas podem estar subjacentes à busca de recompensas (jogo, drogas) que disparam a secreção de dopamina e produzem sentimentos prazerosos.¹⁷ Foi proposta a existência de um mecanismo de dependência, o qual seria desencadeado pela diminuição de DA por meio do envolvimento de múltiplos genes e estímulos ambientais. Esse mecanismo foi denominado "Síndrome de Deficiência da Recompensa" e coloca indivíduos vulneráveis em maior risco para o desenvolvimento de comportamentos de dependência.¹⁷ No entanto, não foram publicados estudos com avaliação por imagem de ligantes de receptores em indivíduos com JP ou outros TCIs que pudessem apoiar essa hipótese. Um subconjunto de neurônios dopaminérgicos se projeta diretamente da área tegmentar ventral (ATV) ao núcleo acumbens (NAc) via feixe prosencefálico medial. Esses neurônios parecem ser cruciais para o reforçamento por recompensa, pois interrupções no tráfego dos impulsos de DA, ao longo das rotas axonais ou no nível do receptor, diminuem o valor de recompensa por estimulação dopaminérgica da ATV.¹⁸

Foi levantada a hipótese de que áreas específicas do córtex frontal (implicadas no controle dos impulsos) estejam divididas em "áreas dissociáveis" do ponto de vista funcional;^{6,19} por exemplo, as regiões ventral

e dorsal pré-frontal representariam distintos substratos neuroanatômicos do comportamento impulsivo, com uma regulação diferenciada da neurotransmissão por monoaminas. Para testar essa hipótese, foram medidas as concentrações de DA e 5-HT e de seus metabólitos no córtex pré-frontal medial (CPFm) e no córtex orbitofrontal (COF) de ratos, utilizando microdialise *in vivo* durante um modelo de retardo/desconto por atraso de escolha impulsiva.⁶ Durante a execução da tarefa, os pesquisadores observaram aumentos significativos no efluxo de 5-HT no CPFm, mas não no COF. Os níveis do ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC, um metabólito da DA) aumentaram no COF durante a execução da tarefa, mas não na condição controle, ao passo que os níveis de DOPAC no CPFm aumentaram em todos os animais. Esses dados sugerem o que tem sido denominado uma dissociação dupla na neuromodulação de 5-HT e DA fronto-cortical durante a tomada impulsiva de decisões.⁶

Ativação cerebral límbico-cortical é observada em indivíduos com dependência de cocaína após uma euforia ou "rush" induzidos por cocaína,²⁰ ou após a visualização de vídeos relacionados à cocaína.²¹ A ocupação do transportador de DA está relacionada ao efeito euforizante da cocaína.²² No entanto, um padrão diferente de ativação límbico-cortical tem sido observado em indivíduos com JP.²³ Esses achados levantam a possibilidade de que efeitos crônicos ou agudos da exposição à cocaína possam contribuir para as ativações límbico-corticais observadas em indivíduos dependentes de cocaína. Tem-se observado que as medidas periféricas de DA são elevadas em jogadores problemáticos durante jogo em cassinos²⁴ e em pessoas que jogavam Pachinko, uma forma de jogo que combina elementos de fliperama e máquinas caça-níqueis.²⁵ Os dados sobre o funcionamento no sistema nervoso central da DA no JP indicam anormalidades, incluindo níveis alterados de DA no LCR (diminuídos) e de seu metabólito ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DHPA) (aumentados) - que, analisados em conjunto, sugerem um aumento da neurotransmissão dopaminérgica.²⁶ No entanto, ao serem corrigidos pela vazão, os níveis do ácido homovanílico (AHV) no LCR não estavam diminuídos.¹ Tomados em conjunto, esses dados levam a questionamentos sobre o verdadeiro papel da DA no JP.

O envolvimento da DA no JP e outros TCIs também provém de estudos com indivíduos com doença de Parkinson (DP).²⁷ Os comportamentos e transtornos psiquiátricos relatados na DP podem estar relacionados à degradação das vias dopaminérgicas ligadas à patologia ou ao tratamento da DP. Têm sido relatados comportamentos repetitivos e de busca de recompensa em pacientes com DP. Esses comportamentos incluem o jogo compulsivo, a

hipersexualidade patológica, a compulsão alimentar e o comprar compulsivo.¹ As primeiras evidências dessa relação vieram de relatos de caso, séries de casos e revisões retrospectivas de prontuários. Recentemente, dois estudos examinaram amostras maiores de indivíduos com DP em busca de TCIs. Um levantamento com 297 pacientes com DP encontrou estimativas de 2,4% de hipersexualidade patológica e de 0,7% de comprar compulsivo.²⁸ A prevalência de TCIs (comprar, sexo e jogo excessivos) foi de 6,1% na amostra total, e de 13,7% considerando-se somente pacientes expostos a agonistas da dopamina.²⁸ A terapia com levo-dopa concomitante a um agonista de DA foi também associada à presença de um TCI.²⁸ Um estudo independente com 272 pacientes com DP identificou uma associação entre o tratamento com agonista de DA e a presença de um TCI (jogo compulsivo, comprar compulsivo ou comportamento sexual compulsivo).²⁹ Nesse estudo, 6,6% dos indivíduos vivenciaram um TCI em algum ponto durante o tratamento de DP e a dose equivalente de levo-dopa foi mais alta em indivíduos com um TCI, em comparação aos que não o tinham. Em ambos os estudos foi relatada uma associação entre o tratamento com agonista de DA e a ocorrência de TCI e, ao contrário de várias séries de casos, não foi observada diferença entre cada agonista de DA e sua frequência de associação com TCIs. Esses achados sugerem que os fatores confundidores (por exemplo, padrões de prescrição relacionados ao tipo e dosagem do agonista de DA) podem ter contribuído para esses desfechos.²⁹ Do ponto de vista biológico, esses achados sugerem que as especulações relativas ao envolvimento dos subtipos específicos de receptor de dopamina - por exemplo, o receptor de DRD3, que se localiza principalmente nas regiões límbicas cerebrais³⁰ - sejam feitas com cautela, na ausência de dados que investiguem diretamente a biologia cerebral subjacente aos indivíduos com DP, com e sem TCIs. Além disso, um histórico familiar de alcoolismo²⁸ ou um histórico pessoal de um TCI antes do início da DP²⁹ esteve associado à presença de TCI, o que sugere a existência de fatores biológicos específicos que expõem certos indivíduos com DP a maior risco de vivenciar TCIs em associação ao tratamento com agonistas de DA.

Norepinefrina

A norepinefrina (NE) está envolvida nos processos cognitivos, especialmente os relacionados a atenção e excitação, e tem sido implicada no JP.⁴ A atividade noradrenérgica central está aumentada no JP.¹ Outros achados sugerem que o sistema noradrenérgico medeia a atenção seletiva no JP e está relacionado a maior excitação e prontidão para jogar ou assumir riscos.¹

Dosagens mais elevadas de norepinefrina e seus metabólitos têm sido encontradas em amostras de urina e de LCR em homens com JP, em comparação a indivíduos sem JP. As medidas de extroversão em indivíduos com JP tiveram uma correlação positiva com os níveis de LCR, plasmático e urinário de NE, e metabólitos de NE.¹ Em um estudo independente que examinou alterações fisiológicas em Pachinko, encontrou-se que os níveis de NE aumentavam à medida que se começava a vencer.¹

Atividade da monoamina oxidase

As MAOs, subtipos MAO-A e MAO-B, são enzimas que metabolizam NE, 5-HT e DA.¹ A MAO periférica derivada das plaquetas é do subtipo MAO-B e foi sugerido que seja um indicador da função da 5-HT,¹ ainda que a MAO-B também se vincule com alta afinidade e catabolize a DA.¹ Tem sido relatado que atividade diminuída da MAO plaquetária se associa a comportamentos impulsivos,¹ altos níveis de busca de emoções¹ e outros transtornos caracterizados pelo prejuízo no controle dos impulsos, incluindo JP e transtornos alimentares.¹

Em um estudo, encontrou-se que as atividades de MAO em homens com JP eram 26% mais baixas do que os que não tinham JP.¹ Um estudo distinto com uma coorte masculina com JP similar encontrou níveis de atividade de MAO 41% mais baixos do que os de indivíduos-controlado estritamente pareados.¹ Foram investigadas as características de personalidade e de busca de emoções dos grupos com JP e controle e foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. No entanto, não emergiu nenhum quadro claro sobre a correlação das características de personalidade com níveis da MAO: nenhuma associação persistiu após a aplicação da correção de Bonferroni em um estudo¹ e foi observada uma correlação positiva entre MAO e várias medidas de busca de emoções no outro estudo.¹ Uma investigação recente demonstrou interação significativa entre maus-tratos na infância e atividade enzimática reduzida de MAO-A na modulação do risco para comportamento anti-social, agressividade e violência durante a adolescência.³¹ São necessários mais estudos para investigar a relação entre a atividade enzimática da MAO-A, maus-tratos na infância e TCIs, particularmente porque o trauma infantil foi encontrado em associação com TCIs, tais como JP.³²

Sistemas de resposta ao estresse

As medidas de cortisol, adrenalina e da frequência cardíaca representam componentes-chave da resposta ao estresse. A responsividade ao estresse tem sido implicada nos TCIs e em outros transtornos caracterizados pelo prejuízo no controle dos

impulsos. Entre os aborígenes australianos, a quantidade de epinefrina urinária e a produção de hormônio cortisol foi aproximadamente duas vezes mais elevada em indivíduos durante o jogo.³³ Jogadores não patológicos ou recreacionais demonstram aumento no cortisol salivar durante o jogo em cassinos.³⁴ Em um estudo que analisou o efeito do jogo em cassinos na atividade cardiovascular e neuroendócrina em JP, foram encontrados níveis elevados de epinefrina e NE em jogadores problemáticos na linha de base e durante uma sessão de jogo.²⁴ Em jogadores problemáticos, os níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e de cortisol estiveram transitariamente mais elevados durante o jogo. Foram encontradas correlações positivas entre os desfechos de jogo e as concentrações de NE plasmática. O desejo de iniciar e continuar o jogo esteve positivamente correlacionado a NE plasmática na linha de base e após sessões de jogo.²⁴ Em um grupo de jogadores recreacionais, problemáticos e patológicos, os pesquisadores encontraram que a frequência cardíaca e os níveis de cortisol aumentaram significativamente com o início do jogo e permaneceram elevados durante as sessões de jogo.³⁵ Indivíduos com altos níveis de impulsividade apresentaram frequência cardíaca mais acelerada do que aqueles com baixos níveis de impulsividade. Análises de correlação nesse estudo revelaram uma relação positiva entre os escores de impulsividade e a gravidade do JP.³⁵ Tomados em conjunto, esses achados implicam as vias de resposta ao estresse no JP e em níveis sub-sindrômicos de jogo.

Vias opióides

Os dados sugerem um papel importante dos opióides endógenos na mediação da hedonia e dos receptores de μ -opióides (mORs) na mediação da recompensa e do reforço. Particularmente relevante é a influência dos opióides nas vias de DA por meio da desinibição do input de ácido γ -aminobutírico (GABA) nos neurônios de DA na ATV.¹ Em uma pesquisa sobre a função da b-endorfina em comportamentos de jogo, os níveis sanguíneos de b-endorfinas foram elevados durante o jogo de Pachinko, que teve um pico no início da fase mais intensa de jogo.¹ No entanto, os níveis de b-endorfina não se alteraram durante as sessões de jogo em cassinos entre jogadores problemáticos e não problemáticos, e os jogadores problemáticos tenderam a ter níveis mais baixos do que os não problemáticos.²⁴ O envolvimento dos opióides no JP é confirmado por estudos clínicos que demonstram a eficácia dos antagonistas opióides naltrexona e nalmeffene no tratamento de TCIs.¹³ Como as variantes alélicas do receptor de mORs têm sido relacionadas ao desfecho do tratamento de alcoolismo com naltrexona, são necessários mais estudos para investigar o impacto de fatores genéticos específicos no desfecho do tratamento de JP e de outros

TCIs. Ainda que múltiplos achados impliquem fatores opióides no JP, a natureza precisa de seu envolvimento continua sendo compreendida de forma incompleta.

(...)

Considerações genéticas

Os dados de estudos de gêmeos sugerem que um grau substancial do risco para JP é herdado.⁴² Eisen et al. determinaram que a prevalência de JP no registro de gêmeos do estudo denominado *Vietnam Era Twin* (VET) foi de 1,4%. Dos gêmeos que relataram jogo pelo menos 25 vezes por ano em sua vida, 29% (7,6% da coorte total) também relataram pelo menos um sintoma de JP.^{42,43} Fatores familiares contribuem com 35% a 54% de risco para cada um dos cinco fatores individuais relacionados ao JP. Escores mais elevados de contribuição familiar foram estimados para o relato de três (56%), quatro (62%) ou mais entre os fatores individuais ligados ao JP. Investigações mais recentes sobre a mesma amostra indicam que os fatores genéticos e ambientais contribuem para o JP, que existe uma sobreposição entre as contribuições genéticas e ambientais entre JP e dependência de álcool e entre JP e comportamentos anti-sociais na idade adulta, e que a maioria da co-ocorrência entre JP e depressão maior parece ser determinada por fatores genéticos comuns. Como esta amostra compõe-se de um grupo exclusivo de homens, o grau em que esses achados se estendem a outros grupos, particularmente as mulheres, necessita de mais investigação.

O diferencial nas frequências de variações alélicas que envolve principalmente os genes serotoninérgicos e dopa-minérgicos têm sido implicado em estudos preliminares sobre JP. O alelo 2A1 do receptor dopaminérgico tipo D2 tem sido implicado em comportamentos compulsivos e aditivos, incluindo o abuso de drogas, comer compulsivo e tabagismo. Em 171 brancos não Latinos com JP, 51% continham o alelo D2A1, em comparação a 26% dos controles.⁴⁴ Encontrou-se também uma elevada frequência de homocigotos do alelo Dde1 do receptor dopaminérgico tipo D1 em JP, tabagistas e probandos com a Síndrome de Tourette.⁴⁵ Variantes alélicas do gene do receptor de dopamina do tipo D4 (DRD4) que continham cinco das oito cópias de uma repetição de nucleotídeos de 48 pares de base também foram associadas ao JP.^{46,47}

Algumas diferenças na variação alélica relacionada ao JP parecem ser influenciadas pelo gênero, aumentando a possibilidade de que as contribuições genéticas do JP difiram entre homens e mulheres.⁴⁸ Alguns dos mecanismos pelos quais os genes podem influenciar a vulnerabilidade ao JP incluem polimorfismos de DNA em genes MAO-A,⁴⁸

no gene transportador de serotonina⁴⁹ e nos genes dos receptores de DA tipo D1, D2 e D4.^{17,45,49} Deve-se encarar com cautela os achados desses estudos de associação, particularmente pela existência freqüente de limitações metodológicas nessas investigações iniciais (por exemplo, nas áreas de avaliação diagnóstica e na falta de estratificação pela identidade racial/étnica).⁴⁸ A extensão em que esses achados preliminares se generalizam para outros TClS e a forma precisa em que as distribuições alélicas desses e de outros genes possam contribuir para o desenvolvimento de JP requer mais pesquisas. Estudos em andamento que utilizam avaliações diagnósticas mais abrangentes, amostras maiores e abordagens analíticas para o conjunto do genoma deverão fornecer importantes informações com relação às contribuições genéticas do JP e a outros TClS.

Discussão

Múltiplos fatores, incluindo a iniciação comportamental, a excitação, a recompensa e o reforço e a desinibição comportamental têm sido implicados no JP.¹³ Além dessas características, os TClS compartilham critérios com os transtornos por uso de substâncias no que toca aos aspectos de tolerância, abstinência, repetidas tentativas de diminuir ou interromper e o prejuízo em áreas centrais do funcionamento habitual.¹³ Os dados fenomenológicos³⁸ dão apoio suplementar à relação entre JP e adições a substâncias (por exemplo, têm sido relatados altos índices de JP e de transtorno por uso de substâncias durante a adolescência e o início da idade adulta e baixos índices nas fases posteriores da vida adulta) e o fenômeno telescópio (refletindo o rápido índice de progressão de comportamento, de envolvimento inicial para problemático em mulheres, em comparação aos homens) que foi inicialmente descrito no alcoolismo e também foi observado no jogo problemático e patológico.³⁸ Múltiplos sistemas neurotransmissores têm sido similarmente implicados nos TClS e nos transtornos por uso de substâncias.^{5,38} São necessários mais estudos para a compreensão dos fatores moleculares e bioquímicos subjacentes às características comportamentais vistas no JP e em outros TClS. Uma melhor compreensão da neurobiologia dos TClS irá facilitar os avanços clínicos na identificação, prevenção e tratamento do JP e de outros TClS.

Referências

- Potenza MN, Hollander E. Pathologic gambling and impulse control disorders. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1425-43.
- Grant JE, Potenza MN. Impulse control disorders: clinical characteristics and pharmacological management. *Ann Clin Psychiatry*. 2004;16(1):27-34.
- Hollander E, Buchalter A, DeCaria C. Pathological gambling. *Psychiatr Clin North Am*. 2000;23(3):629-42.
- Potenza MN. Pathological gambling: clinical aspects and neurobiology. In: Soares J, Gershon S, editors.

Handbook of Medical Psychiatry. New York: Marcel Dekker; 2002. p. 683-99.

