

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS

MÉDICAS: PSIQUIATRIA

Dissertação de Mestrado

**ACHADOS NEUROPSIQUIÁTRICOS E NEUROQUÍMICOS
EM DEPENDENTES DE COCAÍNA**

Felix Henrique Paim Kessler

Orientador: Prof. Dr. Flavio Pechansky. Depto. de Psiquiatria, FAMED/
UFRGS

Co-orientador: Prof. Dr. Diogo Souza. Depto de Bioquímica, FAMED/
UFRGS

Porto Alegre, agosto de 2003.

Catálogo-na-Publicação

K42 Kessler, Felix Henrique Paim
Achados neuropsiquiátricos e neuroquímicos em dependentes de cocaína / Felix Henrique Paim Kessler ; orientador: Flávio Pechansky ; co-orientador: Diogo Souza. - 2005.
161 f.

Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

1. Cocaína 2. Transtornos relacionados ao uso de cocaína
3. Sintomas psíquicos : Cocaína I. Pechansky, Flávio II. Souza, Diogo III.
Título

NLM WM 280

(Bibliotecária responsável: Elise Maria Di Domenico Coser - CRB-10/1577)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que contribuíram para a realização deste trabalho, em especial:

Ao Flavio Pechansky, pelo apoio incondicional, pelos ensinamentos como professor, supervisor e orientador e pelo exemplo de dedicação e amor ao trabalho. O convívio nos últimos anos tornou-o um grande amigo.

Ao Diogo Souza, pelas idéias e pelo exemplo de fazer pesquisa com alegria e seriedade, além do carinho de sua recepção e de sua equipe no Departamento de Bioquímica.

À equipe do Departamento de Bioquímica, especialmente ao Luís Portela e ao Adriano Tort, pela contribuição importante dos seus conhecimentos científicos.

À equipe de pesquisa, formada pela Ana Carolina Baldino, Raquel de Boni, Vanessa Genro, Natália Soncini, Wilson Melo, pelo inestimável esforço e perseverança ao longo de toda a pesquisa.

À Vânia Hirakata e à Lísia von Diemen pela disponibilidade e serenidade nas análises estatísticas.

Aos colegas do Instituto Fernando Pessoa, pela constante motivação.

Aos membros da banca por aceitarem participar desse momento marcante da minha vida.

Ao Paulo Abreu, pelo estímulo à pesquisa desde o início da residência. Ao Renato Dias, pela abertura dos complexos caminhos da Bioquímica. Ao Sérgio Nicastri, pela colaboração intelectual e material para o método da pesquisa.

À equipe do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela participação no recrutamento dos voluntários e realização dos exames do estudo.

Ao Marcos e sua equipe do Laboratório Zona 14, pela disponibilidade e interesse em ajudar nas coletas de sangue.

Aos professores do Departamento de Psiquiatria da UFRGS, pelo afeto, exemplo e incentivo.

Aos colegas do Grupo de Pesquisa em Álcool e Drogas: Ana Flávia, Cláudia, Ana Margareth, Patrícia, Beth, Rafael, Roberto, e todos os demais participantes, pelos comentários e sugestões para o trabalho.

Aos voluntários que tornaram possível esta pesquisa.

A minha esposa, pelo companheirismo e amor que sempre expressou e a toda a minha família pela compreensão e apoio.

À CAPES pelo auxílio financeiro.

“O mundo é um lugar perigoso de se viver,
não por causa daqueles que fazem o mal,
mas sim por causa daqueles que observam
e deixam o mal acontecer.”

Albert Einstein

Dedicada à memória

do meu querido pai

Felix Frederico Calleya Kessler

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	8
LISTA DE TABELAS	9
1. INTRODUÇÃO	10
1.1 História da cocaína	10
1.2 Epidemiologia da cocaína	13
1.3 Aspectos farmacológicos da cocaína	14
1.4 Aspectos neurobiológicos da cocaína	15
1.5 Diagnóstico	16
1.6 Efeitos clínicos e complicações do uso de cocaína	17
1.7 Sintomas psiquiátricos e cocaína	18
1.8 Cocaína e lesão cerebral	20
1.9 Déficits cognitivos e cocaína	22
1.10 Neuroimagem e cocaína	24
1.11 Marcadores bioquímicos de dano cerebral	27
2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	33
3. OBJETIVOS	34
4. HIPÓTESES	35

5. MÉTODO	36
5.1 Delineamento	36
5.2 Amostra	36
5.3 Instrumentos de coleta	40
5.4 Logística	45
5.5 Análise estatística dos dados	47
5.6 Proteção dos direitos humanos	47
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
7. ARTIGOS	73
7.1 Artigo – versão em inglês	74
7.2 Artigo – versão em português	97
8. DIVULGAÇÃO PARCIAL DOS RESULTADOS E PRÊMIOS	122
9. ANEXOS	123
9.1 Termo de consentimento informado	124
9.2 Instrumentos de pesquisa	126

LISTA DE ABREVIATURAS

5HT – Serotonina

ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Humana

ADC – Complexo Demencial Associado à AIDS

ATP – Adenosina Trifosfato

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas

CD-QUIM – Centro de Dependência Química do Hospital Parque Belém

DIGS – Entrevista Diagnóstica para Estudos Genéticos

DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

FAMED – Faculdade de Medicina

GFAP – Proteína Glial Fibrilar Ácida

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HTLV-1 - Vírus T-linfotrópicos Humanos Tipo I

LCR – Líquido Céfalo-Raquidiano

PET – Tomografia por Emissão de Pósitrons

SCL-90 – Lista de Checagem de Sintomas Psiquiátricos

SPECT – Tomografia por Emissão de Fóton Único

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

WAIS – Escala de Inteligência Wechsler para Adultos

LISTA DE TABELAS

Artigo em Inglês:

Tabela 1. Demographic Data of cocaine users and matched controls.....	100
Tabela 2. Cognitive performance in WAIS-R subtests and Word Span.....	101
Tabela 3. Psychiatric Symptoms referred in the last week.....	102
Tabela 4. Serum Levels of S100B e NSE.....	103

Artigo em Português:

Tabela 1. Dados Demográficos dos usuários de cocaína e dos controles pareados.....	129
Tabela 2. Desempenho Cognitivo nos subtestes da escala WAIS-R e no Span de Palavras....	130
Tabela 3. Tabela 3: Sintomas Psiquiátricos referidos na última semana.....	131
Tabela 4. Níveis séricos de S100B e NSE.....	132

INTRODUÇÃO

1.1 - HISTÓRIA DA COCAÍNA

O uso de cocaína pode ser datado de aproximadamente 5000 a.C, através da descoberta de remanescentes de folhas de coca em tumbas da Bolívia e do Peru. A palavra utilizada para se referir à planta era *Kuka*, daí o nome atual, que significa árvore (Ferreira et al, 2001). Durante séculos, os nativos do Peru mascaram folhas de coca enquanto trabalhavam nas plantações, pois os efeitos vasoconstrictor e broncodilatador ajudavam a suportar a hipoxia causada pela elevada altitude (Das,1999) . A coca teve um papel fundamental no império Inca, onde era considerada uma planta sagrada. Os Incas não distinguiram os poderes curativos da coca de seus poderes mágicos, o que levou a planta a ser usada na América do Sul, durante longo período, também como medicação (Grinspoon,1981).

Os conquistadores espanhóis tentaram abolir o uso da planta entre os nativos, mas recuaram ao perceber que seu rendimento no trabalho era muito inferior sem o seu consumo, além do fato de que alguns trabalhadores cometiam suicídio ao serem proibidos de usá-la. (Grinspoon,1981). Foram os espanhóis que levaram as folhas para a Europa no século XVI; todavia, como as viagens eram demasiadamente longas, as folhas perdiam o seu princípio ativo, o que fez com que se mantivessem praticamente esquecidas durante três séculos (Nicholi,1984). No início do século XIX, viajantes estrangeiros voltaram a mencionar as propriedades terapêuticas da coca, porém sua popularidade na Europa surgiu somente a partir de 1860, depois que Albert Niemann (1855) isolou a cocaína a partir das folhas de coca (Das,1999) . Desde então, proliferaram ensaios sobre os poderes curativos da droga, como, por exemplo, o do neurologista Paolo Mantegazza, em 1859, que

recomendava cocaína para dor de dente, problemas digestivos, histeria, melancolia e, inclusive, como afrodisíaco (Grinspoon,1981).

