

Alterações neuropsicológicas em dependentes de cocaína/crack internados: dados preliminares*

Neuropsychological impairments in crack cocaine-dependent inpatients: preliminary findings

Paulo J Cunha,^a Sérgio Nicastrí,^{a,b} Luciana P Gomes,^a Renata M Moino^a e Marco A Peluso^a

^a Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas (GREA), Departamento e Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)

^b Programa de Álcool e Drogas (PAD) do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE)

**Dados desta pesquisa ("Neuropsychological impairment of cocaine dependent patients" e "Cocaine dependence impaired performance in a new neuropsychological battery sensitive to prefrontal functions -FAB") foram apresentados no Sixty-Sixth Annual Scientific Meeting do College on Problems of Drug Dependence (CPDD) e NIDA International Fórum, realizados de 11 a 17 de Junho de 2004, em San Juan, Puerto Rico (USA).*

Resumo

Objetivo: Embora o uso de cocaína seja um problema significativo de saúde pública, há uma relativa escassez de dados científicos sobre as consequências neurocognitivas decorrentes da exposição à substância.

Métodos: Esse estudo avaliou a associação entre dependência de cocaína e crack e desempenho cognitivo. Uma ampla bateria de testes neuropsicológicos foi aplicada a 15 dependentes de cocaína, em abstinência por duas semanas, em tratamento em regime de internação, e em 15 sujeitos controles, não usuários de drogas, pareados por idade, sexo, escolaridade, nível sócio-econômico, lateralidade e QI.

Resultados: Os resultados preliminares mostraram significação estatística ($p < 0,05$) em testes de atenção, fluência verbal, memória visual, memória verbal, capacidade de aprendizagem e funções executivas.

Conclusão: Esses dados mostram evidências de que o abuso de cocaína está associado a déficits cognitivos, semelhantes aos que ocorrem em transtornos cognitivos, possivelmente relacionados a problemas em regiões cerebrais pré-frontais e temporais. O conhecimento dos danos neuropsicológicos específicos pode ser útil no planejamento de programas de prevenção e tratamento mais efetivo para abuso de cocaína/crack.

Descritores: Cocaína crack. Abuso de substâncias. Cognição. Testes neuropsicológicos.

Abstract

Objective: Although cocaine use is a significant public health problem, there is relative paucity of scientific data on long-term neurocognitive consequences of the exposure to the substance.

Methods: This study examined the association between crack cocaine dependence and neuropsychological performance. An extended battery of neuropsychological tests was administered to 15 abstinent cocaine abusers, inpatients in abstinence for two weeks, and 15 non-drug-using control subjects matched for age, gender, education, socio-economic status, handedness and IQ.

Results: The preliminary findings showed statistical significance ($p < 0,05$) on differences of performance in attention, verbal fluency, verbal memory, visual memory, learning ability and executive functions.

Conclusions: These results represent evidences that cocaine abuse is associated with decrements in cognitive functioning, similar to cognitive disorders associated to prefrontal and temporal brain impairments. Knowledge of specific cognitive deficits in cocaine abusers may be useful for designing more effective substance abuse prevention and treatment programs.

Keywords: Crack cocaine. Substance-related disorders. Cognition. Neuropsychological tests.

Introdução

O abuso de cocaína/crack está associado a inúmeros problemas de ordem física, psiquiátrica e social. No mundo, estima-se que 14 milhões de pessoas façam uso abusivo de cocaína.¹ No Brasil, de acordo com o I Levantamento Domiciliar sobre o uso de Drogas, realizado pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), constatou-se que 7,2% dos indivíduos do sexo masculino, entre 25 e 34 anos de idade, já usaram a droga,² e dados epidemiológicos recentes mostram que o uso de cocaína/crack vem crescendo nos últimos anos entre os estudantes do ensino médio e fundamental,³ bem como entre os pacientes que procuram atendimento nas clínicas especializadas.⁴

Embora determinadas complicações neurológicas possam ocorrer em associação com o consumo de cocaína/crack, não

parece haver um consenso entre os pesquisadores quanto aos déficits cognitivos decorrentes do uso da droga.^{5,6} Desta forma, um melhor conhecimento sobre essas questões poderá contribuir para o desenvolvimento de programas de prevenção e tratamentos mais adequados para dependentes de cocaína/crack, uma vez que estes envolvem abordagens cognitivo-comportamentais.⁷

O objetivo do presente estudo foi avaliar o desempenho neuropsicológico de indivíduos dependentes de cocaína/crack, durante a segunda semana de abstinência.