- Potenza MN. The neurobiology of pathological gambling. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2001;6(3):217-26.
- Winstanley C, Theobald D, Dalley J, Cardinal R, Robbins T. Double dissociation between serotonergic and dopaminergic modulation of medial prefrontal and orbitofrontal cortex during a test of impulsive choice. *Cereb Cortex*. 2006;16(1):106-14.
- Moreno I, Saiz-Ruiz J, Lopez-Ibor J. Serotonin and gambling dependence. *Hum Psychopharmacol*. 1991;6(Suppl):9-12.
- DeCaria C, Begaz T, Hollander E. Serotonergic and noradrenergic function in pathological gambling. *CNS Spectr*. 1998;3(6):38-48.
- Blanco C, Orensanz-Munoz L, Blanco-Jerez C, Saiz-Ruiz J. Pathological gambling and platelet MAO activity: a psychological study. *Am J Psychiatr*. 1996;153(1):119-21.
- Carrasco JL, Saiz-Ruiz J, Hollander E, Cesar J, Lopez-Ibor JJ Jr. Low platelet monoamine oxidase activity in pathological gambling. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;90(6):427-31.
- Flament MF, Rapoport JL, Murphy DL, Berg CJ, Lake CR. Biochemical changes during clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(3):219-25. Erratum: *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(6):548.
- Hollander E, DeCaria CM, Mari E, Wong CM, Mosovich S, Grossman R, Begaz T. Short-term single-blind fluvoxamine treatment of pathological gambling. *Am J Psychiatry*. 1998;155(12):1781-3.
- Grant JE, Brewer JA, Potenza MN. The neurobiology of substance and behavioral addictions. *CNS Spectr*. 2006;11(12):924-30.
- Pallanti S, Bernardi S, Quercioli L, DeCaria C, Hollander E. Serotonin dysfunction in pathological gamblers: increased prolactin response to oral m-CPP versus placebo. *CNS Spectr*. 2006;11(12):956-64.
- Quednow BB, Kuhn KU, Hoppe C, Westheide J, Maier W, Daum I, Wagner M. Elevated impulsivity and impaired decision-making cognition in heavy users of MDMA ("Ecstasy"). *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;189(4):517-30.
- Steiger H, Joobar R, Israel M, Young SN, Ng Ying Kin NM, Gauvin L, Bruce KR, Joncas J, Torkaman-Zehi A. The 5HTTLPR polymorphism, psychopathologic symptoms, and platelet [3H] paroxetine binding in bulimic syndromes. *Int J Eat Disord*. 2005;37(1):57-60.
- Blum K, Cull J, Braverman E, Comings D. Reward deficiency syndrome. *Am Scientist*. 1996;84:132-45.
- Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science*. 1997;278(5335):58-62.
- Goldman-Rakic PS. The prefrontal landscape: implications of frontal architecture for understanding human mentation and the central executive. In: Roberts A, Robbins T, Weiskrantz L, editors. *The prefrontal cortex: executive and cognitive functions*. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 87-102.
- Breiter H, Gollub R, Weisskopf R, Kennedy DN, Makris N, Burke JD, Goodman JM, Kantor HL, Gasfriend DR, Riorden JP, Mathew RT, Rosen BR, Hyman SE. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*. 1997;19(3):591-611.
- Maas LC, Lukas SE, Kaufman MJ, Weiss RD, Daniels SL, Rogers VW, Kukes TJ, Renshaw PF. Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry*. 1998;155(1):124-6.
- Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, Vitkun S, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Hitzemann R, Shea CE. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature*. 1997;386(6627):827-30.
- Potenza MN, Steinberg MA, Skudlarski P, Fulbright RK, Lacadie CM, Wilber MK, Rounsaville BJ, Gore JC, Wexler BE. Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(8):828-36.
- Meyer G, Schwertfeger J, Exton MS, Janssen OE, Knapp W, Stadler MA, Schedlowski M, Kruger TH. Neuroendocrine response to casino gambling in problem gamblers. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(10):1272-80.
- Shinohara K, Yanagisawa A, Kagota Y, Gomi A, Nemoto K, Moriya E, Furusawa E, Furuya K, Terasawa K. Physiological changes in Pachino players; beta-endorphin, catecholamines, immune system substances and heart rate. *Appl Human Sci*. 1999;18(2):37-42.
- Bergh C, Eklund T, Sodersten P, Nordin C. Altered dopamine function in pathological gambling. *Psychological Med*. 1997;27(2):473-5.
- Weintraub D, Potenza MN. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6(4):302-6.
- Voon V, Hassan K, Zurovski M, Duff-Canning, de Souza M, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;66

- (11):1750-2.
- Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2006;63(7):969-73.
- Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjunctive dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(6):381-6.
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*. 2002;297(5582):851-4.
- Scherrer JF, Xian H, Kapp JM, Waterman B, Shah KR, Vollberg R, Eisen SA. Association between exposure to childhood and lifetime traumatic events and lifetime pathological gambling in a twin cohort. *J Nerv Mental Dis*. 2007;195(1):72-8.
- Schmitt LH, Harrison GA, Spargo RM. Variation in epinephrine and cortisol excretion rates associated with behavior in an Australian Aboriginal community. *Am J Phys Anthropol*. 1998;106(2):249-53.
- Meyer G, Hauffa BP, Schedlowski M, Pawlak C, Stadler MA, Exton MS. Casino gambling increases heart rate and salivary cortisol in regular gamblers. *Biol Psychiatry*. 2000;48(9):948-53.
- Krueger TH, Schedlowski M, Meyer G. Cortisol and heart rate measures during casino gambling in relation to impulsivity. *Neuropsychobiology*. 2005;52(4):206-11.
- Potenza MN, Leung HC, Blumberg HP, Peterson BS, Fulbright RK, Lacadie CM, Skudlarski P, Gore JC. An fMRI study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *Am J Psychiatry*. 2003;160(11):1990-4.
- Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2000;23(3):563-86.
- Potenza MN. Should addictive disorders include non-substance-related conditions? *Addiction*. 2006;101(Suppl 1):142-51.
- Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Buchel C. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci*. 2005;8(2):147-8.
- Crockford DN, Goodyear B, Edwards J, Quickfall J, el-Guebaly N. Cue-induced brain activity in pathological gamblers. *Biol Psychiatry*. 2005;58(10):787-95.
- Hollander E, Pallanti S, Baldini Rossi N, Sood E, Baker BR, Buchsbaum MS. Imaging monetary reward in pathological gamblers. *World J Biol Psychiatry*. 2005;6(2):113-20.
- Eisen SA, Lin N, Lyons MJ, Scherrer JF, Griffith K, True WR, Goldberg J, Tsuang MT. Familial influences on gambling behavior: an analysis of 3359 twin pairs. *Addiction*. 1998;93(9):1375-84.
- Shah KR, Eisen SA, Xian H, Potenza MN. Genetic studies of pathological gambling: a review of methodology and analyses of data from the Vietnam era twin registry. *J Gambling Studies*. 2005;21(2):179-203.
- Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Muhleman D, Chiu C, Dietz G, Gade R. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics*. 1996;6(3):223-34.
- Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, Saucier G, Ferry L, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, MacMurray P. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry*. 1997;2(1):44-56.
- Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Gade R, Muhleman D, Saucier G, Johnson P, Verde R, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Miller WB, MacMurray JP. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet*. 1999;88(4):358-68.
- Perez de Castro I, Ibanez A, Torres P, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piqueras J. Genetic association study between pathological gambling and a functional DNA polymorphism at the D4 receptor. *Pharmacogenetics*. 1997;7(5):345-48.
- Ibanez A, Blanco C, de Castro I, Fernandez-Piqueras J, Saiz-Ruiz J. Genetics of pathological gambling. *J Gambling Studies*. 2003;19(1):11-22.
- Perez de Castro I, Ibanez A, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piqueras J. Genetic contribution to pathological gambling: association between a functional DNA polymorphism at the serotonin transporter gene (5-HTT) and affected males. *Pharmacogenetics*. 1999;9(3):397-400.

13

MAI

2011

12:30

CURSO DE GERENCIAMENTO DE CASO
AULA #3

STRENGTHS - BASED CASE MANAGEMENT

PROF. DR. CLÁUDIO JERÔNIMO DA SILVA

14:30

INTERVALO

15:00

AULA EXPOSITIVA

CONSUMO DE SUBSTÂNCIAS
PSICOATIVAS & NEUROIMAGEMPROF. DR. ACIOLY LACERDA & MSc. ILZA
ROSA BATISTA

17:00

TÉRMINO

Dependência química e neuroimagem

O avanços tecnológicos no campo das neurociências, incluindo o aprimoramento das técnicas de neuroimagem funcional e estrutural, contribuíram para um melhor entendimento dos critérios relacionados no uso e dependência de substâncias psicoativas. Além da tolerância e abstinência, facilmente avaliados biologicamente, as tecnologias da neuroimagem conseguiram visualizar e quantificar os elementos cognitivos presentes nos critérios definidos para síndrome de dependência. Estudos comparativos de imagens identificam aspectos da farmacocinética e dinâmica das substâncias nos sistemas cerebrais.

A dependência química é um transtorno da função cerebral ocasionado pela ação de substâncias psicoativas. Os processos que ocorrem em regiões cerebrais específicas de senso-percepção, emoção e motivação são diretamente afetados pelos sistemas de neurotransmissão, devido às alterações moleculares, estruturais e funcionais, que atingem o metabolismo e processamento de tais funções. Então, as alterações e prejuízos decorrentes, podem ser observados com técnicas de neuroimagem específicas, que quantificam, *in vivo*, neurotransmissores, transportadores e receptores do sistema nervoso central.

As principais técnicas disponíveis atualmente – Ressonância magnética estrutral (MRI), ressonância magnética funcional (fMRI), ressonância magnética por espectroscopia, tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia por emissão de fóton único (SPECT), são capazes de analisar as regiões e conteúdos cerebrais específicos, relacionando os aspectos cognitivos

afetados pela presença de substâncias psicoativas, como por exemplo, a ação da dopamina no sistema de recompensa.

Assim, a contribuição da neurociência ultrapassa os aspectos essencialmente clínicos da dependência química, alcançando a complexa interação dos fatores biológicos, psicológicos e sociais do

Objetivos

- (1) Conhecer as técnicas de neuroimagem disponíveis.
- (2) Conhecer as evidências que as mesmas vem produzindo no campo da dependência química.

Leitura para discussão em classe:

Almeida PP, Bressan RA, Lacerda ALT. **Neurobiologia e neuroimagem dos transtornos relacionados ao uso de substâncias psicoativas**. In: Diehl A, Cordeiro DC, Laranjeira R. Dependência química. Porto Alegre: Artmed; 2010. Páginas: 35-42.

indivíduo frente ao consumo de substâncias. No entanto, como em todas as áreas científicas envolvidas, ainda carece de aprimoramento em pesquisas que favoreçam a convergência de resultados para possibilitar alternativas mais eficazes de tratamento.

O tema neuroimagem e dependência química será discutido em sala de aula pelos professores do Laboratório Interdisciplinar de Neuroimagem e Cognição (LiNC), Acioly Lacerda e Ilza Batista [[currículo vitae de ambos no box verde](#)].

CURRICULUM VITAE

Acioly Luiz Tavares Lacerda

Médico pela Universidade Federal de Pernambuco (1992) e Doutorado em Ciências Médicas pela Universidade Estadual de Campinas (2000).

Atualmente é professor do Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e professor visitante da Universidade de Pittsburgh.

Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Neuroimagem, atuando principalmente nos seguintes temas: neuroimagem, ressonância magnética estrutural, neuropsicologia e psicofarmacologia.

LEIA MAIS: [CURRICULUM LATTES](#)

lacerda@mpc.com.br

Ilza Rosa Batista

Bióloga pela Universidade Federal do Paraná; Especialista em Farmacologia pela Universidade Federal do Paraná; Mestre em Farmacologia pela Universidade de São Paulo - USP; Doutoranda pelo Departamento de Psiquiatria da UNIFESP

Membro do LiNC –Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas; Pesquisadora do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (IIEP-HIAE).

Tem experiência na área de Farmacologia, com ênfase em neuropsicofarmacologia e neuroimagem.

FONTE: [CURRICULUM EINSTEIN](#)

ilzarosa.batista@gmail.com

Neurociência do uso de substâncias

Ilza Rosa Batista, Priscila P Almeida, Gustavo Fadel, Rodrigo A. Bressan

LINC - Lab Interdisciplinar de Neurociências Clínicas

Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

São Paulo - SP, Brasil

ARTIGO NA ÍNTEGRA

(...)

Por que nem todos os usuários de substâncias tornam-se dependentes?

A provável resposta esteja justamente nesta alteração de circuitaria. É possível adicionar a esta resposta, fatores psicológicos, genéticos e ambientais (e, neste caso entrariam a educação, questões sociais e demográficas). Assim, é necessária a combinação de diversos fatores para que a pessoa se torne dependente.

Cabe aqui comentar que, segundo a APA (Associação Americana de Psiquiatria) devemos distinguir aqueles indivíduos que fazem uso moderado de substâncias, daqueles que abusam de substâncias e os que se tornam dependentes químicos. O uso implica em um vínculo frágil com a substância que permite a manutenção de outras relações. É possível usar moderadamente certas substâncias sem abusar delas. Assim, no caso dos medicamentos, o uso correto tem a ver com a dosagem adequada, além da indicação de um fármaco apropriado por um médico.

O termo abuso refere-se a qualquer uso que transgrida normas sociais vigentes, compreendendo uso de substâncias ilícitas, uso inadequado de drogas lícitas, bem como o uso de medicamentos sem prescrição médica. A dependência é definida como um padrão mal adaptado de uso de substâncias psicoativas, levando a perturbações clinicamente importantes, associado à dificuldade de interromper o uso, juntamente com a existência de tolerância, desejo compulsivo (craving) e sintomas de abstinência. Existem graus variáveis de dependência que se estendem num continuum, desde um grau mais leve até o mais intenso.

O craving ou "fissura" está relacionado com as alterações em vários sistemas de neurotransmissão, como dopamina, serotonina, opióides, glutamato e

noradrenalina que podem variar com o comportamento de procura pelas drogas. Lembrando que a maior quantidade de dopamina induz reforço positivo no centro de recompensa cerebral relacionando-se assim com o craving¹².

Quanto se questiona: existe um componente genético que poderia caracterizar a dependência química? A resposta é: muitíssimo provável. O difícil é imaginar que seja algo isolado, já que o que verificamos existir hoje é uma interação gene-ambiente. Este modelo que compreende a herança genética das vulnerabilidades e sua modulação ao longo dos anos pelos efeitos ambientais é hoje conhecido como modelo epigenético¹³. De fato, o componente genético tem uma participação importante, mas se não estiver ligada a fatores ambientais apresenta pouca relevância. Outro fato é que, provavelmente, não seja um único gene isolado o responsável pela dependência química e tão pouco seria transmitido de forma também isolada. O que provavelmente aconteça é que uma quantidade de genes contribua de forma diferente para produzir uma situação de "perigo", em termos de dependência, contribuindo assim para o fenótipo final¹³.

Sendo assim, poderíamos dizer que vários são os fatores que concorrem para o uso de substâncias químicas, por exemplo: sintomas depressivos podem predispor o uso de substâncias químicas (hipótese da automedicação), resultado de dificuldades socioeconômicas, como desemprego, divórcio, desilusões, (hipótese socioeconômica) ou serem decorrentes de alterações neuroquímicas (transitórias ou persistentes) produzidas pelo uso crônico ou pela síndrome de abstinência (hipótese neurotóxica). Por fim, é possível que sejam patologias independentes ocorrendo coincidentemente num mesmo indivíduo (hipótese genética^{14,15}).

(...)

Achados de Neuroimagem da drogadição

Estudos de neuroimagem têm hoje um papel fundamental nos estudos de dependência de substâncias, provendo informações sobre os seus efeitos neurobiológicos. O desenvolvimento das técnicas de imagem cerebral tornou possível estudar in vivo como (através de quais mecanismos) e onde (em que áreas cerebrais) as diferentes substâncias de abuso atuam sobre a estrutura e o funcionamento do cérebro.

Sabe-se hoje que o uso de substâncias químicas pode produzir alterações morfológicas em estruturas cerebrais como a perda de volume total, a redução na porcentagem de substância cinzenta, o

aumento de ventrículos e a diminuição no número de neurônios³⁷. Além disso, pode ocasionar vasoconstrição, hemorragias e acidente vascular cerebral. As áreas descritas como sendo mais frequentemente afetadas pelo uso abusivo de drogas são as áreas frontais - córtex órbito-frontal e suas projeções para as estruturas subcorticais do sistema de recompensa^{38,39}.

Alterações estruturais nestas áreas têm sido observadas em usuários de cocaína, anfetaminas e opióides. Os achados em relação aos usuários de maconha são controversos. Em imagens de ressonância magnética, observou-se que indivíduos que iniciam o uso de maconha antes dos 17 anos de idade apresentam redução do volume cerebral total e do percentual de substância cinzenta cortical, além de um aumento no percentual de substância branca. No entanto, esta constatação ainda permanece controversa⁴⁰.

Neste capítulo iremos dar ênfase os estudos de PET (Tomografia por Emissão e Pósitron) e SPECT (Tomografia por Emissão de Fóton Único) que permitem o estudo de componentes fundamentais da comunicação celular, incluindo receptores, transportadores e enzimas envolvidas na síntese e metabolismo de neurotransmissores^{41,42,43,44}. Cada uma destas técnicas apresenta suas vantagens e desvantagens. De modo geral, PET possui resolução espacial e temporal superior ao SPECT, mas é menos disponível em centros diagnósticos e apresenta custos mais elevados.

Através de estudos de PET e SPECT foram observadas importantes diminuições do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) em usuários de cocaína. Estas alterações ocorrem, sobretudo, nas regiões anteriores do cérebro e são em parte atribuídas às propriedades vasoconstritoras da droga^{45,46,47}.

Dependentes de cocaína parecem apresentar reduções persistentes nos níveis de receptores D2 de dopamina^{48,49} e ainda uma significativa redução na liberação de dopamina em áreas límbicas em exames de PET⁵⁰. Isso leva a pensar que decréscimos de receptores D2 associados a uma menor liberação de dopamina poderiam resultar num circuito límbico sub-estimulado que faria com que indivíduos buscassem a droga para ativá-lo como compensação. Além disso, já foi demonstrado que diminuições destes receptores D2 em usuários de cocaína estão associadas à atividade metabólica reduzida em áreas de projeções dopaminérgicas mesolímbicas, o giro do cíngulo anterior e o córtex órbito-frontal⁵¹. Como já citado, estas áreas estão envolvidas com questões relacionadas à motivação, controle inibitório emocional e comportamentos

compulsivos que poderiam explicar a perda de controle do consumo de cocaína.

Outra evidência bastante consistente em estudos de neuroimagem molecular é a supra-regulação de transportadores de dopamina (DAT) em dependentes de cocaína^{52,53,54}. Recentemente, um estudo sugere que essa alteração é temporária e que os níveis de DAT devem voltar a níveis normais após cerca de um mês de abstinência⁵⁵.

O consumo de cocaína também está associado a alterações em outros sistemas de neurotransmissores. Dentre elas, vale citar o aumento de receptores mu opióides que se propõe estar correlacionado com a intensidade do craving ou fissura condição já comentada anteriormente⁵⁶.

Estudos de neuroimagem de receptores D2 de dopamina e metabolismo de glicose também foram realizados em usuários de metanfetamina. Assim como na cocaína, os usuários de metanfetamina apresentam níveis mais baixos de receptores D2 e esta redução está associada ao metabolismo da região órbito-frontal⁵⁷.

Reduções de DAT também têm sido descritas e relacionadas à gravidade de sintomas psiquiátricos em usuários de metanfetamina. Geralmente, atribuí-se esta alteração à toxicidade desta substância sobre neurônios dopaminérgicos⁵⁸. Essa redução de DAT parece também estar associada a prejuízos psicomotores e de aprendizado verbal destes indivíduos dependentes de metanfetamina⁵⁹.

A relação entre o consumo de ecstasy (MDMA) e as possíveis alterações no metabolismo cerebral de glicose aponta para mudanças duradouras entre usuários desta substância, com menor captação de glicose na região estriatal e na amígdala⁶⁰. Ao longo dos últimos anos, várias pesquisas sobre os efeitos do MDMA têm sido realizadas, obtendo resultados diversos. Uma recente revisão da literatura mostra que nível reduzido de transportadores de serotonina (5-HTT) em usuários de ecstasy parece ser o achado mais consistente na literatura⁶¹.