O trabalho de Mantegazza inspirou um jovem médico vienense em seus estudos sobre a cocaína (Nicholi,1984). Em 1884, Sigmund Freud, em seu famoso ensaio sobre a cocaína (Übber Coca), escreveu: “afasta a fome, o sono e a fadiga”, recomendando seu uso para uma grande variedade de doenças, inclusive como cura do alcoolismo e da dependência de morfina. No mesmo ano (1884), Karl Koller descobriu as propriedades anestésicas da cocaína, introduzindo-a como anestésico em cirurgias oftalmológicas e William Halstad foi o primeiro médico a usar cocaína para bloqueio nervoso. Halstad experimentou a droga e ensinou dentistas a usá-la em extrações dentárias, infelizmente ele e vários de seus assistentes tornaram-se dependentes (Musto,1992; Carlini et al, 1995).

Nos Estados Unidos, o uso da cocaína alcançou maiores proporções do que na Europa, sendo indicado para o tratamento de dependência a opióides. Em 1885, Park Davis & Co. vendia cocaína em 15 diferentes formas, incluindo cigarros, inalantes, xaropes, cristais e cocaína em solução para uso hipodérmico. Sem estarem satisfeitos com isso, os americanos importavam da França o famoso “Vin Mariani”, uma mistura de vinho e coca que era usada por uma extensa lista de pessoas famosas, incluindo o Papa Leão XIII, Thomas Edison, Júlio Verne, Emile Zola e Sarah Bernhardt, o que tornou a cocaína uma das medicações mais populares da época. Para os consumidores menos afortunados, a cocaína era vendida na forma de Coca-Cola, cuja fórmula manteve a cocaína em sua preparação até 1906 (Leite & Andrade, 1999).

No início da primeira Guerra Mundial, já era evidente que a cocaína trazia inúmeros prejuízos à saúde física e mental, e 48 estados americanos haviam proibido qualquer uso de cocaína, excetuando-se o uso médico. Nessa época (1914), o Congresso aprovou o Ato

Harrison, que regulava a distribuição e venda da cocaína, o qual teve grande apoio da população (Musto,1992).

Na década de 50, a cocaína era descrita como um problema do passado. Contudo, a partir da década de 60, quando todos os valores da sociedade começaram a ser questionados, uma nova epidemia de cocaína iniciou-se nos Estados Unidos. Todavia, a droga ainda era muito cara e o preço funcionava como uma barreira para impedir a disseminação do uso. Neste período, a cocaína era considerada a “champagne“ das drogas, sendo utilizada por pessoas de melhor condição social, artistas e intelectuais (Nicholi,1984).

Na década de 80, a demanda pela droga aumentou e o preço diminuiu. O consumo passou a ser feito em “binges”, demonstrando uma tendência ao uso compulsivo. A partir de 1985, o uso de cocaína fumada (crack) aumentou vertiginosamente nos EUA, e provocava em seus usuários uma grande sensação de poder, inteligência e confiança. Infelizmente, a adição também ocorria muito mais rapidamente, produzindo mais cedo alterações que antes só eram vistas com uso crônico e prolongado (Carlini et al, 1996, Ferreira et al, 2001).

No Brasil, a cocaína também foi comercializada legalmente, assim como também foram exaltadas suas propriedades. Apenas em 1921 o Congresso Nacional aprovou o Decreto –Lei nº 4.292 que estabelecia penalidades (multa e prisão) para contravenções, como a venda de cocaína e outras drogas, além de criar estabelecimentos especiais para tratamento de dependentes (Carlini et al, 1996).

Embora existissem recursos para tratamento de usuários de cocaína, poucos pacientes eram internados, assim como poucas apreensões da droga eram feitas pela polícia.

A situação permaneceu assim até a metade da década de 80, quando a cocaína voltou às manchetes dos jornais (Carlini, 1996).

1.2 - EPIDEMIOLOGIA DA COCAÍNA

Em 1998, segundo dados do National Household Survey on Drug Abuse (NHSDA), aproximadamente 1,7 milhões de norte-americanos usavam cocaína com regularidade (pelo menos uma vez por mês), o que significava 0,8% da população acima dos doze anos de idade. Destes, 437.000 eram usuários de crack (NIDA, 1998).

Poucos estudos descritivos sobre a forma e o padrão de consumo de cocaína foram realizados no Brasil. O primeiro levantamento domiciliar sobre uso de Drogas Psicotrópicas, organizado pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (Carlini et al, 2002), obteve dados estatísticos das 107 cidades com mais de 200.000 habitantes. É o maior estudo epidemiológico relacionado ao uso de drogas até o momento no país, com uma amostra que englobou 8.589 indivíduos entre 12 e 65 anos. A prevalência de uso de cocaína ao longo da vida no Brasil foi de 2,3%, enquanto na Região Sul esse número aumentou para 3,6%, sendo o maior índice de uso de cocaína do país.

Carlini e colaboradores (1995) também apontaram que o uso da cocaína é mais comum no Sul e Sudeste do país, sendo os estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Brasília as maiores áreas de consumo. Ressaltaram que o uso inalado da cocaína foi predominante entre membros das classes média-média e média-alta, mas nos últimos anos vem atingindo as classes média-baixa e baixa, através do uso intravenoso e do *crack*.

O aumento das interações pelo uso de cocaína também tem sido identificado. Laranjeira & Nicastri (1996), citam estudos com pacientes que freqüentam clínicas para

usuários de drogas, demonstrando que 90% deles fazem uso atual de cocaína em alguma de suas formas. O Boletim do CEBRID (Maio de 2000) já havia demonstrado um aumento no uso de cocaína na última década, tendo avaliado também as interações decorrentes do uso de psicotrópicos no Brasil de 1988 a 1999, afirmando que a cocaína e seus derivados foram os psicotrópicos cujas interações mais cresceram, passando de 0,8% em 1988, para 4,6% em 1999.

1.3 - ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA COCAÍNA

A cocaína é um alcalóide preparado a partir das folhas da planta *Erythroxylon coca*, quimicamente reconhecida como benzoilmetilecognina (Das,1999).

O preparo da cocaína envolve a pulverização das folhas, que são misturadas com álcool e benzol. Após algum tempo, a mistura de álcool-benzol é retirada e são adicionados ácido-sulfúrico e carbonato de sódio. Forma-se um precipitado que, após ser lavado com querosene e ser aquecido, transforma-se na pasta de coca. A pasta de coca tem uma concentração de cocaína de 90%, enquanto as folhas de coca têm apenas 1%. São necessários 100 kg de folhas para obter 1kg de pasta. Essa pasta deve ser refinada para transformar-se em base, um processo que inclui querosene, álcool, ácido-sulfúrico e uma mistura de permanganato de potássio e hidróxido de amônio, sendo que 2,5kg de pasta darão 1kg de base. A base pode ser fumada, mas não inalada. Para criar uma cocaína conveniente à inalação, a base deve ser tratada com éter, acetona e ácido hidrolórico, resultando em um composto com 85-97% de cocaína (Musto, 1992).

A meia-vida plasmática da cocaína é de aproximadamente cinco horas. Ela é detoxificada por pseudocolinesterases plasmáticas e esterases para metabólitos

hidrossolúveis que serão excretados na urina. Esses metabólitos (benzoilecgonina e ecgonina metilaeater) ficam positivos na urina por 72 horas após a ingestão da droga (Kaplan,1999).

Quanto às vias de administração, as folhas da planta podem ser mascaradas, o que leva a um baixo nível sérico da droga, uma vez que sua absorção é limitada no trato gastrointestinal. Já as formas purificadas de cocaína, à venda no mercado clandestino como o pó de cocaína - que têm aproximadamente 30% de pureza - podem ser injetadas, o que leva a concentrações séricas maiores. Por outro lado, o *crack*, que é a cocaína na forma de pedra para ser fumada, é facilmente obtido por simples processo de aquecimento do cloridrato de cocaína, água e bicarbonato de sódio (Leite & Andrade, 1999).

1.4 - ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DA COCAÍNA

A cocaína atua em diversas regiões do cérebro, causando uma série de alterações neuroquímicas, mas as suas ações mais conhecidas são evidenciadas pelo bloqueio da recaptação de neurotransmissores no Sistema Nervoso Central – norepinefrina, dopamina e serotonina – resultando no aumento da concentração destes nas junções sinápticas (Dackis et al, 1990).