Amostra e métodos

Trata-se de um estudo transversal, envolvendo 30 indivíduos, divididos em dois grupos: um de dependentes de cocaína/crack

(n=15) e o outro, de voluntários normais (n=15), recrutados na comunidade. Os dependentes químicos encontravam-se em programas especializados de tratamento (internação) no Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas (GREA) do Instituto de Psiquiatria da FMUSP e na Associação Promocional Oração e Trabalho (APOT), de Campinas, SP. Os grupos foram pareados em variáveis que poderiam alterar os resultados dos testes neuropsicológicos: idade, gênero, escolaridade, nível sócio-econômico e lateralidade. Os critérios de exclusão da pesquisa foram: problemas significativos no nascimento ou no desenvolvimento psicomotor; outros diagnósticos psiquiátricos do eixo I do DSM-IV (APA, 1994); uso de medicação psiquiátrica; história de traumatismo crânio-encefálico ou problemas neurológicos; problemas médicos que comprometessem de alguma forma o sistema nervoso central; transtorno de aprendizagem. Os indivíduos foram encaminhados para uma entrevista inicial, a fim de obter-se o consentimento esclarecido em relação ao projeto e, posteriormente, submetidos à bateria neuropsicológica, sendo que, para os dependentes de cocaína/crack, a aplicação foi feita durante a segunda semana de abstinência à droga.

Foram avaliadas as seguintes áreas do funcionamento cognitivo: atenção (*Trail Making Test – TMT*, *Stroop Color Word Test – SCWT*, *Digitos Diretos – DD* e *Digitos Indiretos – DI*, *WMS-R*),⁸ memória (*Memória Lógica – ML I e II – WMS-R*, *Reprodução Visual – RV I e II – WMS-R* e *Recuperação da Rey-Osterrieth Complex Figure – ROCF*),⁸ aprendizagem (*Buschke Selective Reminding Test – BSRT*),⁸ funções executivas (*Wisconsin Card Sorting Test – WCST*⁸ e *Frontal Assessment Battery – FAB*⁹), funções viso-espaciais (*Cópia da ROCF* e *Cubos – WAIS-R*),⁸ linguagem (*Vocabulário – WAIS-R*, *Controlled Oral Word Association Test – COWAT* e *Boston Naming Test – BNT*)⁸ e funções intelectuais (*WAIS-R*).⁸

Quanto à análise estatística, as comparações entre as variáveis foram feitas por meio de testes *t de Student* para amostras independentes (variáveis contínuas) ou pelo teste exato de Fisher (variáveis categóricas). O nível de significância estatística foi $\alpha = 0,05$ e todos os testes foram bicaudais.

Resultados

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre pacientes e controles em termos de idade, gênero, escolaridade e nível sócio-econômico. Os pacientes dependentes de cocaína/crack, em média, começaram a usar a droga aos 18,41 anos, e o tempo médio de uso da droga foi de 10,30 anos, sendo que os pacientes consumiam a substância, em média, por cinco dias a cada semana. Embora todos os indivíduos incluídos neste estudo já tivessem usado álcool, a maioria dos pacientes (66,6%) bebeu pouco ou nem ingeriu bebidas alcoólicas durante o mês precedente à internação.

Quanto aos resultados dos testes neuropsicológicos (Tabela 1), em capacidade de atenção, por exemplo, o desempenho dos dependentes de cocaína/crack esteve significativamente rebaixado nas provas DD e DI (WMS-R).

Com relação às funções executivas, os pacientes obtiveram pior performance na FAB e, em linguagem, produziram menos palavras iniciadas pelas letras F, A e S, no COWAT.⁸

Nas funções mnemônicas, houve diferença na capacidade de recuperação visual, sendo que os pacientes apresentaram dificuldade maior na recordação de figuras após 30 minutos, tanto no teste RV II (WMS-R) como na memória da ROCF.⁸

Em memória e aprendizagem verbal, os dependentes de cocaína/crack obtiveram escores também inferiores aos controles, com significância estatística ($p < 0,05$) nos itens *Recuperação total*, *Long-Term Retrieval (LTR)*, *Long-Term Storage (LTS)*, *Consistent Long-Term Retrieval (CLTR)*, *Randomic Long-Term Retrieval (RLTR)*, *Reminder* e *Recuperação após 15 minutos no BSRT*.⁸

O Quociente Intelectual (QI) estimado dos dependentes de cocaína/crack não se mostrou estatisticamente diferente do encontrado no grupo de voluntários normais ($p > 0,05$).