Em indivíduos que interromperam o uso de MDMA há mais de um ano, os níveis corticais de 5-HTT parecem ser comparáveis ao encontrados em indivíduos saudáveis, ao passo que entre aqueles que pararam há pouco tempo apresentavam níveis reduzidos. Sugere-se que isto se deva à ação neurotóxica do MDMA sobre os neurônios serotoninérgicos. Outro achado importante é que, independente do tempo desde o último uso, os usuários de ecstasy

apresentaram déficits de memória verbal, em um efeito dose-dependente. Por fim, este estudo ainda indica que as mulheres parecem ser mais vulneráveis aos efeitos deletérios do consumo de MDMA no que diz respeito aos níveis de 5-HTT⁶².

Como ainda não existem radiotraçadores específicos para sistema canabinoide para utilização em humanos, os estudos de neuroimagem molecular sobre os efeitos do uso de THC têm buscado, sobretudo, investigar alterações do fluxo sanguíneo e o metabolismo cerebral de glicose.

Foi observado que após a administração de THC, a maioria dos indivíduos apresenta aumento do fluxo sanguíneo nas regiões corticais e cerebelar, o que é consistente com a maioria dos estudos. Este padrão de ativação pode estar relacionado às alterações de coordenação motoras durante o período de intoxicação^{63,64}. De forma distinta, pessoas que apresentaram diminuição do FSC na região cerebelar relataram alteração da percepção do tempo, o que corrobora a idéia de que o cerebelo está ligado a um sistema de percepção e de estimativa de tempo⁶⁵.

Em relação ao uso de tabaco, estudos de PET observaram que as enzimas MAOA e MAOB (monoamina oxidase) podem apresentar redução de 30% e 40% em fumantes^{66, 67}. Uma vez que estas enzimas são responsáveis por degradar a dopamina, é possível que a inibição de MAO aumente os níveis deste neurotransmissor na fenda sináptica. A hipótese de aumento de transmissão dopaminérgica também se reflete em estudos de receptores D1 e D2 de dopamina nos quais foram encontradas reduções destes receptores entre fumantes, indicando um aumento na liberação de dopamina^{68, 69}.

Já em relação ao consumo de álcool, achados de PET e SPECT têm mostrado que o álcool produz reduções de fluxo sanguíneo e metabolismo cerebral, principalmente nas regiões dos lobos frontais e cerebelo^{70, 71,72}. O padrão de alterações de fluxo, assim como reduções de receptores do sistema gabaérgico em alcoolistas, sugere que o álcool altera a neurotransmissão deste sistema^{73,74}. Também foram observadas alterações dopaminérgicas em dependentes de álcool, nos quais receptores D2 se apresentam reduzidos e parecem não se restabelecer em até quatro meses de abstinência^{75,76}. Ainda não está estabelecido se os níveis reduzidos de D2 se devem ao uso crônico de álcool ou se eles representam um fator de vulnerabilidade ao alcoolismo.

Reduções nos níveis de DAT e 5-HTT têm sido encontradas em alcoolistas e podem estar associadas a sintomas de depressão

e ansiedade^{77, 78,79}. Acredita-se que haja recuperação de DAT a níveis normais após abstinência prolongada⁸⁰.

Existem poucos estudos de neuroimagem em dependentes e usuários de opióides. Pesquisadores observaram que existe um padrão anormal de perfusão cerebral, sobretudo na região dos lobos temporais^{81, 82}, além de diminuição de receptores D2⁸³. Já em voluntários saudáveis, a administração de um agonista opióide, como o fentanil, provocou aumento de FSC no cíngulo, córtices órbito-frontal e pré-frontal medial, além do núcleo caudado⁸⁴.

Conclusões

Pode-se notar que as alterações cerebrais mais consistentemente observadas em usuários de diversas substâncias correlacionam-se com o a existência de prejuízos em diversos aspectos do sistema de recompensa cerebral e do funcionamento executivo responsável pela regulação deste sistema. As alterações neuroanatômicas e de neuroreceptores encontradas nos estudos citados sugerem que o funcionamento dos lobos frontais, exerce um papel fundamental no processo de dependência e na dificuldade para a interrupção do uso de substâncias. Os indivíduos tendem a ignorar as conseqüências futuras e advindas do seu comportamento de compulsão em relação à droga em detrimento da recompensa imediata ligada aos seus efeitos psicotrópicos.

Apesar dos inquestionáveis avanços, ainda são necessárias pesquisas que considerem a relação entre mecanismos neurais, funcionamento cognitivo, bem como a influência de fatores genéticos e ambientais. A convergência destes achados poderá contribuir no futuro para melhor compreensão das conseqüências deletérias do uso de substâncias, do processo da drogadição e de suas repercussões no tratamento comportamental e psicofarmacológico.

Referências

(...)

12. Araújo, RB, da Silva Oliveira, M, Pedrosa, RS, Miguel, AC de Castro, MGT. Craving and chemical dependence: concept, evaluation and treatment. J Bras Psiquiatr. 2008;57(1):57-3.

13. Messas, Guilherme Peres A participação da genética nas dependências químicas. Revista Brasileira de Psiquiatria, 1999, vol.21, n. , ISSN 1516-4446.

14. Merikangas K. The genetic epidemiology of alcoholism. Psychol Med 1990; 20: 11-22..

15. Strakowski, S.M.; Delbello, M.P.; Fleck, D.E. et al. The Impact of Substance Abuse on the Course of Bipolar Disorder. Biol Psychiatry 48:477-485, 2000.

(...)

37. Bartzokis G, Beckson M, Lu P H, Edwards N, Rapoport, et al. Age - related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls: implications for addiction research. *Psychiatry Res Neuroimag.* 2000. (98): 93-102.
38. Bolla KI, Eldreth DA, London ED, Kiehl KA, Mouratidis M, Contoreggi C, et al. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage.* 2003 Jul;19(3): 1085-94.
39. Chang L, Ernst T, Witt MD, Ames N, Gaiefsky M, Miller E. Relationships among brain metabolites, cognitive function, and viral loads in antiretroviral-naïve HIV patients. *Neuroimage.* 2002 Nov;17(3):1638-48.
40. Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J: Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis.* 2000; 19:1-22.
41. Fowler JS, Volkow ND, Kassed CA, Chang L. Imaging the addicted human brain. *Sci Pract Perspect.* 2007 Apr;3(2):4-16.
42. Gatley SJ, Volkow ND. Addiction and imaging of the living human brain. *Drug Alcohol Depend.* 1998 Jun-Jul;51(1-2):97-108.
43. Gatley SJ, Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Ding YS, et al. PET imaging in clinical drug abuse research. *Curr Pharm Des.* 2005;11(25):3203-19.
44. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Positron emission tomography and single-photon emission computed tomography in substance abuse research. *Semin Nucl Med.* 2003 Apr;33(2):114-28.
45. Volkow ND, Mullani N, Gould KL, et al: Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 152:641-648, 1988a
46. Holman B, Carvalho P, Mendelson J, et al: Brain perfusion is abnormal in cocaine-dependent polydrug users: A study using technetium-99m-HMPAO and SPECT. *J Nucl Med* 32: 1206-1210, 1991
47. Wallace E, Wisniewski G, Zubal G, et al: Acute cocaine effects on absolute cerebral blood flow. *Psychopharmacology*128:17-20, 1996
48. Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, et al: Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors. *Am J Psychiatry* 147:719-724, 1990
49. Martinez D, Broft A, Foltin RW, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Perez A, Frankle WG, Cooper T, Kleber HD, Fischman MW, Laruelle M. Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2004 Jun;29(6):1190-202
50. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al: Decreased striatal dopaminergic responsivity in detoxified cocaine abusers. *Nature* 386:830-833, 1997
51. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, et al: Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 14:169-177, 1993
52. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Fischman M, Foltin R, Abumrad NN, Logan J, Pappas NR. Cocaine abusers do not show loss of dopamine transporters with age. *Life Sci.* 1997;61(11):1059-65.
53. Malison RT, Best SE, van Dyck CH, McCance EF, Wallace EA, Laruelle M, et al. Elevated striatal dopamine transporters during acute cocaine abstinence as measured by [123I] beta-CIT SPECT. *Am J Psychiatry.* 1998 ;155(6):832-4.
54. Jacobsen LK, Staley JK, Malison RT, Zoghbi SS, Seibyl JP, Kosten TR, et al. Elevated central serotonin transporter binding availability in acutely abstinent cocaine-dependent patients. *Am J Psychiatry.* 2000 ;157(7):1134-40.
55. Crits-Christoph P, Newberg A, Wintering N, Ploessl K, Gibbons MB, Ring-Kurtz S, Gallop R, Present J. Dopamine transporter levels in cocaine dependent subjects. *Drug Alcohol Depend.* 2008 1;98(1-2):70-6.
56. Zubieta JK, Gorelick DA, Stauffer R, et al: Increased mu opioid receptor binding detected by PET in cocaine-dependent men is associated with cocaine craving. *Nat Med* 2:1225-1229,1996
57. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, et al: Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: Association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 158:2015-2021, 2001
58. Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, et al: Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *Am J Psychiatry* 158:1206-1214, 2001
59. Volkow ND, Chang L, Wang GJ: Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry* 158:377-382, 2001
60. Buchert R, Obrocki J, Thomasius R, Väterlein O, Petersen K, Jenicke L, Bohuslavizki KH, Clausen M. Long-term effects of 'ecstasy' abuse on the human brain studied by FDG PET. *Nucl Med Commun.* 2001 Aug;22(8):889-97
61. Cowan RL. Neuroimaging research in human MDMA users: a review. *Psychopharmacology (Berl).* 2007 Jan; 189(4):539-56.
62. Reneman L, Booij J, de Bruin K et al. Effects of dose, sex, and long-term abstinence from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. *Lancet* 2001; 358: 1864-9
63. Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, et al: Cerebellar metabolic activation by delta-9-tetrahydrocannabinol in human brain: A study with positron emission tomography and F-18-2-fluoro-2-deoxyglucose. *Psychiatry Res* 40:69-78, 1991
64. Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, et al: Brain glucose metabolism in chronic marijuana users during baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res* 67:29-38, 1996
65. Mathew RI, Wilson WH, Turkington TG, et al: Cerebellar activity and disturbed time sense after THC. *Brain Res* 797:183-189, 1998
66. Fowler JS, Wang G-J, Volkow ND, et al: Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 379: 733-736, 1996
67. Fowler JS, Volkow ND, Wang G-J, et al: Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. *Proc Nat Acad Sci USA* 93: 14065-14069, 1996
68. Dagher A, Bleicher C, Aston JA, et al: Reduced dopamine D1 receptor binding in the ventral striatum of cigarette smokers. *Synapse* 42:48-53, 2001
69. Brody AL, Olmstead RE, London ED, Farahi J, Meyer JH, Grossman P, Lee GS, Huang J, Hahn EL, Mandelkern MA: smoking-induced ventral striatum dopamine release. *Am J Psychiatry* 2004, 161:1211-1218.
70. VOLKOW, N.D.; MULLANI, N.; GOULD, L.; ET AL. Effects of acute alcohol intoxication on cerebral blood flow measured with PET. *Psychiatry Research* 24:201-209, 1988.
71. Volkow ND, Hitzemann R, Wang GJ, Fowler JS, Burr G, Pascani K, Dewey SL, Wolf AP. Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. *Am J Psychiatry.* 1992 Aug;149(8):1016-22.
72. Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol* 2001; 36: 357-68
73. Gilman S, Koeppe RA, Adams K, et al: Positron emission tomographic studies of cerebral benzodiazepine-receptor binding in chronic alcoholics. *Ann Neurol* 40:163-171, 1996
74. Abi-Dargham A, Krystal JH, Anjilvel S, et al: Alterations of benzodiazepine receptors in type II alcoholic subjects measured with SPECT and [123I] iomazenil. *Am J Psychiatry* 155:1550-1555, 1998
75. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al: Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 20:1594-1598, 1996
76. Volkow ND, Wang GJ, Maynard L, Fowler JS, Jayne B, Telang F, Logan J, DingYS, Gatley SJ, HitzemannRet al.: Effects of alcohol detoxification on dopamine D2 receptors in alcoholics: a preliminary study. *Psychiatry Res* 2002, 116:163-172.
77. Laine TP, Ahonen A, Räsänen P, Tiihonen J. Dopamine transporter availability and depressive symptoms during alcohol withdrawal. *Psychiatry Res.* 1999 Jun 30;90(3):153-7.
78. Repo E, Kuikka JT, Bergstrom KA, et al: Dopamine transporter and D2-receptor density in late-onset alcoholism. *Psychopharmacology (Berl)* 147:314-318, 1999
79. Heinz A, Ragan P, Jones-DW, et al: Reduced central serotonin transporters in alcoholism. *Am J Psychiatry* 155: 1544-1549, 1998
80. Laine TP, Ahonen A, Torniainen P, Heikkilä J, Pyhtinen J, Räsänen P, Niemelä O, Hillbom M. Dopamine transporters increase in human brain after alcohol withdrawal. *Mol Psychiatry.* 1999 Mar;4(2): 189-91, 104-5.
81. Galyner IL, Watras-Ganz S, Miner C, et al: Cerebral metabolism in opiate-dependent subjects: Effects of methadone maintenance. *Mt Sinai J Med.* 67:381-387, 2000
82. Danos P, Kasper S, Grunwald F, et al: Pathological regional cerebral blood flow in opiate-dependent patients during withdrawal: A HMPAO-SPECT study. *Neuropsychobiology* 37:194-199, 1998
83. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, et al: Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 16:174-182, 1997
84. Firestone LL, Gyulafi F, Mintun M, Adler LJ, Urso K, Winter PM. Human brain activity response to fentanyl imaged by positron emission tomography. *Anesth Analg* 1996; 82: 1247-51.

20

MAI

2011

12:30

DISCUSSÃO DE CASOS CLÍNICOS

PROFS. DRS. CLÁUDIO
JERÔNIMO DA SILVA,
RONALDO LARANJEIRA,
MARCELO RIBEIRO E
CONVIDADOS

14:30

INTERVALO

15:00

AULA EXPOSITIVA

NEUROBIOLOGIA DA
DEPENDÊNCIA QUÍMICA
PARTE 2: NEUROBIOLOGIA DA
MEMÓRIA E DO APRENDIZADO
NA DEPENDÊNCIA QUÍMICA
PROF. DR. MARCELO RIBEIRO

16:45

INTERVALO

17:00

SEMINÁRIO DOS ALUNOS

O TRATAMENTO DO USUÁRIO DE CRACK

FARMACOLOGIA E
NEUROBIOLOGIA DO CONSUMO
DE CRACK **PÁGINAS 49-59**

GRUPO 1

PROF. DR. MARCELO
RIBEIRO SUPERVISÃO

18:00

TÉRMINO

Neuroadaptações e neuroplasticidade

Antes de detalhar a neuroadaptação, é necessário compreender o conceito de "homeostase", uma tendência natural ao equilíbrio fisiológico presente em todos os organismos vivos, considerando as modificações e interações com o meio externo. Por exemplo, em alta temperatura ambiente, o organismo se encarrega involuntariamente da vasodilatação, que facilita a perda de calor, e da produção de suor para resfriar o corpo, restabelecendo a temperatura ideal e equilíbrio para suas atividades.

Pelo mesmo princípio, o organismo reage às substâncias químicas, pois sua presença determina um novo padrão de funcionamento nos sistemas cerebrais que, diante da perturbação causada, logo se encarrega de destruir, eliminar e cessar a presença e os efeitos das substâncias, a fim de restabelecer a homeostase.

Na constante presença de substâncias, o organismo produz uma série de adaptações duradouras no cérebro para minimizar a ação e o frequente desequilíbrio causado. Este padrão de funcionamento adaptado deixa o organismo relativamente indiferente à presença das drogas e também sinaliza com desconforto sua ausência. Tratam-se das *neuroadaptações de prejuízo* e *oposição*, respectivamente, princípios básicos de tolerância e abstinência.

As **neuroadaptações de prejuízo** referem-se às modificações feitas pelo cérebro para diminuir o impacto das drogas no funcionamento das células, levando ao aparecimento da **tolerância**. As **neuroadaptações de oposição** também interferem na tolerância, mas estão diretamente ligadas à síndrome de abstinência - fator crucial na modulação da dependência química, envolvendo fissura e outras implicações. Novamente, as alterações nos sistemas cerebrais ocorrem em resposta à presença constante da droga no organismo, perturbando o equilíbrio das forças de atuação dos neurotransmissores.

A principal característica da relação entre neuroadaptação e síndrome de abstinência é a fissura. Trata-se da diminuição de

dopamina no sistema de recompensa ocasionado pela oposição de forças, que não somente determina o comportamento compulsivo de busca, como também representa um grande obstáculo para consolidar a abstinência e aderir ou permanecer em qualquer tratamento de dependência, incluindo modificações no estilo de vida.

Portanto, os sintomas de abstinência devem ser considerados e tratados corretamente,

Objetivos

- (1) Compreender os conceitos de neuroadaptação e neuroplasticidade
- (2) compreender os mecanismos envolvidos no estresse e como esses podem modificar de forma perene a estrutura anatômica do cérebro.

Leitura para discussão em classe:

Ribeiro M. *Neurobiologia da dependência química* [2 arquivos - texto & ilustrações]. Texto elaborado para os cursos da UNIAD - UNIFESP. **Páginas 1 - 32.**

Teicher et al. *Repercussões neurobiológicas do trauma e do estresse sobre desenvolvimento infantil* [resenha de Marcelo Ribeiro]. *Psychiatr Clin N Am* 2002; 25(2): 397-426. **Esse texto encontra-se disponível na página seguinte.**

pois significa que a droga ainda permeia os aspectos biopsicossociais que determinam as relações e o contexto individual do padrão de consumo, influenciando no abandono (recaída) ou aderência e sucesso de um tratamento.

Dois conceitos capazes de auxiliar e operacionalizar em muito a prática clínica de todos os profissionais da saúde e que serão objeto dessa aula.

CENTROS DE PESQUISA

SAMSHA

SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION

O SAMSHA é a agência do governo dos Estados Unidos encarregada de produzir e disseminar conhecimento sobre modelos de atenção e boas práticas para o tratamento da dependência química.

Os temas abordados pelas publicações do SAMSHA, todas gratuitamente disponíveis online, são de grande relevância prática para os profissionais da saúde que atuam no campo da dependência - exemplos disso são o protocolo para o manejo dos sintomas depressivos nas fases iniciais da abstinência [\[online\]](#), técnicas de abordagem para usuárias gestantes, manuais práticos de técnicas cognitivo-comportamentais e de manejo do estresse, além de muitos outros.

Site: [SAMSHA](#)

Assinaturas online

[ASSINE E RECEBA AS ÚLTIMAS PUBLICAÇÕES E NEWSLETTERS DO SAMSHA](#)

Resenha de artigo

Repercussões neurobiológicas do trauma e do estresse sobre desenvolvimento infantil

Developmental
neurobiology of childhood stress and
trauma

Martin H. Teicher; Susan L. Andersen;
Ann Polcari; Carl M. Anderson & Carryl
P. Navalta

Department of Psychiatry – Harvard Medical School &
Developmental Biopsychiatry Research Program | Brain
Image Center – Belmont (Massachusetts)

[Psychiatr Clin North Am](#) 2002; 25(2): 397-426.