Processos de recompensa cerebral também podem ser iniciados pela experiência prazerosa inicial do uso de cocaína. A memória do prazer, associada com o uso da droga, serve como reforço ao comportamento de busca da droga. A fissura ou “craving” age como um reforço negativo que leva ao uso do estimulante (Araújo et al,1998).

As vias dopaminérgicas mesolímbicas parecem ser responsáveis pelos mecanismos de recompensa. Essas vias são ativadas em situações naturais, como alimentação, reprodução e ingestão de água. Nessa via, a cocaína age bloqueando o transportador

responsável pela recaptação de dopamina na fenda sináptica, deixando, portanto, uma maior quantidade de dopamina disponível na fenda e levando a uma hiperfunção dessa via. Essa hiperfunção está diretamente associada à sensação de euforia causada pela cocaína. Entretanto, o uso crônico de cocaína está associado com uma redução na quantidade de dopamina cerebral, provavelmente por mecanismos de adaptação mediados por modificação da transcrição gênica, o que poderia explicar as altas taxas de depressão, irritabilidade e ansiedade que têm sido reportadas em usuários de cocaína (Dackis, 2001).

1.5 - DIAGNÓSTICO

A síndrome de dependência da cocaína, assim como de outras drogas, caracteriza-se por um conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos, o qual indica que o indivíduo mantém o uso apesar dos problemas relacionados. O DSM-IV (1994) descreve que o usuário de droga é considerado dependente quando preenche, pelo menos, três dos seguintes critérios nos últimos 12 meses: 1) Sinais de tolerância; 2) Sintomas de abstinência; 3) Consumo em quantidades ou por períodos maiores do que planejado; 4) Desejo persistente ou dificuldade em controlar o consumo; 5) Muito tempo gasto com a droga; 6) Diminuição das atividades sociais e ocupacionais; 7) Uso da droga, apesar dos problemas clínicos relacionados a ela.

Os sintomas de abstinência à cocaína foram identificados e reconhecidos somente na década de 80 Gawin e Kleber (1986) propuseram três fases de abstinência:

- Fase 1 (crash), logo após o uso: “craving” (fissura), depressão, agitação, cansaço e sono.

- Fase 2 (dura alguns dias): Irritabilidade, ansiedade, “craving”, desmotivação e diminuição de prazer.

- Fase 3 (dura meses e até anos): basicamente “craving”, em situações que relembram o uso da droga, além de sintomas depressivos.

Atualmente, os sintomas de abstinência descritos no DSM-IV incluem fadiga, sonhos desagradáveis, insônia ou hipersônia, aumento do apetite e agitação ou retardo psicomotor. Geralmente, esse quadro clínico não requer maiores cuidados médicos, porém costuma precipitar novos episódios de recaída.

1.6 - EFEITOS CLÍNICOS E COMPLICAÇÕES DO USO DE COCAÍNA (Neto,1999)

Sistema cardiovascular

Os efeitos da cocaína sobre o sistema cardiovascular são semelhantes aos efeitos de simpaticomiméticos, sendo que a magnitude destes é dose dependente. São eles: aumento da frequência e força de contração cardíaca, aumento da pressão arterial e aumento da resistência coronariana. Além disso, a cocaína é cardiotoxica e, quando administrada em grandes quantidades, pode levar à insuficiência ventricular esquerda aguda, edema pulmonar, arritmias e morte. O uso parenteral pode provocar endocardite por contaminação.

Sistema Gastrointestinal.

O efeito mais proeminente é a supressão do apetite. Podem ocorrer náuseas, vômitos e hiperperistalse. Em caso de intoxicação severa, pode ocorrer isquemia intestinal.

Sistema respiratório

O uso da cocaína leva a um aumento da frequência respiratória por ação simpaticomimética. A presença de contaminantes no pó inalado pode causar infecções ou outras manifestações pulmonares, principalmente com o uso de *crack*. Ainda são descritos na literatura: pneumomediastino, pneumotórax e insuficiência respiratória.

Sistema genito-urinário

O uso de pequenas doses da droga provoca aumento da excitação sexual e do prazer, mas seu uso crônico causa geralmente impotência e anorgasmia. O uso de altas doses por longo período pode causar insuficiência renal aguda.

Complicações obstétricas

A cocaína é capaz de transpor a barreira útero placentária e existem evidências de maior número de malformações em fetos de mães que fazem seu uso, principalmente malformações cardíacas e genito-urinárias. O uso da droga aumenta a resistência vascular uterina e os bebês podem sofrer de hipoxemia. Parto prematuro, placenta prévia, abortos espontâneos e ruptura precoce de membranas também podem ocorrer. É importante ressaltar que a droga passa para o leite materno e os bebês podem sofrer de síndrome semelhante à de abstinência dos adultos.

1.7 - SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS E COCAÍNA

Essa droga tem como efeitos agudos: a euforia ou prazer; sensação de energia aumentada, aumento das percepções sensoriais (sexuais, auditivas, táteis e visuais); diminuição do apetite, da necessidade de sono, do cansaço; aumento da desconfiança, da ansiedade e da autoconfiança; delírios de cunho persecutório e sintomas gerais de descarga simpática. Essa euforia pode ser tão intensa a ponto de causar ejaculação sem estimulação genital. Tais efeitos surgem de 30 segundos a 2 minutos após o consumo intranasal e começam a se dissipar em torno de 40 minutos após o uso (Bolla et al, 1998).

Durante o consumo crônico costumam ocorrer sintomas depressivos, amotivação, sonolência, paranóia ou irritabilidade. Pode haver piora de uma sintomatologia depressiva pré-existente ou produção de uma síndrome psicótica, caracterizada por paranóia, prejuízo

na percepção da realidade, ansiedade, padrão estereotipado compulsivo repetitivo de comportamento e alucinações visuais. Além disso, a concomitância do uso com álcool ou outros sedativos é comum em usuários crônicos, para evitar os efeitos estimulantes desagradáveis. Nessa fase desencadeia-se a tolerância, que é definida como uma adaptação fisiológica do organismo a uma substância, que é manifestada clinicamente pela necessidade do aumento da dose para obtenção dos mesmos efeitos (Cadet et al, 1996; Bolla et al, 1999).

Raramente o abuso e/ou a dependência de cocaína se apresenta como uma doença isolada de outros transtornos psiquiátricos. No entanto, nem sempre é evidente como essa comorbidade está ligada etiologicamente. Um estudo epidemiológico com 298 usuários de cocaína que buscavam tratamento revelou que 73,5 % dos mesmos preenchiam critérios para outros transtornos psiquiátricos (comorbidades) como alcoolismo, depressão maior, transtorno bipolar, transtorno de ansiedade, personalidade anti-social, história de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade na infância (Rousenville et al, 1991). Estudos comunitários, como o do Epidemiological Catchment Area e o National Comorbidity Survey nos EUA, também mostraram uma alta taxa de comorbidade psiquiátrica entre os usuários de cocaína. Aproximadamente 76% tinham um distúrbio psiquiátrico associado, taxa que é 11 vezes maior do que a encontrada na população geral, 2 vezes maior do que as pessoas dependentes do álcool e 4 vezes maior do que as pessoas dependentes de outras drogas (Regier et al, 1990; Kessler et al, 1994).

1.8 - COCAÍNA E LESÃO CEREBRAL

A cocaína é uma das drogas ilícitas que mais predominantemente levam a comprometimento neurológico e neurocomportamental clinicamente significativos, principalmente em usuários freqüentes e crônicos (Daras et al, 1996).

As pesquisas realizadas com animais também comprovaram que a cocaína promove alterações degenerativas nos neurônios, além de provocar alterações em receptores cerebrais, e na produção e liberação de vários neurotransmissores (Kosten et al, 1996).

Embora os processos neuroquímicos envolvidos na indução da neurotoxicidade pela cocaína ainda não sejam bem claros, alguns fenômenos patogênicos podem ser considerados (Majewska, 1996, Volpe et al, 1999):

- O aumento transitório dos níveis extracelulares de catecolaminas; a excessiva concentração de dopamina, por exemplo, pode ser neurotóxica, e as catecolaminas podem causar morte neuronal em culturas teciduais.
- A constrição dos vasos sangüíneos cerebrais, combinada com o aumento da agregação plaquetária, que pode levar a episódios de isquemia focal ou generalizada, ou infarto cerebral. Os episódios isquêmicos podem também comprometer a função mitocondrial (energética).
- As hemorragias cerebrais causadas pelo uso crônico podem levar a um acúmulo de ferro nos neurônios e nas membranas gliais, que levam a um dano na integridade celular.
- A liberação descontrolada de glutamato provocada pelos episódios isquêmicos, levaria a um acúmulo intracelular de cálcio, induzindo morte celular.
- O aumento da dinorfina (opióide endógeno) no uso crônico, que foi sugerido ser neurotóxico.