Discussão

Nesta investigação, a avaliação da capacidade de atenção evidenciou diferenças no desempenho entre dependentes de cocaína/crack e controles normais, o que tem sido frequentemente observado em abusadores e dependentes desta droga.¹⁰ Entretanto, após uma revisão sobre o assunto, Horner⁵ afirmou que ainda não há consistência quanto à constatação de déficits de atenção em dependentes de cocaína/crack, devido principalmente a diferentes metodologias aplicadas e falta de estudos mais controlados. São necessárias mais pesquisas, a fim de se clarificar a natureza e gravidade dos déficits de atenção associados à cocaína, uma vez que eles têm implicação clínica direta no tratamento.^{7,10} Alterações na capacidade de reter e manipular informações na mente (atenção e *working memory*), por exemplo, como as encontradas nas provas DD e DI (WMS-R), estão relacionadas a uma pior aderência ao tratamento.¹¹

Foram detectadas alterações no desempenho dos pacientes dependentes de cocaína/crack nos testes de funções executivas, presentes na FAB.⁹ Estudos recentes têm observado alterações pré-frontais em dependentes de cocaína/crack, relacionadas a déficits na tomada de decisões destes indivíduos¹² e às bases neurobiológicas das dependências químicas.¹³

Os resultados do presente estudo revelaram diferenças estatisticamente significantes nos testes de fluência verbal fonológica (letras F, A e S),⁸ evidenciando déficits significativos de expressão verbal. Embora tais alterações já tenham sido observadas em estudos prévios,¹⁰ a questão ainda se encontra pendente na literatura, uma vez que algumas pesquisas chegaram a encontrar fluência verbal melhor em dependentes desta droga.¹⁴ A hipótese para isto é a provável falha dos estudos quanto à inclusão de pacientes ambulatoriais, que poderiam estar sob efeito da substância, considerando que a intoxicação pela cocaína/crack poderia estimular a produção verbal destes pacientes.

Foram ainda encontrados déficits de memória visual tardia (após 30 minutos) nos dependentes de cocaína/crack, tanto em RV II (WMS-R) como na Recuperação da ROCF.⁸ Além disso, o BSRT⁸ evidenciou falhas na consistência da recuperação de memória e aprendizado verbal nos dependentes, sugerindo que estes pacientes apresentam problemas no armazenamento de novas informações verbais, possivelmente associadas a alterações funcionais de lobos frontal e temporal.⁸ Estudos têm

Tabela 1 – Desempenho dos dependentes de cocaína/crack (n=15) e controles (n=15) nos testes neuropsicológicos usados para a avaliação das funções cognitivas

FUNÇÕES NEUROCOGNITIVAS	TESTES NEUROPSICOLÓGICOS	DEPENDENTES DE COCAÍNA/CRACK MÉDIA (DP)	CONTROLES MÉDIA (DP)	p*	
Atenção	Dígitos Diretos (WMS-R)	4,40 (1,64)	6,13 (2,67)	0,041**	
	Dígitos Indiretos (WMS-R)	3,60 (1,59)	5,53 (2,72)	0,025**	
	TMT – A	38,87 (18,53)	32,80 (15,22)	0,335	
	TMT – B	100,93 (45,70)	89,60 (60,10)	0,566	
	Stroop I	14,87 (4,34)	16,13 (5,73)	0,501	
	Stroop II	20,93 (7,69)	18,87 (5,87)	0,415	
	Stroop III	31,07 (11,22)	27,13 (10,42)	0,328	
Funções executivas	WCST	Corretas	44,07 (8,10)	44,87 (8,58)	0,795
		Erros	19,67 (8,37)	19,00 (8,47)	0,830
		Erros perseverativos	11,13 (5,76)	9,73 (4,93)	0,480
		Perdas de set	0,73 (0,96)	0,87 (0,92)	0,700
	Categorias	2,67 (1,05)	2,53 (1,13)	0,739	
	FAB	15,36 (1,65)	17,00 (1,24)	0,006**	
Linguagem	COWAT	Animais	17,40 (5,70)	17,40 (5,26)	>0,99
		Comidas	15,40 (4,47)	15,47 (7,15)	0,976
		Roupas	15,00 (5,10)	15,13 (5,10)	0,943
		Letra F	10,93 (2,69)	13,73 (4,17)	0,037**
		Letra A	9,67 (4,13)	13,47 (4,27)	0,020**
	Letra S	9,80 (4,11)	13,53 (4,78)	0,029**	
	BNT	Corretas	56,67 (1,99)	56,47 (3,07)	0,416
Memória		Memória Lógica I (WMS-R)	22,20 (6,71)	25,93 (6,50)	0,133
		Memória Lógica II (WMS-R)	17,07 (5,75)	21,13 (7,44)	0,105
		Reprodução Visual I (WMS-R)	30,53 (6,86)	34,93 (7,00)	0,093
		Reprodução Visual II (WMS-R)	22,87 (10,21)	30,60 (10,80)	0,054
		Recuperação da ROCF	15,73 (6,89)	21,63 (6,06)	0,019**
Aprendizagem	BSRT	Recuperação total	105,29 (17,29)	120,07 (13,48)	0,016**
		LTR	94,50 (26,81)	114,80 (15,61)	0,018**
		STR	11,07 (10,11)	5,93 (3,49)	0,075
		LTS	106,36 (25,86)	122,47 (9,51)	0,032**
		CLTR	62,79 (29,58)	95,13 (29,22)	0,006**
		RLTR	31,86 (14,06)	19,67 (14,67)	0,031**
		REMINDER	38,43 (17,65)	22,93 (13,25)	0,012**
		Recuperação após 15 minutos	9,07 (3,02)	10,87 (1,25)	0,044**
		Reconhecimento	12,00 (0,00)	12,00 (0,00)	***
Funções	ROCF	Cópia	31,77 (5,12)	33,50 (2,38)	0,245
Viso-espaciais		Cubos (WAIS-R)	25,53 (9,36)	28,73 (13,21)	0,450
Funções Intelectuais		QI Estimado (WAIS-R)	91,60 (10,53)	99,47 (16,89)	0,137