[Nota introdutória do coordenador] O último quartel do século XIX assistiu ao surgimento da Psicologia como ciência autônoma. A Psicologia nascera para atender uma demanda que não se referia à alienação, à loucura avassaladora e caricata dos hospitais psiquiátricos. A Medicina havia dado grandes passos nessa mesma época: o descobrimento dos micróbios por Louis Pasteur trouxe aos médicos uma perspectiva real de sucesso no combate às doenças infecciosas. O clínico já não tinha mais tempo (e paciência) para as intermináveis narrativas de mal-estar de seus pacientes. Além disso, o surgimento dos grandes centros urbanos criou para o homem da Revolução Industrial um habitat marcado pela impessoalidade. O referencial familiar e religioso das pequenas comunidades, outrora o único norte que conduzia a existência humana, diluiu-se em meio ao dinamismo transformador das metrópoles. Se o homem medieval vivia para o coletivo e conforma-se em ser um mero fruto da vontade divina, o homem moderno, científico e prático, vivia para sua individualidade. Mas com quem esse novo homem poderia dividir as incertezas de suas construções solitárias? Para estes, a escuta tornou-se uma especialidade.

A psicologia moderna foi inaugurada a partir das aulas teatrais de Jean Martin Charcot (1825 – 1893). A compreensão da histeria feminina era o objeto. A hipnose, a ferramenta terapêutica. O palco deste teatro, cujos assentos eram freqüentados pelos mais prestigiosos cientistas europeus, era a Salpêtrière, nas dependências do Hôpital Général de Paris.

Ainda no século XIX, a Psicologia abandonou o ambiente teatral dos manicômios para acomodar-se nos luxuosos consultórios privados da cidade. Dentro dos consultórios, profissionais orientados pelas idéias de Pierre Janet (1859 – 1947), observavam com cuidado seus pacientes, olho no

olho, e anotavam todas as palavras e antecedentes em busca de vestígios. Havia a crença de um subconsciente não totalmente separado da consciência, matéria da qual se ocuparão os grandes teóricos da psicanálise do século XX.

O desenrolar do século se encarregará de distanciar ainda mais psiquiatria e psicologia. O ponto primordial de interesse da psicologia, a neurose, a “doença dos nervos” ou “mal imaginário”, desprovida de uma base neurobiológica, fez com que os novos teóricos desta ciência se concentrassem cada vez mais nos mecanismos psicodinâmicos envolvidos em sua gênese e no desenvolvimento de técnicas psicoterápicas capazes de proporcionar sua cura. A psiquiatria, estritamente biológica e determinista, desprovida de preocupação social e considerada um mero instrumento repressivo e de exclusão, foi duramente atacada durante toda a primeira metade do século XX.

Na segunda metade do século, no entanto, houve uma reaproximação: a psiquiatria aos poucos absorveu as críticas que recebera, abriu os manicômios, buscou abordagens ambulatoriais e comunitárias e assimilou a psicoterapia como ferramenta fundamental no tratamento de qualquer transtorno mental. A psicologia, por sua vez, acumulou uma bagagem teórica que lhe assegurou definitivamente um lugar entre as ciências e compreendeu que a doença mental, embora moldada pelo desenvolvimento do indivíduo e o meio que o cerca, também possui repercussões neurobiológicas, que podem ser tratadas farmacologicamente com sucesso.

Na opinião de Glen Gabbard (2000) “a crescente consciência de que o cérebro possui mais plasticidade do que qualquer outro órgão do corpo, nos permite dar início à conceitualização de uma base neurobiológica para a psicoterapia, que traduza a natureza dinâmica das interações entre os genes e o meio ambiente”. Opositor da dicotomização cérebromente (neurobiologia-psicologia social), o autor afirma que enquanto ambos construtos possuem linguagens distintas e são passíveis de separação para fins de discussão, eles sempre estiveram integrados: “o que chamamos de ‘mente’ pode ser entendida como atividade do cérebro, mas a experiência subjetiva também é capaz de afetá-lo”. Gabbard cita outro importante teórico, Eric Kandel (Prêmio Nobel de Medicina ~ 2000), para demonstrar que a psicoterapia é capaz de provocar modificações nas sinapses cerebrais: “da mesma forma que o psicoterapeuta entende que as representações do self e objetos são maleáveis pela intervenção psicoterapêutica, Kandel apontou que a estrutura do cérebro é dinâmica e possui plasticidade”. Afirma, ainda, que da mesma forma que os medicamentos possuem efeitos psicológicos secundários a sua ação sobre o cérebro, as intervenções psicoterapêuticas afetam o cérebro secundariamente ao seu impacto psicológico. Conclui assim, que ambas intervenções possuem natureza psicossocial, e por isso devem caminhar juntas.

Referências

1. Corbin A. Gritos e cochichos – sintomas do sofrimento individual. In: Perrot M. História da Vida Privada – da Revolução Francesa à Primeira Guerra. São Paulo: Companhia das Letras; 1994.
2. Gabbard GO. A neurobiologically informed perspective on psychotherapy. Brit J Psych 2000; 177: 117-22.

O presente artigo, escrito por Martin Teicher e colaboradores segue essa linha. Após revisarem 242 artigos, os autores procuraram apresentar todas evidências acerca das repercussões do trauma e do estresse na infância sobre o desenvolvimento neurobiológico do sistema nervoso central. “Nem a juventude, tampouco a inocência provêm proteção contra as devastações do destino. O estresse traumático pode atingir qualquer indivíduo ao longo do seu desenvolvimento. Quando este ocorre cronicamente durante a infância, período de intensas modificações cerebrais, o impacto do estresse severo pode danificar permanentemente a estrutura e o funcionamento cerebral. De fato, o cérebro dos mamíferos foi preparado para ser esculpido pelas primeiras experiências até alcançar sua configuração final”.

Após uma rápida revisão epidemiológica, constataram que o transtorno de estresse pós-traumático é a complicação menos freqüente entre as crianças que passaram por eventos traumáticos. Ao contrário, os que evoluem com esta patologia são os que possuem problemas mais localizados. As crianças que não apresentam transtorno de estresse pós-traumático exibem com mais freqüência ansiedade, depressão, comportamentos impulsivos, agitados e agressivos, distúrbios do sono e problemas globais do desenvolvimento.

O desenvolvimento normal

Segundo os autores, o cérebro humano possui bilhões de neurônios e trilhões de interconexões sinápticas. Apesar da arquitetura geral do cérebro ser geneticamente determinada, não há informação genética suficiente para detalhar como será o arranjo específico de tais interconexões. A forma final do cérebro e seus padrões de conexão serão esculpidos pela experiência.

Para que a ‘escultura’ possa ser executada pela experiência, o organismo provê o feto com um grande número de células neuronais, uma quantidade até três vezes maior que no cérebro adulto. Esses neurônios, ainda imaturos migram para locais geneticamente determinados e se arborizam, com o intuito de estabelecerem conexões. Ao nascimento, cerca de 50% desses neurônios são eliminados, num processo denominado morte celular ou apoptosis. Flutuações dos níveis de corticóides são os responsáveis pelo início e o término desse processo. Trata-se, portanto, de um período crítico para o desenvolvimento cerebral.

Outro período crucial, de acordo com os autores, vai do nascimento aos cinco anos de idade. Nessa fase, o cérebro triplica

em massa, à custa exclusivamente da mielinização dos axônios. Tendo em vista que o cérebro é um órgão que transmite informações por meio de descargas elétricas, cujos 'fios' são os axônios, a mielina corresponde ao encapamento do fio elétrico. Fios não-encapados não conduzem energia corretamente, entram em curto-circuito, perdem energia para o meio-externo. O mesmo ocorre com os axônios sem mielina. Dessa forma, a mielinização aumenta a velocidade da troca de informação e é responsável (ao menos em parte) pela emergência de nosso rico repertório comportamental. Os neurônios responsáveis pelos sistemas motores fundamentais são os que mais rapidamente se mielinizam. Já o córtex pré-frontal, onde se estruturam as funções psíquicas superiores (abstração, planejamento, resolução de problemas, raciocínio,...) é mielinizado tardiamente.

Superprodução e poda de axônios, dendritos e sinapses

Para viabilizar a continuidade do processo de esculptura cerebral, outro processo marcará o desenvolvimento do sistema nervoso central durante toda a infância: a proliferação de axônios, arborizações dendríticas e conexões sinápticas. Esse excesso de ramos e conexões será 'podado' pela experiência durante a transição para a idade adulta. Essa poda afeta especialmente as sinapses excitatórias e a densidade de receptores para glutamato, dopamina e neurotensina. Esse não é um processo uniforme: a poda do sistema dopaminérgico no circuito nigroestriatal se dá antes da adolescência, no córtex pré-frontal antes da idade adulta, enquanto o sistema límbico e o *nucleus accumbens* passam incólumes por esse processo. A poda dos sistemas de neurotransmissão também varia de acordo com o gênero e pode explicar porque algumas patologias são mais prevalentes entre meninos ou meninas.

Esse fenômeno de poda é explicado pela *teoria da modificação neuronal por depleção seletiva*. De acordo com esta, a superprodução de sinapses é geneticamente prevista. Ela é a etapa final de esculptura do cérebro pelo meio externo. O excesso de sinapses aumenta o repertório de comportamentos que a criança e o adolescente poderão adotar durante o seu desenvolvimento. Quanto mais sinapses, maiores as chances do sistema nervoso funcionar de acordo com as exigências do meio ambiente. Portanto, essa condição se presta à aquisição de novas informações e habilidades sociais.

Há três etapas da diferenciação cerebral: [1] durante o período gestacional, o feto possui um número até três vezes maior de neurônios do que o adulto. O objetivo é facilitar a migração das células neuronais e estabelecer conexões entre elas. Do nascimento aos cinco anos [2] o desenvolvimento cerebral estimulará a proliferação de axônios, dendritos e conexões sinápticas. O objetivo é oferecer à criança um repertório amplo de comportamentos para que possa se adaptar da melhor forma ao meio em que vive. Dos cinco à idade adulta [3], visando a agilizar a transmissão da informação pelo sistema nervoso, há um processo de eliminação (poda) dos axônios, dendritos e sinapses que não foram utilizadas nos períodos iniciais do desenvolvimento. Esta será a configuração definitiva do cérebro.

Esse sistema de informação, capaz de grandes adaptações e plasticidade, funciona de maneira lenta, necessita de considerável aporte energético e de longos períodos de sono. A partir de um certo estágio do desenvolvimento, as conexões excessivas ou redundantes são eliminadas (podadas, esculpadas) para aumentar o desempenho das habilidades adquiridas, reduzir demandas metabólicas e a necessidade excessiva de sono. Isso compromete em algum nível a plasticidade do sistema nervoso central. Como o cérebro é geneticamente programado para se desenvolver dessa maneira, é profundamente moldado pelos efeitos das primeiras experiências. Desse modo, as conseqüências de experiências deletérias ou inadequadas podem ser duradouras ou mesmo irreversíveis.

Desenvolvimento cerebral e estresse

Para explicar os efeitos do estresse precoce sobre o desenvolvimento normal do sistema nervoso central, os autores propuseram o *modelo da cascata*, baseado em cinco premissas:

1. A exposição precoce a eventos estressantes ativa sistemas de resposta ao estresse e altera a organização molecular para modificar sua sensibilidade e viés de resposta.
2. A exposição do sistema nervoso em desenvolvimento aos hormônios relacionados à resposta ao estresse afeta a mielinização, morfologia neuronal, neurogênese e a sinaptogênese.
3. As regiões do cérebro diferem em sensibilidade ao efeito do estresse, dependendo, em parte, da genética, do gênero (masculino ou feminino), estágio do desenvolvimento e da concentração de receptores glucocorticóides.
4. Há conseqüências duradouras que incluem o desenvolvimento atenuado do hemisfério esquerdo, redução da

integração entre os hemisférios cerebrais, aumento da irritabilidade elétrica dentro dos circuitos do sistema límbico (relacionado à emoção) e diminuição da atividade funcional do *vermis cerebelar*.

5. Há conseqüências neuropsiquiátricas e vulnerabilidades, que levam ao aumento do risco de desenvolver transtorno de estresse pós-traumático, depressão, transtorno de personalidade borderline, transtorno dissociativo e a uso nocivo de substâncias psicoativas.

Primeiro estágio: ativação dos sistemas de resposta ao estresse

O modelo da cascata postula que a interferência do ambiente estressante sobre o desenvolvimento cerebral infantil ocorre em estágios e aos poucos vai alterando, em escala cada vez mais ampla, sua estrutura e o funcionamento.

A ativação dos sistemas de resposta ao estresse provoca as primeiras modificações na estrutura do cérebro em desenvolvimento. Segundo os autores, este sistema possui três pilares fundamentais:

1. Hipocampo e eixo hipotálamico-pituitário-adrenal (HPA);
2. Amígdala, locus coeruleus, glândula adrenal e sistema nervoso simpático;
3. Os pró-hormônios da família vasopressina-oxitocina.

A regulação dos níveis de cortisol sanguíneos é feita pelo eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA). Esse hormônio indispensável à resposta ao estresse, uma vez que é capaz de mobilizar energia, potencializar a liberação de adrenalina, aumentar o tônus cardiovascular e inibir o crescimento, a imunidade e as respostas inflamatórias. Já o segundo grupo de estruturas provém a resposta noradrenérgica ao estresse, que se manifesta nos órgãos autônomos do organismo, ou seja, aqueles cujo funcionamento independem da vontade do indivíduo. Essa ação provoca aumento e redirecionamento do fluxo sanguíneo, aumento da atenção e da reatividade aos estímulos externos. Já a vasopressina, cuja ação primordial é a retenção de líquidos pelo organismo, é importante durante o estresse causado por hemorragias ou privações de líquido severas.

O aparecimento de estresse durante o desenvolvimento infantil tem como a primeira conseqüência a ativação desses sistemas. Estudos animais demonstram que a separação materna prolongada e/ou a negligência nos cuidados por terceiros ativam intensamente os sistemas de resposta ao estresse (**Quadro 1**).

Segundo estágio: repercussões da ativação dos sistemas de resposta ao estresse sobre o desenvolvimento cerebral

O aumento dos níveis de corticoesteróides é o principal causador de danos ao desenvolvimento cerebral durante a infância. Entre os principais:

1. Redução do peso cerebral;
2. Supressão da mitose neuronal de células granulosas no cerebelo e giro denteado;
3. Interferência na mielinização;
4. Redução do número de dendritos em neurônios de várias regiões do cérebro;
5. Atraso na maturação de potenciais. auditivo, visual e somatosensorial- evocados .

Estudos com animais demonstram que tais alterações podem repercutir na forma de comportamentos anti-sociais e em déficits no aprendizado de comportamentos ativos de evitação.

Regiões do cérebro afetadas pelo estresse ou abuso na infância

Segundo os autores, as regiões mais afetadas são aquelas que se desenvolvem lentamente durante o período pós-natal, as que possuem alta densidade de receptores glucocorticóides e as que continuam a gerar novos neurônios após o nascimento.

O **hipocampo** é bastante vulnerável à ação do estresse nos primeiros tempos da infância. Essa estrutura possui alta densidade de receptores glucocorticóides e continua a diferenciar neurônios após o nascimento. O impacto do estresse sobre o hipocampo resulta em redução da proliferação de sinapses, sem prevenir sua poda. O resultado é um déficit duradouro de sinapses nessa região.

A **amígdala** é uma das estruturas cerebrais mais sensíveis no cérebro para o surgimento do *kindling*, um fenômeno que resulta na sensibilização e redução do limiar convulsivo, a partir da presença de estímulos intermitentes e repetitivos. Mais importante que a possibilidade de convulsões, é o impacto dessa sensibilização sobre o controle dos comportamentos. Como já foi dito, o

estresse provoca diminuição dos receptores GABA-A na amígdala. O sistema GABA é fundamental para reduzir a excitabilidade elétrica sobre os diversos sistemas e estruturas cerebrais. Sua diminuição aumenta a irritabilidade neuronal e a suscetibilidade às convulsões. A mesma situação de estresse também é capaz de diminuir os níveis de serotonina na amígdala.

As alterações estruturais do hipocampo e da amígdala, ambas integrantes do sistema límbico, podem trazer seqüelas ao funcionamento cerebral, tais como uma maior irritabilidade do lobo temporal. Convulsões relacionadas ao lobo temporal levam ao aparecimento de distorções perceptuais, alucinações, automatismos motores e fenômenos dissociativos. Crianças com história de abuso físico e sexual têm mais chance de apresentarem tais sintomas na idade adulta. Alterações no

sexual na infância apresentam menor irrigação sanguínea nessa região, indicando um déficit na atividade do mesmo. O vermis cerebelar tem um importante papel na modulação da irritabilidade límbica (lobo temporal), bem como na supressão de atividades convulsivas nesse mesmo local.

O **neocórtex**, estrutura ligada às funções psíquicas superiores, amadurece lentamente, por meio de processos cíclicos de reorganização, que só terminam com a chegada da adolescência. Ainda assim, algumas estruturas (como o córtex pré-frontal) só se mielinizam totalmente após a terceira década. Os autores do artigo acreditam que o estresse durante a infância é capaz de acelerar a maturação do córtex pré-frontal, uma que essa estrutura inibe com eficácia outras regiões do cérebro que o mesmo estresse tornou disfuncionais, trazendo assim mais equilíbrio para o sistema nervoso como um todo. A criança assume uma postura adulta com mais precocidade. Por outro lado, essa maturação precoce ou inibe de alcançar todas as suas capacidades, com a chegada da idade adulta. Estudos com crianças com história de abuso sexual demonstram que essas, ou contrário do que se espera, apresentam atraso no desenvolvimento do hemisfério esquerdo e desenvolvimento precoce do direito.

Quadro 1: Efeito do abandono materno e da ausência de cuidados em neonatos animais

Alteração anatômica	Repercussão fisiológica	Repercussão psicopatológica
Redução do número de receptores GABA-A na amígdala e no locus coeruleus .	O sistema GABA é o principal sistema inibitório do cérebro. Ele inibe a ação de outros sistemas. Já a amígdala e o locus coeruleus estimulam a secreção de noradrenalina, cuja ação está ligada à ansiedade.	A piora do desempenho do sistema GABA na inibição da amígdala , o estímulo à liberação do cortisol e perda do controle sobre a liberação de noradrenalina pelo locus coeruleus , provocam um quadro marcado por sensação de medo e ansiedade.
Aumento da liberação de hormônio estimulante da liberação de corticotrofina da amígdala para o locus coeruleus .	Aumento dos níveis de cortisol, que por sua vez estimula as respostas ao estresse, tais como liberação de noradrenalina.	Em resumo, o estresse durante os períodos iniciais da infância modela o cérebro para se relacionar com o meio externo por meio de atitudes mais temerosas, devido a um aumento da sensibilidade dos sistemas noradrenérgico , de corticoesteróides e da vasopressina .
Redução no locus coeruleus de auto-receptores α_2 adrenérgicos, que inibem a secreção de noradrenalina	Aumento da liberação de noradrenalina pelo locus coeruleus .	
Redução de receptores de glucocorticóides no hipocampo e aumento do estímulo à liberação de cortisona pelo hipotálamo.	Aumento dos níveis de cortisol, que por sua vez estimula as respostas ao estresse, tais como liberação de noradrenalina.	

eletroencefalograma também são maiores nessa população.