- A formação do cocaetileno, uma substância formada quando ocorre o uso concomitante de cocaína e álcool (Kosten et al, 1998; Andrews, 1997; Vasconcelos, 2001).

As complicações neurológicas mais comuns são: cefaléia, *delirium*, convulsões, Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC) (Miller, 1993). Seqüelas vasculares decorrentes do uso de cocaína incluem hemorragias parenquimatosas e subaracnóideas, Acidentes Isquêmicos Transitórios (AIT), e Acidentes Vasculares Isquêmicos (AVI). Convulsões e hipertensão acelerada também são complicações associadas (Darás, 1996, Kaufman, 2001; Pearlson, 1993; Wallace, 1996).

Hemorragias parenquimatosas foram descritas no córtex cerebral, gânglios basais e tronco cerebral, podendo estar associadas à hemorragia subaracnóidea. Asherson e colaboradores mostraram que os anticorpos anticardiolipinas, que aumentam o risco de AVC, estão presentes em 27,3% dos usuários de cocaína assintomáticos. As hemorragias cerebrais podem decorrer de rupturas de malformações vasculares, pois o uso habitual de cocaína expõe os vasos cerebrais à hipertensão episódica, podendo levar a modificações ateroscleróticas precoces (Notel et al, 1989; Miller, 1993).

Em raros indivíduos a cocaína pode ser o agente causador de uma vasculite crônica e, em pacientes cuja isquemia acontece meses após o uso de cocaína ter sido cessado, essa hipótese deve ser considerada (Krendel e al, 1990).

O uso continuado de cocaína tem sido associado com atrofia cerebral, quando avaliado por diferentes parâmetros imaginológicos, porém esse é um tema ainda controverso. Vários estudos, como o de Liu e colaboradores (1995), falharam em demonstrar uma relação ventrículo-cérebro aumentada em usuários de drogas quando comparados a controles (Langendorf, 1996).

A associação de cocaína e álcool produz uma toxicidade maior, em comparação ao uso dessas drogas isoladamente, e essa alta toxicidade ocorre devido à formação do cocaetileno, um metabólito ativo da cocaína formado apenas na presença do álcool. O cocaetileno é mais prejudicial para os sistemas cardiovascular e nervoso central, trazendo problemas de desempenho psicomotor. (Andrews, 1997; Vasconcelos et al, 2001)

Herning e colaboradores (1996) indicaram um aumento na atividade eletroencefalográfica (EEG) do tipo beta na região frontal e central de indivíduos sob efeito agudo da cocaína. Esse tipo de atividade no EEG é considerado como representativo de uma atividade cerebral aumentada e sabe-se que outras drogas, como barbitúricos e benzodiazepínicos, também induzem essa manifestação nesse exame.

1.9 - DÉFICITS COGNITIVOS E COCAÍNA

Os prejuízos cognitivos em usuários de cocaína vêm sendo estudados desde 1984. Vários estudos comprovaram a existência de déficits dessa ordem. Os principais problemas detectados foram prejuízos de memória e desempenho diminuído em testes de cálculo, destreza viso-motora e capacidade de abstração. Constatou-se que períodos menores de abstinência se relacionavam a um pior desempenho (O'Malley et al,1992; Selby,1998; Block et al, 2002).

Ardilla e colaboradores (1991) realizaram um estudo, no qual 37 usuários crônicos de cocaína foram submetidos a uma bateria de avaliação neuropsicológica. Em geral, o desempenho foi menor do que o esperado, de acordo com as idades e grau de escolaridade. Observaram déficit significativo na capacidade de memorização de termos verbais curtos e testes de atenção. Entretanto, um estudo realizado no Brasil (Matos & Biscaia,1998)

sugeriu que muitos desses sintomas poderiam representar também aspectos pré-mórbidos ao uso da droga e não conseqüências do uso da mesma.

Mesmo em pacientes abstinentes da droga, Smelson e colaboradores (1999) referem que o uso de cocaína pode resultar em deficiência neuropsicológica. Na investigação dos déficits de atenção foram comparados pacientes abstinentes de cocaína (n=35) e pacientes normais (n=17) em relação a tarefas de atenção, concentração, velocidade percepto-motora e flexibilidade cognitiva. Os pacientes abstinentes apresentaram um desempenho significativamente pior em aritmética.

Outro estudo avaliou, através de uma bateria de testes cognitivos, 30 usuários crônicos de cocaína abstinentes e 21 não usuários, classificando-os por idade, grau de instrução e nível de inteligência. Após o controle, o maior uso de cocaína estava relacionado a decréscimos em testes que mediam a capacidade de execução, percepção visual, velocidade psicomotora e destreza manual, sugerindo que o uso crônico de cocaína poderia estar ligado a decréscimos persistentes na função cognitiva (Bolla et al, 1999).

Estudos que compararam os déficits cognitivos de usuários somente de cocaína com aqueles que a associavam ao álcool demonstraram que os usuários somente de cocaína apresentavam mais déficits cognitivos. Sugeriu-se que o álcool possa minimizar os efeitos de vasoconstrição e agregação plaquetária da cocaína (Robinson et al, 1999).

1.10 - NEUROIMAGEM E COCAÍNA

Inúmeros estudos têm avaliado as alterações neurológicas da cocaína através da neuroimagem, principalmente em indivíduos com uso crônico e dependência dessa droga,

no intuito de ampliar a compreensão do mecanismo de degeneração, assim como o potencial de reversibilidade do quadro (Kosten, 1998).

Em contraste com estudos de neuroimagem funcional, investigações envolvendo métodos estruturais têm mostrado resultados comparativamente menos exuberantes em usuários crônicos de cocaína (geralmente usuários de múltiplas substâncias, incluindo cocaína). Contudo, as alterações morfológicas detectadas por métodos de neuroimagem estrutural podem representar perda de tecido cerebral, o que é presumivelmente irreversível. Alguns desses estudos, utilizando tomografia computadorizada e ressonância magnética convencional, têm demonstrado alargamento de sulcos corticais e de ventrículos cerebrais em indivíduos com abuso de cocaína, mas as alterações não parecem ser tão evidentes quanto às associadas ao consumo crônico de álcool (Nicastri et al 2000).

Cada vez mais surgem evidências de que anormalidades de fluxo sanguíneo cerebral ocorram freqüentemente em usuários de cocaína, mesmo na ausência de sintomas neurológicos significativos. Dois estudos demonstraram, por meio de estudos com Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET), alterações da perfusão cerebral (Volkow et al, 1988) e do metabolismo cerebral de glicose (Volkow et al, 1991) em homens, com história de abuso crônico e dependência de cocaína, que não estavam sob efeito da substância no momento de sua avaliação. Estudos elaborados com PET que usavam traçadores de glicose demonstraram redução das taxas de metabolismo de glicose no córtex frontal de usuários, que persistem mesmo após 3-4 meses da desintoxicação. Houve uma redução significativa do metabolismo global de glicose nos indivíduos que receberam cocaína quando comparados aos que receberam placebo (Volkow et al, 1991; London et al, 1990).

Um recente estudo realizado por Bolla e cols. (2003) evidenciou que abusadores de cocaína em abstinência de aproximadamente 25 dias permaneciam com alterações de ativação no PET, avaliadas durante uma tarefa (Iowa Gambling Test), em regiões responsáveis pela capacidade de tomar decisões. Os achados sugerem que as anormalidades encontradas também manifestem prejuízos na memória de trabalho e planejamento.

Pesquisas utilizando Tomografia Computadorizada por Fóton Único (SPECT) demonstraram áreas multifocais de hipoperfusão em usuários dessa droga, sugerindo a importância do mecanismo de isquemia causado pela cocaína (Nicastri et al, 2001; Silveira et al, 2001). Um estudo interessante comparou grupos de indivíduos com abuso de cocaína, complexo demencial associado à AIDS (ADC) e controles normais, concluindo que os indivíduos dos grupos com abuso de drogas e ADC apresentaram alterações focais em número e padrão semelhantes (Holman et al, 1992).