NOTAS: DP = Desvio-padrão; TMT = Trail Making Test; Stroop = Stroop Color Word Test; WCST = Wisconsin Card Sorting Test; FAB = Frontal Assessment Battery; QI = Quociente Intelectual; WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised; BNT = Boston Naming Test; COWAT = Controlled Oral Word Association Test; WMS-R = Wechsler Memory Scale-Revised; ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure; BSRT = Buschke Selective Reminding Test; LTR = Long Term Retrieval; STR = Short Term Retrieval; LTS = Long Term Storage; CLTR = Consistent Long Term Retrieval; RLTR = Randomic Long Term Retrieval.

* Teste t de Student para amostras independentes

** p<0,05

*** t não pôde ser calculado porque os desvios padrão de ambos os grupos são iguais a 0

demonstrado que a cocaína atua e promove alterações em regiões hipocâmpais, modificando o mecanismo de *Long-Term Potentiation* (LTP), envolvido no processo de formação de novas memórias.¹⁵ A diminuição na disponibilidade de dopamina e serotonina nestas áreas, durante a abstinência, tem sido associada com déficits de aprendizado e memória. Resultados semelhantes quanto aos déficits de memória e aprendizagem já

foram descritos na literatura internacional,¹⁰ e estas alterações podem prejudicar significativamente a capacidade do paciente incorporar estratégias necessárias para a prevenção de recaídas.^{7,10}

Este estudo foi capaz de detectar déficits neuropsicológicos descritos na literatura, como nas áreas de atenção, linguagem, memória, aprendizagem e funções executivas. Apesar do cuida-

do no delineamento dos critérios de inclusão e exclusão dos participantes, utilização de grupo controle pareado e controle da abstinência (regime de internação), há limitações nesta pesquisa. A primeira consiste no tamanho relativamente ainda restrito da amostra. A segunda, refere-se à necessidade de um controle mais rigoroso quanto à existência de sintomas neuropsiquiátricos que possam influenciar os resultados. Por exemplo, acredita-se que a análise quanto à presença prévia do diagnóstico de Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH), em cada um dos participantes, poderá fornecer mais evidências quanto à causalidade das alterações encontradas. Outra informação que deve ser mais bem investigada é a presença e gravidade de sintomas depressivos e ansiosos nos indivíduos. Além disso, o próprio delineamento do estudo, do tipo transversal, impede a visualização prospectiva dos déficits cognitivos aqui encontrados e se eles persistem ou não no decorrer da abstinência.

Estes dados realçam a importância da realização de mais estudos nessa área, envolvendo amostras maiores, controle ainda mais rígido das variáveis que possam influenciar os resultados e acompanhamento monitorado dos indivíduos.