O **corpo caloso** é o responsável pela integração entre os hemisférios cerebrais. Essa estrutura é sensível aos eventos estressantes durante a infância. Os achados mais frequentes relacionam-se à redução do tamanho e da mielinização da estrutura, dificultando o aprendizado de alguns tipos de tarefas. O corpo caloso de meninos parece ser mais suscetível ao abandono, enquanto das meninas, aos efeitos adversos do abuso sexual.

O **vermis cerebelar** é ricamente composto por receptores corticoesteróides e também continua a se desenvolver após o período pós-natal. Isso o torna uma estrutura particularmente vulnerável quando há presença de estresse decorrente de maus-tratos na infância. De fato, indivíduos com história de abuso

Repercussões psicopatológicas das alterações estruturais

O **hipocampo** tem um papel crítico na organização e evocação da memória. Além disso faz parte do sistema de inibição de comportamentos, que controla a emergência de comportamentos inapropriados para determinados ambientes. Desordens na inervação noradrenérgica do hipocampo pelo **locus coeruleus** estão provavelmente relacionadas ao surgimento da ansiedade generalizada e do transtorno do pânico. A ausência ou deficiência da inervação serotoninérgica está associada à desinibição comportamental.

A **amígdala** funciona como uma espécie de fusível, no controle da agressividade, oralidade e dos impulsos sexuais.

Episódios de descontrole e violência com impulsividade podem ser causados por um foco irritável amigdaloide. Ela ainda está intimamente envolvida na evocação de memórias com colorido emocional e no aprendizado de padrões não verbais. Sua ativação excessiva pode ter um papel crucial no desenvolvimento do transtorno de estresse pós-traumático.

Tanto o **hipocampo** quanto a **amígdala** estão envolvidos na ocorrência de **convulsões temporo-límbicas**. O quadro clínico se caracteriza por crises parciais complexas, que não necessariamente evoluem para crises generalizadas. Os sintomas podem ser apenas psíquicos, sendo a agressividade o fenômeno mais comumente observado. Indivíduos com história de maus-tratos e violência familiar apresentam alterações eletroencefalográficas com maior frequência, principalmente em lobo temporal. Tais alterações são um fator de risco para ideações e tentativas de suicídio. Também já foi relatado que o suicídio completo é de quatro a cinco vezes maior entre epiléticos do que entre não-epiléticos. Esse risco pode ser vinte e cinco vezes maior entre pacientes com epilepsia de lobo temporal.

A **lateralidade hemisférica** também é alterada negativamente pelo estresse durante as fases iniciais do desenvolvimento infantil. Os hemisférios cerebrais possuem funções distintas, mas a integração de ambos é fundamental para que o cérebro trabalhe com toda sua capacidade. O elo de ligação inter-hemisférica é feito pelo corpo caloso. Geralmente, o hemisfério esquerdo é geralmente responsável pela percepção e expressão da linguagem e é lógico e analítico. Já o direito é especializado na percepção de aspectos não verbais da comunicação e na expressão de emoções, especialmente as negativas. Animais expostos ao estresse nas primeiras fases do desenvolvimento apresentam prejuízos no desenvolvimento do corpo caloso. Já indivíduos com níveis aumentados de ansiedade apresentam uma inervação noradrenérgica e serotoninérgica assimetricamente voltada para o hemisfério direito.

O **vermis cerebelar** é fundamental para o bom funcionamento da atenção, linguagem, cognição e afeto. De fato, distúrbios lingüísticos e cognitivos parecem ser primariamente decorrentes de lesões vermais. Tais lesões podem contribuir para o surgimento de transtornos tais como depressão, esquizofrenia, autismo e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. O vermis cerebelar possui forte ação modulatória sobre o *locus coeruleus*, área tegmental ventral e *substantia nigra*, estruturas primariamente envolvidas na produção e excreção de noradrenalina e

dopamina. Desse modo, vê-se que o vermis cerebelar é um importante centro mantenedor da saúde mental e sua suscetibilidade ao estresse com certeza repercute em outras estruturas do cérebro.

Da neurobiologia à sintomatologia

Em suma, o abuso na infância está associado a um excesso de irritabilidade neuronal, anormalidades ao eletroencefalograma e sintomas sugestivos de epilepsia do lobo temporal. Também está associada à prejuízos ao desenvolvimento do hemisfério esquerdo (incluindo o neocórtex, hipocampo e amígdala), redução do tamanho do corpo caloso e atividade atenuada do vermis cerebelar. Há uma estreita relação entre os efeitos dos maus-tratos ao desenvolvimento cerebral na infância e os sintomas psiquiátricos observados nessas crianças abusadas.

O abuso de substâncias psicoativas

O estresse e os maus-tratos durante a infância são fatores de risco para o desenvolvimento do abuso de substâncias. Os autores apontam o vermis cerebelar como o elo entre os traumas da infância e o risco elevado de uso nocivo de substâncias. Por meio de projeções para a área tegmental ventral e o *locus coeruleus*, o vermis desempenha um importante papel na modulação dos efeitos da dopamina no *nucleus accumbens* (sistema de recompensa). Além disso, é afetado diretamente pelo álcool, cocaína e outros estimulantes. O déficit de atenção e hiperatividade é um sério fator de risco para o desenvolvimento de dependência química. Seu achado neuroanatômico mais consistente é justamente o vermis cerebelar reduzido. A redução do vermis cerebelar também pode deixar o sistema límbico mais irritável, outro fator de risco para o abuso de substâncias.

Escultura inacabada

A conclusão dos autores do presente artigo é, na verdade, uma autocrítica e uma reformulação de seus postulados. Sem abrir mão da idéia de que o cérebro é um órgão a ser esculpido ao longo do desenvolvimento infantil e juvenil, os autores também colocam que o cérebro é mais complexo e adaptativo que pensavam. O cérebro não aceita passiva e simplesmente a moldagem externa. Ao contrário: ele se molda ativamente. A partir dessa idéia passam a postular que a cascata, ao invés de ser um mecanismo de lesão, é na verdade um mecanismo de adaptação cerebral ao meio externo. "Essas modificações no desenvolvimento são desenhadas para adaptar o indivíduo para lidar com os altos níveis de estresse ou privação, que ao seu ver lhes

acompanharão pelo resto de suas vidas. Sob esse ponto de vista, o cérebro seleciona um modo de desenvolvimento que se adapte a tal situação".

Se um indivíduo nasceu em um ambiente inóspito e violento, será crucial para a sua sobrevivência manter um estado constante de vigilância e suspeição que o permita detectar prontamente o perigo. Desse modo, reações impulsivas, comportamentos dissociados, ímpetus agressivos, irritabilidade límbica e ativação simpática são importantes ferramentas para melhorar suas chances de sobrevivência em tais ambientes. Por outro lado, tais alterações não são compatíveis com o sucesso em grupos de convívio mais benevolentes.

Os autores hipotetizaram ao final que a presença de cuidados adequados e a ausência de estresse severo permitem aos mamíferos um desenvolvimento cerebral menos agressivo, emocionalmente mais estável, social, empático e hemisfericamente integrado. E concluem: "a sociedade colhe o que planta na maneira como trata suas crianças. Esforços para reduzir a exposição ao estresse severo no início da vida pode provocar impactos de longo alcance para a saúde física e mental e reduzir a agressão, suspeição e o estresse nas futuras gerações".

Resenha escrita pelo coordenador desse curso, e publicada originalmente no site [Álcool e Drogas sem Distorção](#), do Hospital Albert Einstein - HIAE, em 2003.

Fatores ambientais que influenciam a plasticidade do SNC

Claudia Eunice Neves de Oliveira
Maria Elisabete Salina
Nelson Francisco Anunciato

Acta Fisiátrica 2001; 8(1): 6-13.

ARTIGO NA ÍNTEGRA

Introdução

Durante muito tempo, acreditou-se que o sistema nervoso central (SNC), após seu desenvolvimento, tornava-se uma estrutura rígida, que não poderia ser modificada, e que lesões nele seriam permanentes, pois suas células não poderiam ser reconstituídas ou reorganizadas. Hoje, sabe-se que o SNC tem grande adaptabilidade e que, mesmo no cérebro adulto, há evidências de plasticidade na tentativa de regeneração¹. **A plasticidade neural refere-se à capacidade que o SNC possui em modificar algumas das suas propriedades morfológicas e funcionais em resposta às alterações do ambiente.** Na presença de lesões, o SNC utiliza-se desta capacidade na tentativa de recuperar funções perdidas^{1,2} e/ou, principalmente, fortalecer funções similares relacionadas às originais.

A reabilitação física faz parte do meio ambiente em que o paciente neurológico encontra-se inserido, dessa forma, faz-se necessário que o terapeuta seja conhecedor de alguns fatores que interferem direta ou indiretamente nos processos plásticos do SNC, para a otimização da terapia.

Estágios da plasticidade do SNC

A plasticidade do SNC ocorre, classicamente, em três estágios: desenvolvimento, aprendizagem e após processos lesionais.

Desenvolvimento

Na embriogênese, tem-se a diferenciação celular, em que células indiferenciadas, por expressão genética, passam a ser neurônios. Após a proliferação, migram para os locais adequados e fazem conexões entre si³. Os neurônios dispõem

de uma capacidade intrínseca sobre sua posição em relação a outros neurônios, e seus axônios alcançam seus destinos graças aos marcadores de natureza molecular e à quimiotaxia. A secreção de substâncias neurotróficas, neste caso, os fatores de crescimento ajudam o axônio na busca de seu alvo⁴. A maturação do SNC inicia-se no período embrionário e só termina na vida extra-uterina. Portanto, sofre influências dos fatores genéticos, do microambiente fetal e, também, do ambiente externo, sendo este último de grande relevância para seu adequado desenvolvimento.

Aprendizagem

Este processo pode ocorrer a qualquer momento da vida de um indivíduo, seja criança, adulto ou idoso, propiciando o aprendizado de algo novo e modificando o comportamento de acordo com o que foi aprendido. A aprendizagem requer a aquisição de conhecimentos, a capacidade de guardar e integrar esta aquisição⁵, para posteriormente ser recrutada quando necessário. A reabilitação física, entre outros fatores, tem por objetivo favorecer o aprendizado ou reaprendizado motor, que é um processo neurobiológico pelo qual os organismos modificam temporária ou definitivamente suas respostas motoras, melhorando seu desempenho, como resultado da prática⁶.

Durante o processo de aprendizagem, há modificações nas estruturas e funcionamento das células neurais e de suas conexões, ou seja, o aprendizado promove modificações plásticas, como crescimento de novas terminações e botões sinápticos, crescimento de espículas dendríticas, aumento das áreas sinápticas funcionais⁷, estreitamento da fenda sináptica, mudanças de conformação de proteínas receptoras, incremento de neurotransmissores⁸.

A prática ou a experiência promovem, também, modificações na representação do mapa cortical⁹⁻¹¹. Pascual-Leone et al.¹² demonstraram que a aquisição de uma nova habilidade motora, neste caso, tocar piano, reorganizava o mapa cortical, aumentando a área relacionada aos músculos flexores e extensores dos dedos. Em um estudo com leitores de Braille, verificaram que o dedo indicador utilizado para a leitura tem maior representação cortical que o dedo contralateral¹³. Jueptner et al.¹⁴ e Grafton et al.¹⁵, por sua vez, encarregaram-se de mapear as áreas do SNC que são ativadas durante o processo de aprendizagem motora, em que eram realizados movimentos com as mãos, e verificaram que várias regiões agem em conjunto, como o córtex motor primário, o córtex pré-motor, a área motora suplementar, a área somatossensorial, os núcleos da base, entre outras.

Após lesão neural

A lesão promove no SNC vários eventos que ocorrem, simultaneamente, no local da lesão e distante dele. Em um primeiro momento, as células traumatizadas liberam seus aminoácidos e seus neurotransmissores, os quais, em alta concentração, tornam os neurônios mais excitados e mais vulneráveis à lesão. Neurônios muito excitados podem liberar o neurotransmissor glutamato, o qual alterará o equilíbrio do íon cálcio e induzirá seu influxo para o interior das células nervosas, ativando várias enzimas que são tóxicas e levam os neurônios à morte. Esse processo é chamado de excitotoxicidade¹⁶. Ocorre, também, a ruptura de vasos sanguíneos e/ou isquemia cerebral, diminuindo os níveis de oxigênio e glicose, que são essenciais para a sobrevivência de todas as células. A falta de glicose gera insuficiência da célula nervosa em manter seu gradiente transmembrânico, permitindo a entrada de mais cálcio para dentro da célula, ocorrendo um efeito cascata¹⁷. De acordo com o grau do dano cerebral, o estímulo nocivo pode levar as células nervosas à necrose, havendo ruptura da membrana celular, fazendo com que as células liberem seu material intracitoplasmático e, então, lesem o tecido vizinho; ou pode ativar um processo genético denominado apoptose, em que a célula nervosa mantém sua membrana plasmática, portanto, não liberando seu material intracelular, não havendo liberação de substâncias com atividade próinflamatória e, assim, não agredindo outras células^{18,19}.

A apoptose é desencadeada na presença de certos estímulos nocivos, principalmente pela toxicidade do glutamato, por estresse oxidativo e alteração na homeostase do cálcio²⁰. A lesão promove, então, três situações distintas: **(a)** uma em que o corpo celular do neurônio foi atingido e ocorre a morte do neurônio, sendo, neste caso, o processo irreversível; **(b)** o corpo celular está íntegro e seu axônio está lesado ou **(c)** o neurônio se encontra em um estágio de excitação diminuído¹⁶. Os mecanismos de reparação e reorganização do SNC começam a surgir imediatamente após a lesão e podem perdurar por meses e até anos^{21,22}. São eles:

a) Recuperação da eficácia sináptica

Este processo consiste em fornecer ao tecido nervoso um ambiente mais favorável à recuperação²³. Assim, nesta fase, a recuperação é feita por drogas neuroprotetoras¹⁷, que visam a uma melhor oferta do nível de oxigenação e glicose, à redução sanguínea local e do edema²⁴;

b) Potencialização sináptica

Este processo consiste em manter as sinapses mais efetivas, por meio do desvio dos neurotransmissores para outros pontos de contatos que não foram lesados²⁴;

c) Supersensibilidade de denervação

Em caso de denervação, a célula pós-sináptica deixa de receber o controle químico da célula pré-sináptica²⁵; para manter seu adequado funcionamento, então, a célula promove o surgimento de novos receptores de membrana pós-sináptica^{26,27};

d) Recrutamento de sinapses silentes

No nosso organismo, em situações fisiológicas, existem algumas sinapses que, morfológicamente, estão presentes, mas que, funcionalmente, estão inativas. Essas sinapses são ativadas ou recrutadas quando um estímulo importante às células nervosas é prejudicado. No caso de lesão das fibras principais de uma determinada função, outras fibras que estavam dormentes poderão ser ativadas^{28,29,30};

e) Brotamentos

Este fenômeno consiste na formação de novos brotos de axônio, oriundos de neurônios lesados ou não-lesados³¹,

- **brotamento regenerativo:** ocorre em axônios lesados e constitui a formação de novos brotos provenientes do segmento proximal, pois o coto distal, geralmente, é rapidamente degenerado. O crescimento desses brotos e a formação de uma nova sinapse constituem sinaptogênese regenerativa²⁴,

- **brotamento colateral:** ocorre em axônios não lesionados, em resposta a um estímulo que não faz parte do processo normal de desenvolvimento. Este brotamento promove uma sinaptogênese reativa^{28,31}.

Fatores responsáveis pelo crescimento axonal

A capacidade de formação de novos brotos e crescimento dos axônios pode ser programada geneticamente ou pode depender do meio. Existe uma classe de proteínas regenerativas, as quais promovem esse evento e são denominadas fatores tróficos. São eles: fator de crescimento do nervo (NGF – nerve growth factor), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF – brain derived neurotrophic factor), neurotrofina 3 (NT-3 – neurotrophin-3), neurotrofinas 4, 5 e 6, fator neurotrófico ciliar (CNTF – ciliary neurotrophic factor)^{32,33}, fator neurotrófico derivado da glia (GDNF – glial derived neurotrophic factor)^{34,35}, fator de crescimento fibroblástico ácido (aFGF – acidic fibroblast growth factor), fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF – basic fibroblast growth factor),

fator de crescimento epidérmico (EGF – epidermal growth factor)³⁶, entre outros. Esses fatores são produzidos pelas células-salvo, ou seja, por outros neurônios, glândulas e tecido muscular, e cada fator trófico parece sustentar uma determinada classe de neurônios³².

Contudo, para que esses fatores atuem sobre um neurônio, é necessária a presença de um receptor nos terminais axônicos. Assim, os fatores tróficos ligam-se a esses receptores e este complexo é internalizado pelo mecanismo de endocitose e transportado retrogradamente até o corpo celular. No soma, o DNA é ativado e promove o aumento de organelas citoplasmáticas, o que favorece o crescimento de dendritos e axônio³⁶.

Com o avanço tecnológico, principalmente da engenharia genética, muitos desses e outros fatores neurotróficos podem ser produzidos em laboratório, na tentativa de ofertar ao SNC maiores condições de regeneração. Essas moléculas têm grande potencial terapêutico, principalmente no tratamento de doenças degenerativas, como Alzheimer, Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, entre outras^{4,16}.

Referências bibliográficas

1. STEIN, D.G.; BRAILOWSKY, S. & WILL, B. – Brain Repair. 1. ed. New York, Oxford University Press, 1955. 156p.
2. KEMPERMANN, G.; KUHN, H.G. & GAGE, F. – Experience – induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. *J Neurosci* 18 (9): 3206-12, 1998.
3. ANNUNCIATO, N.F. & SILVA, C.F. – Desenvolvimento do sistema nervoso. *Temas Desenvolvim* 4 (24): 35-46, 1995.
4. LINDEN, R. – Fatores neurotróficos: moléculas de vida para células nervosas. *Ciência Hoje* 16 (94): 12-8, 1993.
5. MANSUR, L. & RADONOVIC, M. – Diferentes estágios da plasticidade neural: visão da prática clínica. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE NEUROLOGIA, 18., São Paulo, 1998. *Anais. São Paulo, Academia Brasileira de Neurologia*, 1998, p. 3-10.
6. PIEMONTE, M.E.P. & SÁ C.S.C. – Aprendizado motor. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE NEUROLOGIA, 18. São Paulo, 1998. *Anais. São Paulo, Academia Brasileira de Neurologia*, 1998, p. 3-8.
7. KLEIM, J.A.; VIJ, K.; BALLARD, D.H. & GREENOUGH, W.T. – Learning – dependent synaptic modifications in the cerebellar cortex of the adult rat persist for at least four weeks. *J Neurosci* 17, (2): 717-21, 1997.
8. ARNSTEIN, P.M. – The neuroplastic phenomenon: a physiologic link between chronic pain and learning. *J Neurosci Nurs* 29, (3): 179-86, 1997.
9. MERZENICH, M. M.; KAAS, J. H.; WALL, J. T. et al. – Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience* 10 (3): 639-65, 1983.
10. MERZENICH, M.M.; NELSON R.J.; STRYKER M.P. et al. – Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol* 224: 591-605, 1984.
11. JENKINS, W.M.; MERZENICH, M.M.; OCHS, M. T. et al. – Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol* 63 (1): 82-104, 1990.
12. PASCUAL-LEONE, A.; DANG, N.; COHEN, L.G. et al. – Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J* 74 (3): 1037-45, 1995A.