No Brasil, um estudo coordenado por Nicastri e colaboradores (2001) também encontrou irregularidades do fluxo sanguíneo cerebral em pacientes dependentes de cocaína, detectadas pelo método visual convencional de análise de exames de SPECT. Encontrou-se um padrão difuso com múltiplos focos de hipoperfusão cerebral, sem localização preferencial, corroborando outros estudos da literatura.

A irreversibilidade das anormalidades de fluxo cerebral em usuários de cocaína ainda é controversa. Alguns autores chamam a atenção para a permanência dessas alterações da circulação cerebral em usuários crônicos de cocaína mesmo após seis meses de abstinência da droga e associaram esse achado com desempenhos prejudicados em diversos testes neuropsicológicos (Strickland et al, 1993). Kosten e cols. (1998)

encontraram resultados evidenciando que anormalidades de fluxo sanguíneo cerebral em usuários de cocaína (observadas nos primeiros dias de tratamento) apresentavam melhora numa segunda avaliação, realizada após 21 dias da internação.

A possível melhora das alterações descritas em usuários de cocaína tem incentivado a discussão de abordagens terapêuticas para o quadro (Kosten et al, 1998). Alguns dos estudos pioneiros nesse campo mostraram uma melhora de 30% da perfusão no córtex cerebral de pacientes usuários de cocaína após 4 semanas de abstinência com tratamento com agonista dopaminérgico (Holman 1993; Mendelson 1995) .

Ferreira e cols. (1999) encontraram um padrão de hipoperfusão difusa no SPECT, que estava relacionada com exposição à cocaína e maior idade, sendo mais evidenciada em nível cortical frontal. Detectaram também uma piora da hipoperfusão com o uso de dipiridamol, que foi mais evidente em quadrante anterior direito (córtex frontal, parietal e tálamo-gânglios da base). Essa resposta peculiar ao dipiridamol mostra um efeito, que pode ser a soma de ação em dois níveis: no sistema vascular, devido à vasodilatação causada pelo medicamento, assim como em nível celular, por modificações neuroquímicas envolvendo outros sistemas moduladores, como o de adenosina. O autor sugere que o aumento da adenosina induzido pelo dipiridamol pode indicar a participação da regulação adenosinérgica sobre a disfunção cerebral em dependentes de cocaína.

1.11 - MARCADORES BIOQUÍMICOS DE DANO CEREBRAL

Desde a década de 90, marcadores de lesão cerebral têm sido investigados, a fim de facilitar o diagnóstico e direcionar o tratamento de doenças neuropsiquiátricas. (Johnsson et

al, 1995; Johnsson, 1996). Atualmente o interesse está focalizado principalmente na proteína S100 β e na Enolase específica de neurônio (Zimmer et al, 1995; Schäfer & Heizmann, 1996; Herrmann et al, 2000).

A proteína S100 foi descrita primeiramente por Moore (1965), durante um experimento de mapeamento protéico de extratos solúveis de cérebro e fígado na tentativa de encontrar proteínas exclusivas ou únicas do sistema nervoso. Estudos posteriores demonstraram que esta fração S100 de tecido cerebral continha predominantemente uma mistura de dois polipeptídeos, α e β , constituindo as três isoformas da S100: A0 (dímero α - α), A1 (dímero α - β) e B (dímero β - β) (Isobe & Okuyama, 1981; Isobe et al, 1981).

A S100B é uma proteína ligante de cálcio presente em altas concentrações nos astrócitos. Foi também imunodetectada em células de Schwann, melanócitos, adipócitos, condrócitos e células epidermais de Langerhans. A S100A0 é encontrada principalmente no músculo estriado, coração e rins, mas também em menor quantidade nos neurônios. A S100A1 foi observada em células gliais. No cérebro de humanos a S100 β constitui 96% do total das proteínas S100 (Isobe et al, 1984; Jensen et al, 1985; Donato, 1991).

Apesar de terem sido descritas há mais de 30 anos, as funções biológicas das proteínas S100 ainda não foram totalmente identificadas e compreendidas; entretanto, tem sido relatado que esta família apresenta atividades tanto intra como extracelulares. Embora detectada extracelularmente, a concentração intracelular é muito maior, o que sugere que neste compartimento elas funcionem como proteínas receptoras de cálcio. Dentro das células, de acordo com experimentos “in vitro”, estas proteínas têm sido relacionadas a funções biológicas, tais como: (a) regular a fosforilação de proteínas constituintes do citoesqueleto como proteína glial fibrilar ácida (GFAP) e proteínas associadas a microtúbulos; (b) modular

a atividade de enzimas como ATPase, adenilato ciclase e aldolase; (c) modular o ciclo celular. Alguns destes efeitos são estritamente cálcio-dependentes, outros não. A S100B pode ser secretada e extracelularmente estimular a diferenciação neuronal e proliferação glial, entretanto os mecanismos que envolvem a secreção da S100B e ativação destes processos ainda são desconhecidos (Donato, 1986; Zimmer & Van Eldik, 1987; Donato, 1991; Zimmer et al, 1995; Schäfer & Heizmann, 1996)

Evidências sugerem que a S100B exerce um conjunto de funções extracelulares. A liberação pode ser modulada pelo hormônio adrenocorticotrófica (ACTH) e neurotransmissores como glutamato e serotonina, embora esses mecanismos também não sejam bem compreendidos (Shashoua et al, 1984; Donato et al, 1986; Van Eldik & Zimmer, 1987; Suzuki et al, 1987; Donato, 1991; Azmitia et al, 1992; Barger et al, 1992).

Portela e cols. (2002) não encontraram diferença significativa nos níveis séricos de homens e mulheres, corroborando os achados de Wiessmann e cols. (1998). Entretanto, um estudo sugere que pode haver um aumento dos níveis de S100B com o envelhecimento (Portela et al, 2002), mas esse dado ainda deve ser confirmado.

Durante a última década, crescentes evidências foram relacionadas à existência no cérebro de um sistema de comunicação bidirecional entre neurônios e astrócitos. Além disso, o entendimento das funções dos astrócitos na neurotransmissão vem criando novos conceitos com relação a esta comunicação neurônio-glia (Laming et al, 2000).

A participação da glia na função neuronal parece derivar de seu envolvimento no direcionamento dos neurônios, processo este relacionado ao surgimento de plasticidade neuronal durante o desenvolvimento. Este sistema de comunicação bidirecional entre astrócitos e neurônios pode levar a profundas alterações na excitabilidade neuronal e transmissão sináptica, principalmente incorporando o astrócito, juntamente com o terminal

pré-sináptico e o neurônio pós-sináptico alvo, como um possível terceiro elemento funcional da sinapse. Sugere-se que a plasticidade estrutural no astrócito age com o objetivo de aumentar a comunicação no sistema nervoso central (Black et al., 1990).

Durante o desenvolvimento inicial do Sistema Nervoso Central, a S100B é secretada pelos astrócitos, na fase de proliferação astrogliar e no período de extensão neurítica dos neurônios corticais. Além disto, um estímulo na liberação da S100B tem sido demonstrado pela ação direta da serotonina em receptores $5HT_{1A}$ nos astrócitos e, uma vez no espaço extracelular, a proteína S100B atua tanto em neurônios quanto astrócitos. (Marshak, 1990; Selinfreund et al, 1991; Azmitia et al, 1992).

O aumento dos valores de S100 β no líquido (LCR) foram descritos em diferentes doenças neurológicas, principalmente na fase ativa da injúria celular no Sistema Nervoso Central, enquanto que as elevações no soro também costumam sugerir o comprometimento da integridade da barreira hemato-encefálica (Nygaard et al, 1997; Wiesmann et al, 1998; Ingebritsen et al, 1995).

Com o objetivo de se utilizar S100 β como marcador bioquímico precoce e sensível de lesão cerebral, dosagens da proteína foram obtidas do soro de pacientes após traumatismo crânio-encefálico leve. Comparados a um grupo controle pareado, os pacientes que apresentaram aumento de S100 β após o traumatismo tiveram performance cognitiva inferior nestes testes um ano após. (Ingebritsen et al, 1995, 1997, Waterloo et al, 1997, Rosen et al, 1997).

Em doenças neurodegenerativas como Doença de Alzheimer e Síndrome de Down, os níveis de S100 β estão muito aumentados nas regiões cerebrais onde os astrócitos reativos circundam as placas neuríticas. Cabe salientar que o gen que codifica a proteína S100 β está

localizado no cromossomo 21 na mesma região da Síndrome de Down, e que a proteína está excessivamente expressa no lobo temporal dos portadores desta síndrome e da doença de Alzheimer (Marshak, 1990; Marshak et al, 1992; Azmitia et al, 1992).