Conclusões

Os resultados preliminares desta investigação mostraram prejuízos neurocognitivos em dependentes de cocaína/crack quando comparados a indivíduos normais. Foram encontradas alterações em testes de atenção, fluência verbal, memória visual, memória verbal, capacidade de aprendizagem e funções executivas. Estes dados mostram evidências de que o abuso de cocaína está associado a déficits neuropsicológicos significativos, semelhantes aos que ocorrem em transtornos cognitivos, possivelmente relacionados a problemas em regiões cerebrais pré-frontais e temporais. O conhecimento de danos neuropsicológicos específicos pode ser útil no planejamento de programas de prevenção e tratamento mais efetivos para abuso de cocaína/crack.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Arthur G. Andrade, Dr. André Malbergier, Dra. Sandra Scivoletto, Dr. Danilo Baltieri, Dr. Phillip Ribeiro e Dr. Guilherme Focchi (GREIA-IPq-HC-FMUSP); ao Serviço de Psicologia e Neuropsicologia do IPq-HC-FMUSP; ao Dr. Ronaldo R Laranjeira, da Unidade de Pesquisa em Álcool e Drogas (UNIAD) da Escola Paulista de Medicina (EPM/UNIFESP); a Dra. Laura Fracasso e Pe. Haroldo J Rahm, da Associação Promocional Oração e Trabalho - APOT (Campinas/SP, Brasil); a Dra. Karen I Bolla, do Departamento de Neurologia da Johns Hopkins University; ao National Institute on Drug Abuse (NIDA), National Institutes of Health (NIH), USA (NIDA International Program), pelo Travel Award (Paulo J Cunha).

Referências

1. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *Global illicit drug trends 2003* [online]. New York: UNODC; 2003. Available from: URL: <http://www.unodc.org>.
2. Carlini EA, Galduróz JCF, Noto AR, Napo SA. *I Levantamento Domiciliar sobre o uso de drogas Psicotrópicas no Brasil*. São Paulo: [CEBRID] Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, Departamento de Psicobiologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal Paulista; 2001.
3. Galduróz JCF, Noto AR, Carlini EA. *IV Levantamento sobre o uso de drogas entre estudantes de 1º e 2º graus em 10 capitais brasileiras (1997)*. São Paulo: [CEBRID] Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, Departamento de Psicobiologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal Paulista; 1997.
4. Laranjeira R, Silveira DX, Formigoni ML, Ferri CP, Dunn J. *Crack cocaine: an increase in use among patients attending clinics in São Paulo: 1990-1993*. *Subst Use Misuse* 1996;31:519-27.
5. Horner MD. *Attentional functioning in abstinent cocaine abusers*. *Drug Alcohol Depend* 1999;54:19-33.
6. Cunha PJ, Camargo CHP, Nicastrí S. *Déficits Neuropsicológicos e Cocaína: um estudo-piloto*. *J Bras Dep Quim* 2001;1(1):31-7.
7. Gottschalk C, Beauvais J, Hart R, Kosten T. *Cognitive Function and Cerebral Perfusion During Cocaine Abstinence*. *Am J Psychiatry* 2001;158(4):540-5.
8. Spreen O, Strauss EA. *Compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary*. New York: Oxford University Press; 1998.
9. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. *The FAB: A frontal assessment battery at bedside*. *Neurology* 2000;55:1621-6.
10. Strickland TL, Mena I, Villanueva-Meyer J, Miller BL, Cummings J, Mehlinger CM, et al. *Cerebral perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5:410-27.
11. Teichner G, Horner MD, Harvey RT. *Neuropsychological predictors of the attainment of treatment objectives in substance abuse patients*. *Int J Neurosci* 2001;106(3-4):253-63.
12. Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hinds A, Anderson SW, Nathan PE. *Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers*. *Neuropsychologia* 2001;39:376-89.
13. Goldstein RZ, Volkow ND. *Drug Addiction and its Underlying Neurobiological Basis: Neuroimaging Evidence for the Involvement of the Frontal Cortex*. *Am J Psychiatry* 2002;159:1642-52.
14. Hoff AH, Riordan H, Morris L, Cestaro V, Wieneke M, Alpert R, Wang GJ, Volkow ND. *Effects of Crack cocaine on neurocognitive function*. *Psychiatry Research* 1996;60:167-76.
15. Smith DA, Browning M, Dunwiddie TV. *Cocaine inhibits hippocampal long-term potentiation*. *Brain Res* 1993;608:259-65.

Correspondência

Paulo J Cunha
Grupo Interdisciplinar de
Estudos de Álcool e Drogas (GREIA)
Departamento e Instituto de Psiquiatria
da Faculdade de Medicina da USP
R. Dr. Ovídio Pires de Campos, nº 785,
CEP 01060-970 São Paulo, SP
Tel./Fax.: + 55 -11-3081-8060 / 3064-4973
E-mail: pjcunha@usp.br

Pesquisa realizada no Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas (GREIA), Departamento e Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) e na Comunidade Terapêutica da Associação Promocional Oração e Trabalho - APOT (Campinas-SP).

Financiamento: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP. Auxílio Pesquisa: Processo nº 00/12081-5.

Recebido em 10.02.2003

Aceito em 04.11.2003