13. PASCUAL-LEONE, A.; HALLETT, M.; SADATO, N.; WASSERMANN, E. M. – The role of reading activity on the modulation of motor cortical outputs to the reading hand in Braille readers. *Ann Neurol* 38 (6): 910-5, 1995B.
14. JUEPTNER, M.; STEPHAN, K. M.; FRITH, D. J. et al. – Anatomy of motor learning: frontal cortex and attention to action. *Am Physiol Soc* 77 (3): 1313-24, 1997.
15. GRAFTON, S.T.; FAGG, A.H.; ARBIB, M. A. – Dorsal premotor cortex and conditional movement selection: a PET functional mapping study. *Am Physiol Soc* 79 (2): 1092-7, 1998.
16. DA-SILVA, C. – Regeneração do sistema nervoso central. *Atualiz Neuroc* 1 (2): 1-16, 1995.
17. RAFFINI, C. N. – Drogas neuroprotetoras e isquemia cerebral. *Newsletter* 6 (2): 1-4, 1999.
18. LINDEN, R. – Morte celular programada (apoptose) e o sistema nervoso. *Atualiz Neuroc* 2 (4): 1-20, 1996.
19. VEGA, M. G. & ROMANO SILVA, M. A. – Apoptose e isquemia cerebral. *Newsletter* 6 (1): 1-2, 1999.
20. SAVITZ, S. I. & ROSEBAUM, D. M. – Apoptosis in neurological disease. *Neurosurgery* 42 (3): 555-74, 1998.
21. NELLES, G.; SPIEKERMANN, G.; JUEPTNER, M. et al. – Evolution of functional reorganization in hemiplegic stroke: a Serial Positron Emission Tomographic Activation Study. *Ann Neurol* 46 (6): 901-9, 1999.
22. SILVA, J.C. – Plasticidade neuronal: a reorganização do sistema nervoso central após injúria e sua importância na reabilitação. In: SIQUEIRA, L. et al. – Saúde: conceitos abrangentes 1ª ed. Rio de Janeiro, Fracse, 2000, p.91-5.
23. VILLAR, F. A. S. – Alterações centrais e periféricas após lesão do sistema nervoso central. Considerações e implicações para a prática da fisioterapia. *Rev Bras Fisioter* 2 (1): 19-34, 1997.
24. ANNUNCIATO, N. F. – O processo plástico do sistema nervoso. *Temas Desenvolvim* 3 (17): 4-12, 1994.
25. RIBEIRO SOBRINHO, J.B. – Neuroplasticidade e a recuperação da função após lesões cerebrais. *Acta Fisiatr* 2 (3): 27-30, 1995.
26. TRENDELENBURG, U. – Mechanisms of supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines. *Pharmacol Rev* 18: 629-40, 1996.
27. UNGERSTEDT, U. – Postsynaptic supersensitivity after 6-Hydroxydopamine induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. *Acta Physiol Scand* (367): 69-93, 1971. Suplemento.
28. BACH-Y-RITA, P. – Brain plasticity as a basis of the development of rehabilitation procedures for hemiplegia. *Scand J Rehabil Med* 13: 73-81, 1981.
29. SANES, J.N.; SUNER, S.; LANDO, J. F. & DONOGHUE, J. P. – Rapid reorganization of adult rat motor cortex somatic representation patterns after motor nerve injury. *Neurobiology* 85: 2003-7, 1988.
30. BRASIL-NETO, J.; COHEN, L.G.; PASCUAL-LEONE A. et al. – Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 42: 1302-6, 1992.
31. COTMAN, C.W.; GÓMEZ-PINILLA, F.; KAHLE, J.S. – Neural plasticity and regeneration. In: SIEGEL, G. J. – Basic neurochemistry. 5ª. ed. New York, Raven Press, 1994. p. 607-26.
32. DA-SILVA, C. – Fatores neurotróficos: estrutura, funções e aplicações clínicas. *Atualiz Neuroc* 1 (1): 1-20, 1995.
33. ANNUNCIATO, N. F. & SILVA, C. F. – Regeneração do sistema nervoso e fatores neurotróficos. In: DOUGLAS, C. R. et al. – Patofisiologia oral: fisiologia normal e patológica aplicada à odontologia e fonoaudiologia. 1ª ed. São Paulo, Pancast, 1998. p. 370-9.
34. DA-SILVA, C.F.; LIMA, G.M.C.A.; TREZENA, A.G. – Local administration of interleukin-1 increases sensory neuron regeneration in vivo. *Braz J Med Biol Res* 23: 981-4, 1990.
35. CERUTTI, S. M. & FERRARI, E. A. M. – Funções da neurógia no sistema nervoso central: contribuição para a plasticidade. *Lecta Rev Farm Biol* 13 (12): 79-100, 1995.
36. BRADSHAW, R. A.; ALTIN, J. G.; BLABER, M. et al. – Neurotrophic factors in the CNS: biosynthetic processing and functional responses. *Prog Brain Res* 86: 157-67, 1990.

27

MAI

2011

12:30

Módulo Comorbidades

INTRODUÇÃO ÀS
COMORBIDADESPROF. DR. MARCELO
RIBEIRO

14:30

INTERVALO

15:00

AULA EXPOSITIVA

NEUROPSICOLOGIA
APLICADA AO CONSUMO
DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVASMARIA DE FÁTIMA
ALVES MONTEIRO

16:45

INTERVALO

17:30

SEMINÁRIO DOS ALUNOS

O TRATAMENTO DO USUÁRIO DE CRACK

AVALIAÇÃO
NEUROPSICOLÓGICA

PÁGINAS 137-49

GRUPO 2

MARIA DE FÁTIMA
ALVES MONTEIRO
SUPERVISÃO

18:00

TÉRMINO

Dependência química e comorbidades psiquiátricas

Referindo-se à *insanidade*, Emil Kraepelin (1909), considerava a sífilis, o alcoolismo e o abuso da morfina e da cocaína, "os mais proveitosos pontos de ataque para a ação médica", tendo em vista a clareza do agente e do componente orgânico na sua gênese.

A Psiquiatria hodierna tem avançado e se inserido em diversas áreas da ciência médica, com o intuito de conferir à nosologia psiquiátrica um substrato orgânico, proporcionando, assim, os mesmos "pontos de ataque proveitosos" para o tratamento das doenças mentais.

Além dos progressos nas áreas de imagem, medicina nuclear, anatomia, fisiologia e farmacologia do sistema nervoso central, aspectos epidemiológicos aplicados à Psiquiatria trouxeram uma melhor compreensão sobre a distribuição das patologias, seus parâmetros semiológicos e seus fatores etiológicos e de risco mais relevantes e a ocorrência simultânea de algumas delas. Nesse contexto, nos últimos dez anos, o interesse da Psiquiatria tem-se voltado para **a coexistência de uma ou mais patologias adicionais em indivíduos com uma doença de base particular: as comorbidades.**

Transtornos ligados ao uso do álcool e drogas ao longo da vida atingem cerca de 20% e 10% da população norte-americana, respectivamente. Entre esses, metade preenche critérios para outros transtornos mentais: 7% para esquizofrenia, 18% para transtorno de personalidade anti-social, 28% para transtornos de ansiedade e 26% para transtornos afetivos. O *Epidemiologic Catchment Area Survey (ECA, 1984)*, constatou que o risco de associação entre transtornos mentais e o consumo desadaptado de álcool e drogas é, respectivamente, 4,5 e 2,3 vezes maior em comparação com a população geral. O *National Comorbidity Survey (NCS, 1991)* encontrou um risco pelo menos duas vezes maior de associação entre qualquer transtorno mental e o uso de álcool e drogas ao longo da vida. O *National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey (NLAES, 1992)* detectou que os critérios raça, sexo e idade influenciam os riscos de associação, sendo esses maiores em brancos do sexo masculino, aumentando ao longo da vida em todos os grupos. Além da forte associação, a presença de outro transtorno psiquiátrico em dependentes químicos influencia-os à procura de tratamento, aumentando ainda mais esse índice nos ambulatórios e enfermarias especializados.

A associação é capaz de alterar a expressão, o curso e o prognóstico da dependência química e necessitará de uma abordagem terapêutica modificada para potencializar os resultados. A dificuldade de se estabelecer parâmetros diagnósticos confiáveis e operacionais e metas terapêuticas apropriadas, coloca o profissional da saúde em situações de dúvida e indecisão em sua prática clínica. Eis o motivo pelo qual, na última sexta-feira de

Objetivos

- (1) Apresentar em linhas gerais o campo da neuropsicologia dentro das neurociências.
- (2) Compreender o conceito de função executiva.
- (3) Apresentar as principais alterações cognitivas decorrentes do uso agudo de crônico de álcool e drogas.
- (3) Conhecer as aplicações da neuropsicologia para o diagnóstico e tratamento da dependência química.

Leitura para discussão em classe:

CORDEIRO DC, DIEHL A. Comorbidades psiquiátricas. In: Diehl A, Cordeiro DC, Laranjeira R. Dependência química. Porto Alegre: Artmed; 2010. Páginas: 107-118.

ZALESKIE M ET AL. Diretrizes da Associação Brasileira de Estudos do Álcool e outras Drogas (ABEAD) para o diagnóstico e tratamento de comorbidades psiquiátricas e dependência de álcool e outras substâncias. Rev Bras Psiquiatr 2006; 28(2):142-8. [\[disponível online\]](#)

cada mês, o espaço da discussão de caso será ocupado para a apresentação de um ou um grupo de transtornos mentais específicos, com ênfase para a apresentação clínico desses na vigência de problemas com substâncias psicoativas e as técnicas de manejo e boas práticas no tratamento desses usuários com duplo diagnóstico.

CENTROS DE PESQUISA

NIAAA

NATIONAL INSTITUTE ON
ALCOHOL ABUSE AND
ALCOHOLISM

O NIAAA é a agência do governo dos Estados Unidos encarregada de financiar e disseminar conhecimento científico sobre o consumo de álcool.

O trabalho científico realizado pelo NIAAA é bastante diversificado e se expande para muito além da neurobiologia e da farmacologia, para abordar com a mesma profundidade temas como a epidemiologia, políticas públicas e treinamento em prevenção e tratamento, tanto de modo geral, quanto para populações e situações específicas.

O site do Instituto possui uma grande quantidade de publicações voltadas para acadêmicos, profissionais da saúde e leigos.

A maior parte do conteúdo disponível é em língua inglesa, mas há uma quantidade considerável de textos em espanhol. O acesso a qualquer texto ou imagem é universal e livre.

Site: [NIAAA](#)

Assinaturas online
[Alcohol Alert & Alcohol
Research and Health](#)

Resenha de artigo

Implementação de serviços de duplo diagnóstico para pacientes com transtornos mentais graves

Implementing Dual Diagnosis Services for Clients With Severe Mental Illness

Robert E. Drake, M.D., Ph.D. Susan M. Essock, Ph.D. Andrew Shaner, M.D. Kate B. Carey, Ph.D. Kenneth Minkoff, M.D. Lenore Kola, Ph.D. David Lynde, M.S.W. Fred C. Osher, M.D. Robin E. Clark, Ph.D. Lawrence Rickards, Ph.D.

[Psychiatric Services 2001; 52\(4\): 469-76](#)

Problemas relacionados ao consumo de substâncias psicoativas é a comorbidade mais comumente encontrada entre os portadores de transtornos mentais graves, tais como a esquizofrenia e o transtorno bipolar do humor. Tal duplo diagnóstico denota a co-ocorrência de duas doenças, sendo denominada por isso de comorbidade. O grupo de indivíduos portadores de dois diagnósticos psiquiátricos é heterogêneo, sendo possível incontáveis combinações de transtornos e níveis de gravidade.

Há alguns consensos quanto à comorbidade:

1. A ocorrência simultânea de transtornos mentais é comum – metade dos indivíduos acometidos por alguma doença mental possuem problemas com o uso de substâncias psicoativas;
2. O duplo diagnóstico está associado a desfechos de mau prognóstico, tais como a recaída, internações de repetição, violência, prisão, DST & AIDS.
3. Tratamentos paralelos, mas separados para ambas as patologias comprometem o sucesso terapêutico.

Serviços para o tratamento das comorbidades

Tais serviços possuem intervenções integradas, voltadas tanto para o tratamento de doenças mentais, quanto para a dependência química. Isso significa que os mesmos profissionais da saúde ou suas equipes, presentes em um determinado *setting* terapêutico, são capazes de oferecer de modo coordenado intervenções e abordagens

que apropriadas para portadores de duplo diagnóstico.

Essa empreitada requer experiência clínica e administrativa por parte dos profissionais. Em primeiro, o pacote de intervenções proposto deve ser coerente e adaptado às necessidades dos pacientes; em segundo, a integração das abordagens não significa apenas combiná-las, mas igualmente modificá-las e adaptá-las. Por exemplo, a prevenção da recaída e o treinamento de habilidades sociais, intervenções de grande impacto entre dependentes químicos, tem eficácia reduzida na vigência de déficits cognitivos, sintomas negativos ou posturas confrontativas. Por fim, a família deve ser envolvida e orientada para melhor lidar com essa situação.

O objetivo das intervenções para portadores de duplo diagnóstico é recuperação de duas doenças graves. Neste contexto, a **“recuperação” significa que o indivíduo com um diagnóstico duplo aprenda a lidar com ambas as doenças**, para que desse modo possa perseguir objetivos significativos para a sua vida.

Componentes essenciais de programas integrados para o tratamento de pacientes com duplo diagnóstico

ESTÁGIOS DE INTERVENÇÃO

Programas efetivos adotam o conceito de estágios de tratamento. Nesses, a preocupação inicial está centrada na **formação de vínculos de confiança**, visando a motivar o paciente para o engajamento nas atividades terapêuticas propostas, bem como para suportar o monitoramento por parte da equipe e seus familiares. Esse movimento não é linear – pelo contrário, está sujeito a constantes idas-e-vindas.

ASSERTIVE OUTREACH

O paciente com comorbidade com frequência tem dificuldade para se vincular e participar de serviços de tratamento. A busca ativa, por meio de uma combinação de gerenciamento de caso intensivo e visitas domiciliares, procura melhorar a adesão dos pacientes com duplo diagnóstico. Abordagens dessa natureza permitem que os pacientes tenham acesso a tratamentos e relacionamentos dos quais necessitam por meses ou anos. Sem tais ações, os índices de abandono aumentam.

INTERVENÇÕES MOTIVACIONAIS

A maior parte dos pacientes com duplo diagnóstico tem baixa prontidão para tratamentos voltados para a abstinência. Muitos, ainda, tem baixa motivação lidar com seus problemas psiquiátricos, assim como para a busca de trabalho e reinserção social. Nesse contexto, intervenções motivacionais ajudam o paciente a identificar de seus objetivos e reconhecer de que a ausência de um

automanejo eficiente prejudica o alcance dos mesmos.

ACONSELHAMENTO

Uma vez motivado para o manejo de sua própria doença, o paciente com duplo diagnóstico necessita desenvolver habilidades e apoios para controlar os sintomas e para implementar um estilo de vida de abstinência. Diversas formas de aconselhamento favorecem a aquisição dessas habilidades pelo paciente – grupo, individual, família.

INTERVENÇÕES NO SUPORTE SOCIAL

Intervenções de diversas naturezas, com o objetivo de reforçar o meio social mais próximo do paciente, que inclui a família e outros grupos de convívio do paciente.

PERSPECTIVA DE LONGA DURAÇÃO

Pacientes com comorbidade levam mais tempo para atingir padrões estáveis de melhora, mesmo com abordagens intensivas e avançadas. Além disso, tem tendência à piora quando o tratamento é interrompido. Dessa forma, necessitam de mais tratamento e por mais tempo.

SENSIBILIDADE QUANTO AOS ASPECTOS CULTURAIS

Alguns pacientes possuem *backgrounds* culturais que necessitam ser considerados e incluídos no tratamento.

Barreiras à implementação de serviços integrados

Serviços integrados para o tratamento de pacientes com comorbidade são raros. No **nível governamental**, não existe a possibilidade de um único modelo de serviço – pois a população com duplo diagnóstico é heterogênea – e há dificuldade em padronizar o financiamento dos mesmos. No **nível dos profissionais da saúde**, há dificuldade em diagnosticar a comorbidade, devido à falta de capacitação e a preconceitos. Por fim, o **nível familiar** carece de maior orientação e tende muitas vezes a tomar os sintomas relacionados ao consumo de drogas como parte da doença psiquiátrica concomitante.

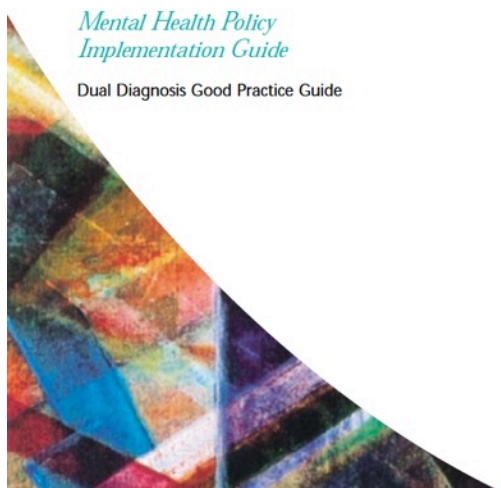
Implementação de estratégias de tratamento

Nenhuma estratégia para o tratamento das comorbidades é incontestavelmente eficaz, mas certamente contribuem para a reinserção social dos pacientes quando aplicada consistentemente. Isso significa a utilização de abordagens preocupadas com o paciente, sua família e a equipe de profissionais envolvidos, bem como a política pública que os rege.

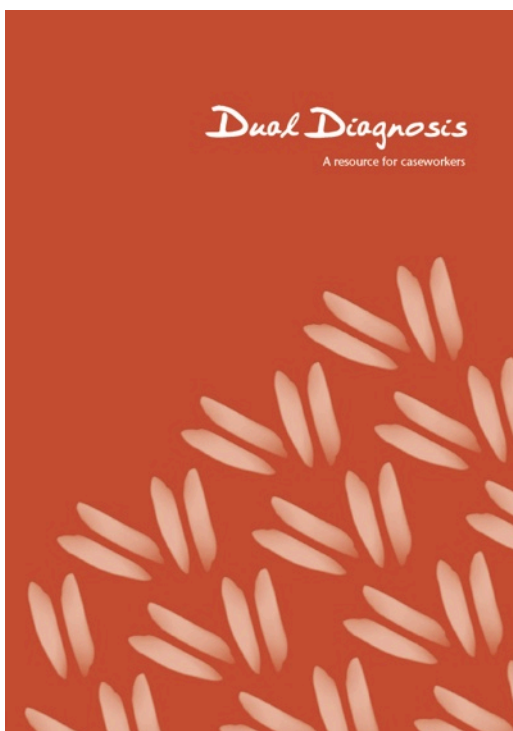
Resenha escrita pelo coordenador desse curso, em maio de 2011.