Somente em 1999 a S100B começou a ser estudada na psiquiatria. Primeiramente, foi relatado o aumento desta proteína no soro de pacientes esquizofrênicos em tratamento com antipsicóticos (Wiesmann et al 1999), resultado oposto ao de Gattaz et al. (2000), que achou uma diminuição na média dos níveis séricos de S100B nesses pacientes. Em seguida, Lara e colaboradores (2001) novamente perceberam um aumento desses níveis em pacientes sem tratamento farmacológico, particularmente naqueles que tinham menos de 10 anos de tempo de doença, o que corrobora a idéia de que, durante os primeiros anos da esquizofrenia, há uma perda de tecido cerebral. Outro trabalho subsequente mostrou que os níveis séricos de S100B se correlacionavam com os sintomas negativos da doença e o tratamento com antipsicóticos reduziu, mas não normalizou os níveis da proteína, sugerindo também que os antipsicóticos não são capazes de bloquear este processo de neurodegeneração (Rothermundt et al, 2001).

Viu-se também o aumento da S100B no soro de pacientes em episódio maníaco, sem tratamento farmacológico. Como a esquizofrenia e o transtorno de humor bipolar não estão associados a gliose reativa em estudos histopatológicos, estes resultados sugerem que pelo menos no ponto de vista funcional há alterações na atividade astrocitária, mesmo que isso não repercuta no nível histopatológico. O aumento da S100B poderia representar uma resposta trófica e neuroprotetora compensatória ao estado patofisiológico presente, mas não se pode excluir a possibilidade de que, no caso de um excesso de liberação, esta resposta venha a produzir algum grau de dano neuronal (Portela et al, 2003).

Quanto à depressão, dois recentes estudos mostraram aumento do nível sérico da S100B, sendo que um deles observou uma correlação com a gravidade dos sintomas. Também foi relatado que o tratamento crônico com antidepressivos pode normalizar a concentração da S100B. É importante lembrar que o tratamento com fluoxetina induz ao aumento da expressão da S100B no hipocampo, o que pode ser interpretado como uma resposta trófica nesta região. O hipocampo é particularmente afetado por estresse, que provoca uma inibição da neurogênese e redução da arborização dendrítica. (Rothermundt et al, 2001). Um desses estudos (Grabe et al, 2001), suspeita que a proteína S100B poderia agir como um fator neurotrófico, regulando a regeneração de sinapses serotoninérgicas.

Um estudo recente (Machado-Vieira et al, 2003) mediu os níveis de S100B em pacientes Fóbicos Sociais sem medicação e demonstrou uma diminuição desses níveis em relação a controles. Os autores sugerem uma associação dos menores níveis de serotonina nesses pacientes com a diminuição da liberação da proteína S100B.

A Enolase Específica do Neurônio (NSE) é uma enzima que se localiza no citoplasma dessas células e é encontrada em neurônios e células com diferenciação neuroendócrina, assim como, em tumores originados das mesmas (Wunderlich et al, 1999). Ela também tem sido utilizada como parâmetro para dano cerebral, mas relaciona-se com os neurônios ao invés das glias.

Juntamente com a proteína S100B ela vem sendo testada como fator prognóstico dos danos neuropsicológicos e neuropsiquiátricos de curta e longa duração em vários tipos de doença como acidentes vasculares cerebrais, traumatismo craniano e pós-cirurgia cardíaca (Herrmann et al, 2000). Alguns estudos da literatura demonstraram uma correlação entre os níveis de S100B e as funções neuropsicológicas nesses pacientes (Linstedt, 2002; Connolly et

al 2001), ao contrário da NSE, que não teve variação nesses pacientes. Porém, esse assunto ainda está em discussão na comunidade científica (Anderson et al, 2002).

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Com o aumento do consumo da cocaína no nosso meio, torna-se necessária maior investigação sobre os seus efeitos no organismo. A importância de verificar os déficits cognitivos e os sintomas psiquiátricos associados à cocaína aumenta à medida que se descobrem os mecanismos de ação e a forma como esta droga atua no Sistema Nervoso Central, repercutindo diretamente no tratamento dos pacientes.

A preocupação em encontrar marcadores para os danos cerebrais causados pela cocaína, para melhor poder avaliá-los, é de interesse tanto dos pacientes, que poderiam monitorar e perceber melhor os prejuízos provocados pela droga, quanto para os médicos, que teriam mais subsídios para prevenir, identificar e tratar. Exames simples e acessíveis, realizados através de uma coleta sanguínea teriam ainda maior utilidade.

3. OBJETIVOS

Objetivo Geral:

- Medir os níveis sanguíneos de S100B e NSE em usuários crônicos de cocaína e compará-los com indivíduos não usuários de cocaína.

Objetivos específicos:

- Determinar o perfil de uso da cocaína e correlacioná-lo com os níveis de S100B e NSE.
- Comparar os potenciais cognitivos dos usuários de cocaína com os dos controles.
- Avaliar se os potenciais cognitivos nos casos e controles podem ser relacionados com os níveis de S100B e NSE.
- Observar os sintomas psiquiátricos na amostra de pacientes e compará-los com os controles.
- Avaliar se há alguma associação entre os sintomas psiquiátricos com os níveis de S100B e NSE.
- Avaliar se há alguma associação entre os sintomas psiquiátricos e o perfil cognitivo nas duas amostras.
- Discutir os resultados encontrados nessa pesquisa e a sua relevância para a prática clínica.

4. HIPÓTESES

- Usuários crônicos de cocaína apresentam níveis de S100B e NSE diferentes dos indivíduos não usuários de cocaína.
- Os usuários crônicos de cocaína apresentam um perfil cognitivo diferente dos não usuários de cocaína.
- Existe associação entre os níveis de S100B e NSE e o perfil cognitivo dos usuários de cocaína.
- Os indivíduos com maior grau de psicopatologia apresentam níveis de S100B e NSE diferentes daqueles com menor grau de psicopatologia.
- Os indivíduos com maior grau de psicopatologia apresentam um perfil cognitivo diferente daqueles com menor grau de psicopatologia.

MÉTODO:

5.1 – DELINEAMENTO:

Estudo Transversal Controlado

Ao contrário dos estudos de caso-controle, essa pesquisa usa como referenciais de seleção da amostra o fator em estudo (ser usuário ou não de cocaína), e não do desfecho (níveis de S100B e NSE). Neste caso, é um estudo transversal controlado, mas também pode ser chamado de expostos-controle.

5.2 – AMOSTRA:

Cálculo do Tamanho da amostra:

O cálculo da amostra foi baseado nos dados da literatura referente à proteína S100B (referidos na introdução), avaliando as diferenças entre os níveis de S100B em indivíduos saudáveis e com algum tipo de lesão cerebral (HTLV-1, trauma, AVC, Esquizofrenia). Foi estimado um nível de significância de 5% e definiu-se o poder do estudo em 80 %. Após a aplicação dos testes estatísticos, obteve-se um número mínimo de 17 indivíduos para cada um dos dois grupos do estudo, no intuito de atingir o objetivo principal do estudo. Como até a conclusão da seleção dos pacientes não havia intenções de medida dos níveis de NSE, este parâmetro não foi utilizado para o cálculo do tamanho da amostra. Contudo, de acordo com cálculos realizados posteriormente, observou-se que o número de indivíduos por grupo permaneceu semelhante para o cálculo dessa variável, com os mesmos níveis de significância e poder estatístico.

Método de seleção:

Os sujeitos foram recrutados entre fevereiro de 2001 a setembro de 2002. A seleção foi estabelecida de duas maneiras: através de anúncios em jornais e por procura direta a um

Centro de Tratamento de Dependência Química. Esses pacientes eram encaminhados do ambulatório ou da internação psiquiátrica por um membro da equipe de atendimento. Os pacientes provinham da internação psiquiátrica e do ambulatório. Os critérios de inclusão e exclusão da amostra foram alicerçados na literatura publicada até o início do estudo, descritos na introdução.

Para a triagem de todos os sujeitos que participaram da pesquisa foi utilizado um questionário sobre doenças clínicas, psiquiátricas e neurológicas, capazes de potencialmente interferir nos níveis de S100B e nos testes cognitivos. Todos os pacientes realizavam teste ELISA para o vírus HIV.

Critérios de inclusão para os usuários de cocaína: uso de cocaína por pelo menos 3 anos, sendo que o sujeito deveria preencher os critérios diagnósticos para Transtorno de Dependência de Cocaína do DSM-IV; ter usado cocaína no período máximo de 45 dias anterior à entrevista; idade entre 18 e 50 anos. A idade foi estabelecida numa faixa de não variação dos níveis de S100B (Sheng et al, 1996; Portela et al, 2002), ainda com uma margem de segurança, a fim de evitar também os danos causados pelo envelhecimento. O tempo máximo de abstinência foi previsto em um intervalo em que ainda existem déficits cognitivos, de acordo com a literatura (Beatty et al, 1995; Kosten et al, 1998; Smelson et al, 1999).

Critérios de inclusão para os controles: idade entre 18 e 50 anos e serem pareados em relação à idade, sexo e grau de escolaridade com os casos. Para o pareamento, foram priorizados o gênero dos candidatos e a idade. A variação máxima de idade entre casos e controles foi estabelecida em 5 anos. A variação máxima do nível de escolaridade (Fundamental, Médio e Superior) foi de um nível.

Critérios de exclusão para os usuários de cocaína: voluntários que preenchiam critérios diagnósticos para dependência de outra substância psicoativa; pacientes com doenças clínicas, psiquiátricas ou neurológicas que potencialmente aumentariam os níveis de S100B (trauma cerebral, acidente vascular cerebral (AVC), Síndrome de Down, Alzheimer, HTLV-1, HIV, Esquizofrenia, entre outros); uso de antipsicóticos e antidepressivos; transtornos psiquiátricos graves que impediriam a realização dos testes e preenchimento dos questionários (psicose, retardo mental, depressão grave, entre outros).

Critérios de exclusão para os controles: voluntários com doenças clínicas ou neurológicas que potencialmente aumentariam os níveis de S100B (trauma, AVC, Alzheimer, S. Down, HTLV-1, HIV, Esquizofrenia, entre outros); uso de antipsicóticos e antidepressivos. Ter utilizado cocaína alguma vez na vida; preencher os critérios diagnósticos para abuso de alguma substância psicoativa; transtornos psiquiátricos graves que impediriam a realização dos questionários e testes (psicose, retardo mental, depressão grave, entre outros).

Amostra selecionada:

Foi selecionado para o estudo um grupo de 22 usuários crônicos de cocaína e 22 sujeitos não usuários de drogas. Um dos usuários de cocaína foi excluído após o estudo, devido ao seu status HIV positivo, confirmado pelo teste ELISA. Esse paciente foi convidado três vezes para receber o resultado da pesquisa, onde seria informado sobre o exame e receberia um aconselhamento pós-teste, mas não compareceu. Uma outra paciente foi excluída posteriormente à seleção, devido ao material sérico provavelmente estar hemolisado, o que elevou consideravelmente os níveis protéicos. Portanto, todas as análises

gerais da dissertação foram baseadas nos 20 casos restantes e nos seus respectivos 20 controles pareados.

O grupo de usuários crônicos de cocaína foi constituído por 17 homens e 3 mulheres. Dos 51 pacientes que telefonaram, devido aos 2 anúncios em jornal, apenas 9 foram selecionados. As chamadas eram inicialmente atendidas por uma funcionária treinada do Departamento de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), conforme orientação do Comitê de Ética, que anotava os telefones dos interessados; posteriormente os sujeitos eram contatados pelo coordenador da pesquisa. Quinze sujeitos buscavam tratamento e não aceitaram comparecer ao HCPA apenas para fazer a pesquisa. Sete pacientes não foram encontrados nos números de telefone informados. Dos pacientes que vieram fazer a avaliação para a entrada na pesquisa, incluindo aqueles que vieram encaminhados do Centro de Dependência Química do Hospital Parque Belém (CD-QUIM), doze preenchem critérios de dependência ao álcool, 5 não preenchem os critérios de dependência de cocaína, 5 preenchem critérios para dependência de maconha, 4 estavam há mais de 45 dias em abstinência de cocaína, e 3 eram sabidamente HIV positivos. Um paciente tinha história recente de convulsões. Todos esses foram excluídos na seleção. Os outros 12 pacientes incluídos no estudo vieram do Hospital Parque Belém, já pré-selecionados pelo estagiário da pesquisa. Um dos pacientes pré-selecionados descobriu ser HIV positivo no dia da entrevista e foi excluído da pesquisa.

A partir dos usuários de cocaína, baseando-se no pareamento necessário (sexo, idade e nível educacional), convidou-se os 20 indivíduos do grupo controle. A escolha deste grupo foi baseada na literatura e nos dados obtidos em pesquisas semelhantes realizadas no Departamento de Bioquímica da UFRGS. Pensou-se principalmente no fato de serem sujeitos saudáveis, na acessibilidade a esses indivíduos, na coleta e realização dos

exames de sangue. Foram então selecionados indivíduos que eram voluntários saudáveis do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas e que aceitavam participar do estudo. Como o exame HIV, entre outros, já faz parte da rotina do Banco de Sangue, não houve custo adicional com esse exame. Primeiramente houve dificuldade de aceitação para o ingresso na pesquisa o que não ocorreu nos usuários de cocaína, pois estes tinham interesse em discutir os problemas relacionados à droga. Por isso, ofereceu-se quinze reais para os voluntários do banco de sangue, como estímulo para participarem do estudo.

5.3 – INSTRUMENTOS DE COLETA

DIGS

A Entrevista Diagnóstica para Estudos Genéticos (DIGS) é uma entrevista semi-estruturada que foi desenvolvida por Nurnberger (1994) e colaboradores para avaliar o diagnóstico diferencial entre os principais transtornos psicóticos, abuso de substâncias e transtornos do humor. Além disso, aborda praticamente todos os outros transtornos psiquiátricos com uma visão diagnóstica abrangente.

A DIGS tem as seguintes características: 1) o diagnóstico pode ser realizado em múltiplos sistemas, incluindo Research Diagnostic Criteria (RDC), Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III), DSM-III-R, DSM-IV, critérios de Feighner e colaboradores e a Classificação Internacional das Doenças (CID-10); 2) uma abordagem detalhada do curso longitudinal da doença; 3) seções detalhadas sobre o uso, abuso e dependência atual e passado de substâncias (Azevedo et al, 1999).

Uma vantagem da DIGS é a fácil compreensão das questões. Além disso, a inclusão de múltiplos métodos diagnósticos permite o aumento da probabilidade de que itens importantes não sejam dispensados e oferece a oportunidade de cruzamento de dados.

A DIGS pode ser analisada quantitativamente (pelo escore dos sintomas) e qualitativamente (através do diagnóstico sindrômico categórico). Essa característica é útil para os chamados casos “limites”, nos quais o diagnóstico é difícil e pode causar confusão diagnóstica. O principal problema relacionado à DIGS é a limitação da acurácia dos atuais sistemas de critérios diagnósticos.

A escolha do questionário deveu-se, além dos múltiplos critérios diagnósticos, ao fato de incluir outras questões de interesse da pesquisa, que não faziam parte de outros questionários, como o detalhamento de sintomas de abstinência e do consumo de álcool, que não estava presentes nos outros instrumentos. Além disso, essa escala já foi validada para o Português (Azevedo et al, 1993; Berney et al, 2002).

O autor principal do estudo (FK) participou de um treinamento de 30 horas com os autores envolvidos na validação portuguesa desse instrumento, e foi responsável pela aplicação da DIGS nos usuários de cocaína. Uma estudante de medicina foi treinada para a sua utilização, para descartar o uso de drogas nos controles. As entrevistas foram realizadas em locais reservados, mantendo-se uniformidade entre casos e controles.

O diagnóstico de abuso e dependência de drogas foi realizado através da relação entre as questões da DIGS com os critérios do DSM-III-R, conforme descrito no manual desse instrumento.

SCL-90-R

O SCL-90-R (Symptom Check-List-90-Revised), é um instrumento padronizado, composto por noventa itens, que identifica nove grupos de sintomas psicológicos (Derogatis et al, 1977). Cada item tem cinco opções de resposta que variam de “nem um pouco” até “extremamente”. É amplamente utilizado em pesquisas para detectar

sintomatologia psiquiátrica na semana prévia à entrevista e avalia as seguintes áreas: somatização, obsessão-compulsão, sensibilidade interpessoal, depressão, ansiedade, hostilidade, fobia, ideação paranóide e psicose. Possui um escore global, assim como um escore específico para cada domínio. Quanto maior o escore, maior é o grau de sintomas psiquiátricos. O escore total (GSI) é o melhor índice do nível atual ou da intensidade do transtorno, representando uma combinação de informações sobre número de sintomas e intensidade de desconforto percebido (Holi et al., 1998).