Indicação de leitura

PUBLICAÇÕES SOBRE MODELOS DE TRATAMENTO PARA COMORBIDADE



O [Dual Diagnosis Good Practice Guide](#) é uma publicação do do National Mental Health Development Unit - **NMHDU**, um programa financiado do Department of Health - **DH** do Governo Britânico para o desenvolvimento de programas de apoio à políticas públicas para a área da saúde



O [Dual Diagnosis - A resource for caseworkers](#) é uma publicação do do **Human Services | Community Services**, a agência do Governo Estadual de New South Wales - Austrália encarregada das políticas públicas da área da saúde.

O fenômeno das comorbidades é cada vez mais conhecido por parte dos profissionais da saúde. No entanto, há poucos modelos e protocolos capazes de auxiliá-los. Nesse sentido, há duas publicações sobre duplo diagnóstico, ou comorbidade, que procuram operacionalizar a prática dos serviços e dos profissionais da saúde envolvidos no tratamento dos pacientes portadores dessa condição.

O Manual de boas práticas para o tratamento do duplo diagnóstico [\[acima à esquerda\]](#) [\[online\]](#), desenvolvido pelo governo britânico, apresenta ao leitor as etapas que todo o serviço deve seguir para avaliar, buscar a melhor adesão e implementar as estratégias de tratamento para os seus pacientes. Essa sequência está contextualizada segundo os diferentes níveis de atenção, desde a unidades básicas de saúde, até os centros altamente especializados.

O manual sobre duplo diagnóstico para profissionais da saúde [\[abaixo à esquerda\]](#) [\[online\]](#), de autoria da agência para o bem-estar social do estado de *New South Wales*, Austrália, apresenta as principais comorbidades e suas apresentações clínicas possíveis, considerando as principais substâncias psicoativas. A publicação tem uma seção dedicada ao cuidado de filhos de pacientes portadores de duplo diagnóstico.

Ambas os protocolos possuem diretrizes simples e objetivas, mas de grande valia para aqueles interessados em aprofundar sua prática clínica. As comorbidades psiquiátricas estão presentes na grande maioria daqueles que procuram ajuda especializada e comprometem seriamente a evolução e o prognóstico do tratamento. Um tópico a cada dia mais presente na clínica das dependência químicas.

27

MAI

2011

12:30

Módulo Comorbidades

**INTRODUÇÃO ÀS
COMORBIDADES**PROF. DR. **MARCELO
RIBEIRO**

14:30

INTERVALO

15:00

AULA EXPOSITIVA

**NEUROPSICOLOGIA
APLICADA AO CONSUMO
DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS****MARIA DE FÁTIMA
ALVES MONTEIRO**

16:45

INTERVALO

17:30

SEMINÁRIO DOS ALUNOS

O TRATAMENTO DO USUÁRIO DE CRACK**AVALIAÇÃO
NEUROPSICOLÓGICA****PÁGINAS 137-49****GRUPO 2****MARIA DE FÁTIMA
ALVES MONTEIRO**
SUPERVISÃO

18:00

TÉRMINO

Neuropsicologia aplicada à dependência química

Segundo Nádia Kolling e colaboradores [vide artigo completo na próxima página], "A neuropsicologia pode ser definida como uma subárea das neurociências que visa à aplicação dos princípios de avaliação e intervenção baseados no estudo científico do comportamento humano ao longo do ciclo vital relacionado ao funcionamento normal e alterado do sistema nervoso central (Hebben & Milberg, 2002). Entre os objetivos principais de uma avaliação neuropsicológica, destacam-se: (a) oferecer uma descrição clara e coerente sobre o impacto da disfunção cerebral (cognição, emoções, personalidade, relacionamentos interpessoais, funcionamento vocacional, potencial educacional, possibilidade para desfrutar a vida); (b) realizar um diagnóstico diferencial; (c) planejar o tratamento; e (d) auxiliar no prognóstico e na reabilitação dos déficits (Kristensen & Parente, 2002; Lezak, 1995)."

O consumo de de substâncias produz consequências físicas, cognitivas, comportamentais e emocionais sobre o sistema nervoso, muitas vezes de evolução arrastada ou mesmo perene.

"Neste sentido", afirmam mais uma vez os autores, "a investigação neuropsicológica sobre as alterações associadas ao uso de substâncias pode contribuir para esclarecer questões diagnósticas sobre as funções que se encontram prejudicadas bem como estabelecer as alternativas comportamentais para minimizar esse prejuízo (Andrade e col, 2004). Especificamente, além da descrição das alterações comportamentais, emocionais e cognitivas, a avaliação neuropsicológica busca realizar a análise de potenciais, prever o curso da recuperação e estimar o funcionamento pré-mórbido (anterior) dos

usuários de substâncias psicoativas (Gruber & Yurgelun-Todd, 2001; Eckardt & Martin, 1986). É ainda do âmbito da neuropsicologia a realização de atividades que visem à recuperação ou amenização dos déficits neurocognitivos (*reabilitação cognitiva*) (Allen, Goldstein, & Seaton, 1997)".

Objetivos

- (1) Apresentar em linhas gerais o campo da neuropsicologia dentro das neurociências.
- (2) Compreender o conceito de função executiva.
- (3) Apresentar as principais alterações cognitivas decorrentes do uso agudo de crônico de álcool e drogas.
- (3) Conhecer as aplicações da neuropsicologia para o diagnóstico e tratamento da dependência química.

Leitura para discussão em classe:

MONTEIRO MFA. *Neuropsicologia e dependência química.* In: Diehl A, Cordeiro DC, Laranjeira R. Dependência química. Porto Alegre: Artmed; 2010. Páginas: 98-105.

Leitura complementar:

KRISTENSEN CH, ALMEIDA RMM, GOMES WB. *Desenvolvimento histórico e fundamentos metodológicos da neuropsicologia cognitiva.* Psicologia Reflexão e Crítica 2001; 14(2): 259-74. [\[disponível online\]](#)

O campo de atuação da neuropsicologia e suas aplicações capazes de aprimorar o diagnóstico e o processo de tratamento da dependência química serão abordados por Maria de Fátima Monteiro, posgraduanda do Departamento de Psicobiologia - UNIFESP e neuropsicóloga da [Clínica Alamedas | UNIAD](#).

CURRICULUM VITAE

MARIA DE FÁTIMA ALVES MONTEIRO

Psicóloga; Mestranda em Neurociências pelo Departamento de Psicobiologia - UNIFESP; Especialista em Neuropsicologia pelo Conselho Federal de Psicologia; Especialista em Psicologia do Deficiente Físico - UNIFESP.

Atua como Neuropsicóloga do ALAMEDAS; Pesquisadora do REAB - Reabilitação Neuropsicológica de Adultos com Lesão Adquirida - Centro Paulista de Neuropsicologia/AFIP; Colaboradora Científica da OSCIP SER EM CENA - Reabilitação e Inclusão de Pessoas com Distúrbio de Linguagem; Tutora do curso SUPERA II de Atualização e Ensino à Distância de Profissionais da Área da Saúde, do CAPS e CAPS-ad parceria da Secretaria Nacional Anti-Drogas - Senad / UNIFESP.

FONTE: [CURRICULUM ALAMEDAS](#)

monteirofatima2005@yahoo.com.br

Avaliação neuropsicológica em alcoolistas e dependentes de cocaína

Neuropsychological assessment in alcohol-and-cocaine-dependent subjects

Nádia de Moura Kolling; Cristiane Ribeiro da Silva; Janaína Castro Nuñez Carvalho¹; Sílvia Mendes da Cunha¹; Christian Haag Kristensen^{III}

I Universidad de Buenos Aires e Instituto Escuela de Medicina del Hospital Italiano de Buenos Aires

II Universidade Federal do Rio Grande do Sul

III Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Avaliação psicológica 2007; 6(2): 127-37.

ARTIGO NA ÍNTEGRA

Introdução

A relação do homem com o uso de substâncias capazes de alterar a consciência possui raízes históricas. Tal relação acarreta, entre outros efeitos, uma dependência biológica e psicológica às substâncias químicas. No Brasil, o consumo de álcool e de cocaína tem apresentado, nas últimas décadas, um aumento significativo. O I Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicótropas, realizado em 1997, mostrou que 2,3% da população brasileira já fez uso de cocaína e 11,2% apresenta dependência de álcool. Estudos realizados no país apontaram um aumento de internações entre usuários de cocaína em detrimento de outras drogas no período de 1988 a 1999 (Figlie, Laranjeira, & Bordin, 2004). O I Levantamento Nacional sobre os Padrões de Consumo de Álcool na População Brasileira, realizado pela Secretaria Nacional Antidrogas (SENAD) neste ano, mostra que 12% da população brasileira apresenta problemas com o álcool, sendo que 3% manifesta problemas nocivos (ou abuso) e 9% dependência (SENAD, 2007).

O consumo de cocaína e álcool gera problemas à saúde pública, elevando a violência, trazendo uma série de complicações médicas e psiquiátricas e aumentando os índices de morbidade e mortalidade. Sujeitos dependentes dessas substâncias tendem a apresentar

importantes alterações cognitivas, principalmente nas funções mnemônicas, atencionais e executivas, como por exemplo, na memória de trabalho; controle e seleção de resposta (intenção); resolução de problemas e tomada de decisões (Andrade, Santos, & Bueno, 2004; Cunha & Novaes, 2004). Tais prejuízos neurológicos poderiam contribuir para a baixa adesão ao tratamento (Verdejo-Garcia, Lopez-Torrecillas, Arcos, & Perez-Garcia, 2005). Segundo Cunha e Novaes (2004), as alterações neurocognitivas têm implicação direta no tratamento, tanto para a escolha de estratégias a serem adotadas como para a análise do prognóstico: déficits nas funções executivas afetariam o tratamento uma vez que tais sujeitos teriam dificuldades em compreender e assimilar conceitos básicos da terapia, traçar metas e cumprir objetivos que não envolvam uma recompensa imediata e, em inibir respostas impulsivas inapropriadas (Verdejo-Garcia & colaboradores, 2005; Cunha & Novaes, 2004).

Álcool

A utilização do álcool apresenta grande abrangência. Ao analisarmos informações históricas referentes, percebemos que ele desempenhou inúmeras funções, podendo servir de alimento, remédio ou, ainda, sendo empregado em ritos sociais, culturais e religiosos. Contudo, produz efeitos farmacológicos e tóxicos em vários órgãos do corpo humano e, como outras drogas, pode ocasionar dependência (Edward, Marshall, & Cook, 1999).

De acordo com Aliane, Lourenço e Ronzani (2006), o abuso de álcool atinge cerca de 10 a 15% dos adultos no Ocidente, além de ser a substância psicoativa mais consumida no mundo todo. Dados epidemiológicos disponíveis sobre o consumo de drogas no Brasil caracterizam o uso abusivo de álcool como um grave problema de saúde pública (Déa, Santos, Itakura, & Olic, 2004). Entre os prejuízos globais relacionados ao abuso e à dependência de álcool encontram-se: mortes violentas, exposição a comportamentos de risco, déficits cognitivo-comportamentais, déficits emocionais e violência (Peuker, Fogaça, & Bizarro, 2006). Para analisar a relevância desses dados, é importante que se faça uma diferenciação entre uso, abuso (ou uso nocivo) e a dependência do álcool. O uso tem como característica ser esporádico/episódico ou para a experimentação. O uso nocivo (ou abuso) acontece quando o consumo de álcool já está ocasionando algum prejuízo ao indivíduo (de ordem psicológica, biológica ou social). Já a síndrome de dependência do álcool é caracterizada

pela saliência do beber (o indivíduo tem como prioridade a ingestão alcoólica em detrimento de outras esferas de sua vida), estreitamento do repertório, aumento da tolerância ao álcool, consumo sem controle (associado a problemas sérios para o usuário), sintomas de abstinência e alívio ou evitação dos sintomas da abstinência pelo aumento da ingestão da bebida (Edward e colaboradores, 1999; Gigliotti & Bessa, 2004).

O álcool pode causar, em curto prazo, perturbações no funcionamento cerebral. Pequenas doses podem ocasionar dificuldades motoras, tempo maior de reação aos estímulos e decréscimos na memória; prejuízos reversíveis quando em sobriedade. Contudo, o uso prolongado ou em grandes quantidades tem potencial para gerar danos permanentes no tecido cerebral, resultando em prejuízos que persistem mesmo após um longo período de abstinência (National Institute of Health, 2004). O álcool é considerado um depressor do sistema nervoso central porque, em doses moderadas a altas, deprime os disparos neurais. Com doses moderadas o indivíduo experimenta vários graus de comprometimento das habilidades cognitivas, perceptuais, verbais e motoras. O aumento da concentração de álcool no sangue torna os efeitos da intoxicação mais intensos, podendo afetar a função do cerebelo, provocando desequilíbrio, dificuldades de coordenação e articulação da fala. Doses mais elevadas podem provocar perda de consciência e, se os níveis sanguíneos atingirem 0,5%, há risco de morte por depressão respiratória (Pinel, 2005; Pliszka, 2004). A intensidade desses danos varia conforme a quantidade de álcool ingerido, a idade, o gênero, a escolaridade, o histórico familiar de consumo de bebida, exposição neonatal, entre outros fatores.

O uso crônico do álcool pode produzir danos cerebrais como a Síndrome de Wernicke-Korsakoff: transtorno caracterizado por significativa perda de memória, déficits motores e sensoriais, demência, profunda amnésia para eventos recentes e passados, desorientação no tempo e espaço, ausência de insight. Esse transtorno é causado pela deficiência de tiamina (vitamina B1); alguns estudos relataram uma série de lesões subcorticais e atrofia cortical (Edward e colaboradores, 1999; Pinel, 2005; Pliszka, 2004).

Cocaína

O uso abusivo de cocaína tem se constituído em um problema cada vez maior na sociedade. As complicações neuropsiquiátricas e cardiocirculatórias, bem como os transtornos socioocupacionais, econômicos e legais

associados ao seu abuso, fazem com que esse fenômeno necessite ser cada vez mais estudado (Ferreira, 2000). A cocaína pode ser consumida por diversas vias: oral, intravenosa e respiratória (crack), sendo essa última a mais devastadora para o organismo. Por ser um psicoestimulante, com características de reforçador positivo, apresenta um grande potencial de abuso, levando à dependência (Leite & Andrade, 1999). O uso crônico de cocaína pode acarretar inúmeras complicações para o organismo do usuário, dentre estas se destacam problemas cardíacos (angina, arritmias), pulmonares, deficiências vitamínicas e convulsões. Observam-se ainda complicações psiquiátricas como os transtornos induzidos pela substância (transtorno psicótico, por exemplo) e os transtornos associados ao consumo (comorbidades psiquiátricas). Adicionalmente, podem ocorrer distúrbios neurológicos: acidentes vasculares cerebrais e medulares, isquemias, cefaléias, convulsões e desordens motoras como, por exemplo, tiques (Leite & Andrade, 1999).

No Brasil, há diversas evidências de crescimento significativo na disponibilidade e no consumo de cocaína no decorrer das décadas de 1980 e 1990 (Carlini, Nappo, & Galduróz, 1993), período em que essa substância passou a ser também consumida na forma de crack em algumas regiões do país (Nappo, Galduróz, & Noto, 1994). No levantamento nacional sobre o consumo de drogas entre estudantes, realizado em 1993, a cocaína era a nona substância psicoativa mais consumida por essa população (Galduróz, D'Almeida, Carvalho, & Carlini, 1994) passando a ser a quinta droga mais utilizada, excluindo-se o álcool e o tabaco, segundo dados do último levantamento, realizado em 1997, que ainda evidenciou um aumento significativo na tendência de *uso na vida*, de *uso freqüente* (consumo de seis ou mais vezes no mês) e de *uso pesado* (consumo de vinte ou mais vezes no mês) dessa substância, em oito das dez capitais estudadas (Galduróz, Noto, & Carlini, 1997). Verificou-se também um aumento no número de internações entre os usuários de cocaína/crack em detrimento de outras substâncias (Carlini e colaboradores, 1993). Em uma pesquisa envolvendo as 107 maiores cidades do país constatou-se que 7,2% dos sujeitos do sexo masculino, com idade entre 25 e 34 anos, já fizeram uso de cocaína/crack (Galduróz, Noto, Nappo, & Carlini, 2005)

Neuropsicologia e Uso de Substâncias

A neuropsicologia pode ser definida como uma subárea das neurociências que visa à aplicação dos princípios de

avaliação e intervenção baseados no estudo científico do comportamento humano ao longo do ciclo vital relacionado ao funcionamento normal e alterado do sistema nervoso central (Hebben & Milberg, 2002). Entre os objetivos principais de uma avaliação neuropsicológica, destacam-se: (a) oferecer uma descrição clara e coerente sobre o impacto da disfunção cerebral (cognição, emoções, personalidade, relacionamentos interpessoais, funcionamento vocacional, potencial educacional, possibilidade para desfrutar a vida); (b) realizar um diagnóstico diferencial; (c) planejar o tratamento; e (d) auxiliar no prognóstico e na reabilitação dos déficits (Kristensen & Parente, 2002; Lezak, 1995).

O impacto do uso de substâncias no sistema nervoso não deve ser minimizado, visto as conseqüências físicas, cognitivas, comportamentais e emocionais decorrentes. Neste sentido, a investigação neuropsicológica sobre as alterações associadas ao uso de substâncias pode contribuir para esclarecer questões diagnósticas sobre as funções que se encontram prejudicadas bem como estabelecer as alternativas comportamentais para minimizar esse prejuízo (Andrade e colaboradores, 2004). Especificamente, além da descrição das alterações comportamentais, emocionais e cognitivas, a avaliação neuropsicológica busca realizar a análise de potenciais, prever o curso da recuperação e estimar o funcionamento pré-mórbido (anterior) dos usuários de substâncias psicoativas (Gruber & Yurgelun-Todd, 2001; Eckardt & Martin, 1986). É ainda do âmbito da neuropsicologia a realização de atividades que visem à recuperação ou amenização dos déficits neurocognitivos (*reabilitação cognitiva*) (Allen, Goldstein, & Seaton, 1997).

Dentre algumas funções estudadas pela neuropsicologia pode-se ressaltar a capacidade mnemônica, as funções atencionais e executivas. As funções executivas são atividades cognitivas superiores que ajudam a manter um arranjo mental apropriado para alcançar um objetivo futuro, necessitando do desempenho de processos de focalização atencional, inibição, gerenciamento de tarefas, planejamento e monitoramento na execução de um comportamento dirigido a objetivos (Grafman, 1999; Kristensen, 2006). De acordo com Lezak (1995), as funções executivas incluem a capacidade de iniciar ações, planejar e prever meios de solucionar problemas, adiantar conseqüências e modificar estratégias de forma flexível. Aquelas funções relacionadas à aquisição, formação, consolidação, e recuperação de informações são os processos comuns à memória, enquanto a atenção pode ser

brevemente definida como a capacidade de alocar recursos cognitivos focalizando determinado estímulo externo ou interno (Groth-Marnat, 2000).

Muitas são as repercussões clínicas oriundas de alterações neuropsicológicas em pacientes adictos. Um estudo realizado por Cunha e Novaes (2004) com dependentes de cocaína revelou um baixo desempenho destes em testes que avaliavam atenção, funções executivas, memória visual de longa duração e aprendizagem verbal - quando comparados a um grupo controle.

A dependência de cocaína pode levar a prejuízos na tomada de decisões - fator que contribui na manutenção da adição (Bechara e colaboradores, 2001). O uso prolongado de cocaína produz anormalidades persistentes no funcionamento do córtex pré-frontal, que por sua vez interferem no processo de tomada de decisão (Bolla e colaboradores, 2003), podendo-se observar também alterações na morfologia nos dendritos e nos espinhos dendríticos de neurônios que, inclusive, se estendem por muitos meses após o início da abstinência e encontram-se associadas aos mecanismos de motivação, recompensa e aprendizado (Robinson & Kolb, 2004).

Com relação à capacidade de inibir respostas frente a estímulos, dependentes de cocaína tendem a apresentar um desempenho pior do que não dependentes: são menos propensos a inibir respostas e, quando inibem, acabam por empregar uma maior quantidade de tempo para tal (Filmore & Rush, 2002; Filmore, Rush, & Hays, 2002; Verdejo - Garcia e colaboradores, 2005). Além das funções executivas, a memória não-verbal se encontra alterada na maior parte dos dependentes de cocaína. Prejuízos na atenção e na flexibilidade mental observados nesses sujeitos resultam em problemas na memória de trabalho. Observam-se dificuldades nos processos mnemônicos quando a tarefa exigida requer um tempo e elaboração maior (Andrade e colaboradores, 2004). Podem apresentar também prejuízos na capacidade não-verbal de resolução de problemas, memória espacial, nomeação de objetos e velocidade perceptomotora quando uso contínuo por um período de quatro anos (Hoff & colaboradores, 1996). No tocante aos aspectos atencionais, sujeitos dependentes de cocaína comumente revelam um comprometimento na capacidade de reter informações e sustentar a atenção por um período prolongado de tempo, quando as tarefas exigem uma maior elaboração (Andrade e colaboradores, 2004).

Em alcoólistas, os déficits neuropsicológicos mais comumente encontrados são prejuízos na memória prospectiva de curta e longa duração, atenção, capacidade de abstração e de resolução de problemas (Ratti, Bo, Giardini, & Soragna, 2002; Heffernan, Moss, & Ling, 2002; Noel e colaboradores, 2005). Estudos realizados com técnicas de neuroimagem em dependentes de álcool evidenciaram em muitos casos atrofia cerebral, bem como prejuízos cognitivos (diagnosticados através de testagem neuropsicológica). Em alguns casos, uma parcela desses prejuízos é revertida com o tempo de abstinência (Moselhy, Georgiou, & Kahn, 1999).

As funções executivas nesses sujeitos também se encontram prejudicadas: há dificuldades no processo de inibição de comportamento e na coordenação de informações armazenadas na memória. Pacientes em abstinência que apresentam lapsos possuem uma menor capacidade inibitória bem como uma pobre capacidade em coordenar, armazenar e manipular informações. Um correlato neural desses prejuízos cognitivos pode ser o decréscimo no fluxo sanguíneo regional cerebral no giro frontal inferior (Noel e colaboradores, 2002).

Segundo Bechara e colaboradores (2001), alterações no córtex pré-frontal dos alcoólistas tendem a comprometer também o processo de tomada de decisão (*decision-making*), levando o indivíduo a escolher opções mais atraentes em relação aos ganhos imediatos (como o próprio ato de consumo da substância), em detrimento de um comportamento voltado para a análise das conseqüências futuras de suas ações. Alterações no córtex órbito-frontal são observadas mesmo após meses de abstinência alcoólica e, possivelmente, estão relacionadas a problemas duradouros na atividade serotonérgica e gabaérgica desta área, influenciando a tomada de decisões, controle inibitório e o comportamento de consumo (buscar novamente o álcool) que mantém o processo de dependência da substância (Goldstein & Volkow, 2002).

Usuários pesados de álcool comparados com não-usuários e usuários eventuais apresentam prejuízos na memória prospectiva de curta e longa duração (Heffernan e colaboradores, 2002). As deficiências mnemônicas, principalmente memória imediata, desses sujeitos tendem a melhorar com o tempo de abstinência (Oliveira, Laranjeira, & Jaeger, 2002). Sclafani, Tolou-Shams, Price e Fein (2002) sugerem que os prejuízos identificados entre os pacientes alcoólistas são, em sua maioria, conseqüências do uso da droga. Os prejuízos não seriam, portanto, pré-

mórbidos uma vez que se reverteriam à medida que aumentasse o tempo de abstinência.

O crescimento na área de pesquisa sobre prejuízos neuropsicológicos em dependentes de cocaína e álcool ainda não possibilitou, contudo, um consenso sobre a natureza desses prejuízos. Atualmente duas posições divergem sobre o assunto: alguns pesquisadores atribuem tais prejuízos ao próprio uso de drogas, enquanto outros afirmam que uma pré-vulnerabilidade cognitiva do sujeito propiciaria o abuso de substâncias (Robert & Robins, 2001; Moselhy e colaboradores, 1999). A partir dos conteúdos acima descritos, o presente estudo objetiva elucidar questões referentes aos possíveis déficits ocasionados pelo uso prolongado e contínuo de cocaína e álcool.

Referências

- Aliane, P., Lourenço, L., & Ronzani, T. (2006). Estudo comparativo das habilidades sociais de dependentes e não dependentes de álcool. *Psicologia em Estudo*, 11, 83-88.
- Allen, D. N., Goldstein, G., & Seaton, B. E. (1997). Cognitive rehabilitation of chronic alcohol abusers. *Neuropsychology Review*, 7, 21-39.
- Andrade, V. M., Santos, F. H., & Bueno, O. F. A. (2004). *Neuropsicologia hoje*. São Paulo: Artes Médicas.
- Bechara, A., Dolan, S., Denburg, N., Hindes, A., Anderson, S. W., & Nathan, P. E. (2001). Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*, 39, 376-389.
- Bolla, K. I., Eldredge, D. A., London, E. D., Kiehl, K. A., Mouratidis, M., Contoreggi, C. E. colaboradores. (2003). Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage*, 19, 1085-1094.
- Broshek, D. K., & Barth, J. F. (2000). The Halstead-Reitan neuropsychological test battery. Em G. Groth-Marnat (Org.), *Neuropsychological assessment in clinical practice: A guide to test interpretation and integration* (pp. 223-262). New York: John Wiley & Sons.
- Carlini, E.A., Nappo, S. A., & Galduróz, J. C. (1993). A cocaína no Brasil ao longo dos últimos anos. *ABP-APAL*, 15, 121-127.
- Cunha, P. J., & Novaes, M. (2004). Avaliação neurocognitiva no abuso e dependência do álcool: Implicações para o tratamento. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26(Supl I), 23-27.
- Cunha, P. J., Nicastrí, S., Gomes L. P., Moino, R. M., & Peluso, M. A. (2004). Alterações neuropsicológicas em dependentes de cocaína/crack internados: Dados preliminares. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26, 103-106.
- Déa, H. R. F. D., Santos, E. N., Itakura, E., & Olic, T. B. (2004). A inserção do psicólogo no

trabalho de prevenção ao abuso de álcool e outras drogas. *Psicologia Ciência & Profissão*, 24, 108-115.

Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon B. (2000) The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55, 1621-1626.

Eckardt, M. J., & Martin, P. R. (1986). Clinical assessment of cognition in alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 10, 123-127.

Edward, G., Marshall, E. J., & Cook, C. C. H. (1999). *O tratamento do alcoolismo: Um guia para profissionais da saúde* (3a ed.). Porto Alegre: Artmed.

Ferreira, P. (2000). Estudo do efeito agudo de desafio farmacológico com dipiridamol sobre a perfusão regional cerebral em pacientes com uso crônico de cocaína. Dissertação de mestrado não publicada. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre.

Figlie, N. B., Laranjeira, R., & Bordin, S. (2004). *Aconselhamento em dependência química*. São Paulo: Roca.

Filmore, M. T., & Rush, C. R. (2002). Impaired inhibitory control of behavior in chronic cocaine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 66, 265-273.

Filmore, M. T., Rush, C. R., & Hays, L. (2002). Acute effects of oral cocaine on inhibitory control of behavior in humans. *Drug and Alcohol Dependence*, 67, 157-167.

Galduróz, J. C. F., Noto, A. R., Nappo, S. A., & Carlini, E. A. (2005). Uso de drogas psicotrópicas no Brasil: Pesquisa domiciliar envolvendo as 107 maiores cidades do país - 2001. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 13, 888-895.

Galduróz, J. C. F., D'Almeida, V., Carvalho, V., & Carlini, E. A. (1994). III Levantamento sobre o uso de drogas entre estudantes de 1o e 2o graus em 10 capitais brasileiras -1993. Universidade Federal Paulista, Escola Paulista de Medicina, Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, Departamento de Psicobiologia.

Galduróz, J. C. F., Noto, A. R., & Carlini, E. A. (1997). IV Levantamento sobre o uso de drogas entre estudantes de 1o e 2o graus em 10 capitais brasileiras -1997. Universidade Federal Paulista, Escola Paulista de Medicina, Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, Departamento de Psicobiologia.

Gigliotti, A., & Bessa, M. A. (2004). Síndrome de dependência do álcool: Critérios diagnósticos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26, 11-13.

Goldstein R. Z., Leskovan, A. C., Hoff, AN L., Hitzemann, R., Bashan, F., Khalsa, S. S., e colaboradores. (2004). Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: Association with metabolism in the prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 42, 1447-1458.

Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the frontal cortex. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 1642-1652.

Grafman, J. (1999). Experimental assessment of adult frontal lobe function. Em B. L. Miller & J. L. Cummings (Orgs.), *The human frontal lobes: Functions and disorders* (pp. 321-344). New York: Guilford.

- Groth-Marnat, G. (2000). Introduction to neuropsychological assessment. Em G. Groth-Marnat (Org.), *Neuropsychological assessment in clinical practice* (pp. 3-25). New York: John Wiley & Sons.
- Gruber, S. A., & Yurgelun-Todd, D. A. (2001). Neuropsychological correlates of drug abuse. Em M. J. Kaufman (Orgs.), *Brain imaging in substance abuse: Research, clinical and forensic applications* (pp. 199-229). New Jersey: Humana Press.
- Hebben, N., & Milberg, W. (2002). *Essentials of neuropsychological assessment*. New York: John Wiley & Sons.
- Heffernan, T. M., Moss, M., & Ling, J. (2002). Subjective ratings of prospective memory deficits in chronic heavy alcohol users. *Alcohol & Alcoholism*, 37, 269-271.
- Hoff, A. L., Riordan, H., Morris, L., Cestaro, V., Wieneke, M., Alpert, R., e colaboradores. (1996). Effects of crack cocaine on neurocognitive function. *Psychiatry Research*, 60, 167-176.
- Horton, A. M., & Roberts, C. (2003). Demographic effects on the Trail Making Test in a drug abuse treatment sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18, 49-56.
- Kristensen, C. H. (2006). Funções executivas e envelhecimento. Em M. A. M. P. Parente (Org.), *Cognição e envelhecimento* (pp. 97-111). Porto Alegre: Artmed.
- Kristensen, C. H., & Parente, M. A. M. P. (2002). *Neuropsicologia: Teoria e avaliação*. Em *Psicologia para leigo* (pp. 32-40). Porto Alegre: Conceito.
- Leite, M. C., & Andrade, A. G. (1999). *Cocaína e crack: Dos fundamentos ao tratamento*. Porto Alegre: Artmed.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3a ed.). New York: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4a ed.). New York: Oxford University Press.
- Moselhy, H. F., Georgiou, G., & Kahn, A. (1999). Frontal lobe changes in alcoholism: A review of the literature. *Alcohol & Alcoholism*, 36, 357-368.
- Nappo, S. A., Galduróz, J. C. F., & Noto, A. R. (1994). Uso de "crack" em São Paulo: Um fenômeno emergente? *ABP-APAL*, 16, 75-83.
- Nascimento, E. (2000). *Adaptação e validação do teste WAIS-III para um contexto brasileiro*. Tese de doutorado não publicada, Universidade de Brasília. Brasília, DF.
- National Institute of Health. (2004). *Alcohol alert* (NIAA Publication No 63). U.S Department of Health & Human Services.
- Noel, X., Sferrazza, R., Linden, M. V. D., Acremont, M., Colmant, M., Hanak, C., Pelc, I., e colaboradores. (2005). Cognitive biases toward alcohol-related words and executive deficits in polysubstance abusers with alcoholism. *Addiction*, 100, 1302-1309.
- Noel, X., Sferrazza, R., Linden, M. V. D., Paternot, J., Verhas, M., Hanak, C., e colaboradores. (2002). Contribution of frontal cerebral blood flow measured by TC-Bicisate Spect and executive function deficits to predicting treatment outcome in alcohol-dependent patients. *Alcohol & Alcoholism*, 37, 347-354.
- Oliveira, M. S., Laranjeira, R., & Jaeger, A. (2002). Estudos do prejuízo cognitivos na dependência do álcool. *Psicologia, Saúde & Doença*, 3, 205-212.
- Olivera-Souza, R., Moll, J., Passman, L. J., Cunha, F. C., Paes, F., Adriano, M. V., Ignácio, F. A., & Marrocos R. P. (2000). Trail making and cognitive set-shifting. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 58, 826-829.
- Peuker, A. C., Fogaça, J., & Bizarro, L. (2006). Expectativa e beber problemático entre universitários. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 22, 193-200.
- Pinel, J.P. (2005). *Biopsicologia*. Porto Alegre: Artmed.
- Pliszka, S. R. (2004). *Neurociência para o clínico de saúde mental*. Porto Alegre: Artmed.
- Ramos, S. P., & Woitowitz, A. B. (2004). Da cervejinha com os amigos à dependência de álcool: Uma síntese do que sabemos sobre esse percurso. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26 (Supl I), 18-22.
- Ratti, M. T., Bo, P., Giardini, A., & Soragna, D. (2002). Chronic alcoholism and the frontal lobe: Which executive functions are impaired? *Acta Neurologica Scandinavica*, 105, 276-281.
- Robert, D. R., & Robbins, T. W. (2001). Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Current Opinion in Neurobiology*, 11, 250-257.
- Robinson, T. E., & Kolb, B. (2004). Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology*, 47, 33-46.
- Sclafani, V. D., Tolou-Shams, M., Price, L. J., & Fein, G. (2002). Neuropsychological performance of individuals dependent on crack-cocaine, or crack-cocaine and alcohol, at 6 weeks and 6 months of abstinence. *Drug and Alcohol Dependence*, 66, 161-171.
- Secretaria Nacional Antidrogas (SENAD) (2007). *I Levantamento Nacional sobre os Padrões de Consumo de Álcool na População Brasileira*. Brasília: Secretaria Nacional Antidrogas.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (3a ed.). New York: Oxford University Press.
- Verdejo-Garcia, A., Lopez-Torrecillas, F., Arcos, F. A., & Perez-Garcia, M. (2005). Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: A multiple regression analysis. *Addictive Behaviors*, 30, 89-101.
- Wechsler, D. (2005). *WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos: Manual técnico* (M. C. Vilhena, Trad.). São Paulo: Casa do Psicólogo.

28

MAI

2011

POLÍTICAS PÚBLICAS

09:00

CONFERÊNCIA DE ABERTURA

PANORAMA GERAL DAS POLÍTICAS DE ÁLCOOL NO BRASIL

SÉRGIO DUAILIBI DIRETOR DE
ENSINO DA UNIAD E COORDENADOR DE
POLÍTICAS PÚBLICAS DO INPAD | UNIAD.

10:30

CAFEZINHO

11:00

CONFERÊNCIA

MORTALIDADE NO TRÂNSITO E CONSUMO DE ÁLCOOL

VILMA LEYTON CHEFE DO DEPARTAMENTO
DE ÁLCOOL E DROGAS DA ASSOCIAÇÃO
BRASILEIRA DE MEDICINA DO TRÁFEGO - ABRAMET

12:00

COFFE BREAK

12:30

MESA REDONDA

BEBER & DIRIGIR: A EXPERIÊNCIA COM O USO DO BAFÔMETRO NA CIDADE DE SÃO PAULO

**JOSÉ FLORENTINO DOS SANTOS
FILHO** PRESIDENTE DO CONSELHO MUNICIPAL
DE POLÍTICAS PÚBLICAS DE DROGAS E ÁLCOOL DE
SP - COMUDA

2º CONVIDADO POLÍCIA MILITAR DO
ESTADO DE SP

15:00

TÉRMINO

SEMINÁRIOS AVANÇADOS
DO CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM DEPENDÊNCIA QUÍMICA

COORDENAÇÃO CIENTÍFICA: LÍGIA BONACIM DUAILIBI
UNIDADE DE PESQUISA EM ÁLCOOL E DROGAS * UNIAD | UNIFESP

POLÍTICAS PÚBLICAS PARA O CONSUMO DE ÁLCOOL

ANFITEATRO JANDIRA MASUR
RUA BOTUCATU,
SÃO PAULO - SP

RESERVAS ATÉ A ÚLTIMA TERÇA-FEIRA ANTES DO EVENTO NA SECRETARIA DA UNIAD:
11 - 5575.1708 (COM EDELAINE) OU POR E-MAIL: contato@uniad.org.br

NO ÚLTIMO SÁBADO DE CADA MÊS UM TEMA RELACIONADO AO CONSUMO DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS É DEBATIDO EM PROFUNDIDADE POR PROFISSIONAIS E DOCENTES DA UNIAD, EM PARCERIA COM SERVIÇOS VINCULADOS À UNIFESP, A OUTRAS UNIVERSIDADES OU A SERVIÇOS DE REFERÊNCIA NO CAMPO DA DEPENDÊNCIA QUÍMICA E DE ÁREAS CORRELATAS.

Rcedq

REVISTA do curso de especialização em dependência química

Rua Borges Lagoa, 570 8º andar conjunto 82 Vila Clementino 04038-030

Telefone & Fax: 11 - 5084.3001 | 5571.0493

cursos@uniad.org.br

www.uniad.org.br



INSTITUTO NACIONAL DE POLÍTICAS
PÚBLICAS DO ÁLCOOL E DROGAS |
INPAD

UNIDADE DE PESQUISA EM ÁLCOOL E
DROGAS | UNIAD



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO
PAULO | UNIFESP