O SCL-90 costuma ser utilizado como instrumento de triagem (*screening*) do desconforto psicológico global, sendo capaz de diferenciar amplas categorias de pacientes, assim como discriminar pacientes de não pacientes. A consistência interna (alfa de Cronbach), relatada em diferentes amostras de pacientes (0,79 a 0,90) e a consistência interna das sub-escalas originais foram testadas e consideradas boas por Holi et al. (1998).

Essa escala tem sua validade bem documentada em vários países e é amplamente utilizada em pacientes dependentes químicos e usuários de cocaína (Schmitz et al, 2000; Zack et al, 1998). No Brasil, ela foi traduzida com metodologia adequada e retrotradução (*backtranslation*), porém ainda não sofreu processo de validação (Pechansky et al, 2003).

Questionário sobre o Perfil de Consumo de Cocaína

Este questionário foi criado por Washton (1991) e foi devidamente traduzido por Leite (1995), tendo sido utilizado por mais dois pesquisadores, no Brasil, para suas teses de doutorado (Nicastri, 2001) e mestrado (Magrinelli, 2002). Ele avalia o uso de cocaína em termos históricos, com o aprofundamento nos padrões de uso (formas, vias, doses, frequências) e suas conseqüências em termos sociais, legais e familiares.

Escala de Intensidade da Dependência de Cocaína

Essa escala também foi proposta por Washton, (1991) e é composta por 38 questões objetivas e avalia temas referentes ao uso de cocaína como *craving*, dificuldade em cessar o uso e sentimentos de culpa em relação ao uso. Ademais, aborda problemas sociais, responsabilidades pessoais e valores morais relacionados ao uso da cocaína. Não foi definido um ponto de corte nesta escala, e o critério de intensidade de dependência utilizado foi o mesmo utilizado pelos demais autores brasileiros já citados, o qual quanto maior o número de respostas positivas, maior a intensidade.

As duas escalas descritas anteriormente ainda não foram validadas para o Português.

Avaliação Neuropsicológica:

Para avaliar o desempenho cognitivo dos dois grupos, foi utilizada uma bateria de testes neuropsicológicos, que estava composta por seis subtestes (Semelhanças, Vocabulário, Aritmética, Números, Cubos e Código) da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos revisada (WAIS-R), e o Span de palavras.

A Escala de Inteligência de Adultos de Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale - WAIS) é comumente utilizada para avaliar tanto a função da inteligência geral de adultos, como também áreas específicas de déficits cognitivos, pois os subtestes contidos na WAIS fornecem escores de tarefas cognitivas variadas, correspondendo a uma gama de capacidades. A bateria foi delineada para estimar escores para áreas relativamente diferentes da cognição, como aritmética, pensamento abstrato e organização viso-espacial, sendo desta maneira, sensíveis de modo diferencial à disfunção de diversas áreas do cérebro (Yudofski et al, 1996).

A emergência de determinados sinais no desempenho (por exemplo, nas escalas Wechsler) configura sinal sugestivo suficiente para permitir levantar a hipótese de um déficit cognitivo, que pode vir a ser confirmado em uma investigação mais especializada, desde que outras causas possam ser afastadas (Cunha, 2000).

Os testes neuropsicológicos são padronizados e capazes de produzir resultados quantificáveis, reproduzíveis, utilizando escores que podem ser comparados àqueles de pessoas normais, de idade e características demográficas semelhante aos da pessoa em teste (Kaplan, 1997). Cunha (2000) afirma que a questão etária é um marco de referência básico.

O teste WAIS-R é composto de duas escalas: a verbal e a de execução. A primeira avalia preponderantemente a retenção de informações adquiridas previamente. A escala de execução avalia primordialmente a capacidade viso-espacial e a velocidade viso-motora.

Segue abaixo um demonstrativo dos subtestes do WAIS-R, utilizados neste estudo:

– **escala verbal:**

➤ **semelhanças:** tem o objetivo de captar as semelhanças essenciais ou qualidades comuns entre dois objetos ou conceitos aparentemente distintos, estabelecendo relações classificatórias entre eles. Avalia capacidade de pensamento associativo, de abstração, de análise e síntese verbal e o nível de pensamento (concreto, funcional ou abstrato);

➤ **aritmética:** avalia a capacidade do sujeito para raciocinar, utilizando operações numéricas simples. Avalia concentração, atenção, habilidade com símbolos numéricos, simbolização, organização temporal e espacial;

➤ **números:** o sujeito deve repetir séries de números em ordem direta e inversa pronunciadas oralmente pelo examinador. Avalia atenção automática ou memória imediata, seriação (organização temporal), pensamento reversível (ordem inversa);

➤ **vocabulário:** observa-se a definição de palavras apresentadas em ordem crescente de dificuldade. Avalia conceituação verbal (formação de conceitos), nível de pensamento, fluência verbal e compreensão verbal;

- escala de execução:

➤ **cubos:** é solicitado ao sujeito que copie desenhos bidimensionais através da construção com cubos. Avalia o potencial intelectual para simbolização não verbal, capacidade de análise e síntese, orientação espacial, organização perceptiva e coordenação viso-motora;

➤ **código:** determina a capacidade para aprender associações de símbolos e números e logo transcrevê-las no papel num tempo limitado. Avalia dissociação, coordenação e ritmo de execução viso-motora. Habilidade para memorizar símbolos e associações arbitrárias rapidamente, motricidade fina e capacidade de atenção concentrada.

O teste de span de palavras é utilizado para avaliar memória imediata e atenção; este teste é composto por uma lista de dez palavras. O avaliador lê as palavras e solicita que o paciente repita, imediatamente após, cada palavra lembrada, sem considerar o ordem de evocação.

5.4 – LOGÍSTICA:

Dois estudantes de medicina e dois estudantes de psicologia tinham as funções de colaborar na revisão bibliográfica, seleção da amostra, coleta e análise dos dados e na redação do artigo. A estudante de psicologia aplicou os testes cognitivos e foi supervisionada por uma psicóloga sênior com experiência nesta área. O outro estudante de psicologia colaborou no recrutamento dos casos do Hospital Parque Belém.

Todos os entrevistadores foram devidamente treinados sobre a aplicação dos questionários. A entrevista durava aproximadamente uma hora e o voluntário era convidado a ler e assinar o consentimento informado. Os instrumentos eram preenchidos em conjunto com o entrevistador. Os dados de identificação eram anotados para contato posterior. O sangue era coletado por um dos entrevistadores ou no Laboratório do HCPA e levado para a análise no laboratório da bioquímica em seguida, onde era armazenado.

Dez mililitros de sangue eram coletados por punção venosa em tubos a vácuo sem anticoagulantes e centrifugados para separação do soro, sendo este fracionado e congelado em freezer a -70°C até o dia do ensaio.

Os exames foram realizados no laboratório do Departamento de Bioquímica, onde se encontram os equipamentos necessários para medir os níveis de S100B, tendo como único custo o pagamento dos kits de medida da proteína.

Os resultados e os questionários foram mantidos em sigilo e guardados em um arquivo para serem manuseados somente pelo autor da pesquisa e os orientadores. Alguns indivíduos tiveram de marcar os testes cognitivos para outro dia (o mais breve possível), devido a problemas em sua agenda. Aqueles indivíduos que não compareciam à consulta eram contatados via carta, telefone ou visita domiciliar. Mesmo assim, dois indivíduos não retornaram para completar a bateria de testes cognitivos e a análise dessa variável foi conduzida sobre 18 sujeitos.

Uma verba de pesquisa foi concedida pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE-HCPA), que arcou com os custos do kit de S100B.

5.5 - ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS:

Dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão, e dados qualitativos por frequência absoluta e percentual. A comparação entre as variáveis categóricas foi realizada através do Qui-quadrado e teste exato de Fisher, e para as variáveis contínuas foi utilizado teste T para amostras pareadas. Para as variáveis que não apresentaram uma distribuição normal utilizou-se o teste Wilcoxon Rank Sum e para as correlações entre o perfil e intensidade de uso de cocaína com os desfechos principais do estudo foi utilizado o teste de Spearman. O nível de significância adotado foi de 5%.

Os questionários foram digitados em um banco de dados em Excel e transportados para o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 10.0., onde foram realizadas análises interinas para controle da qualidade dos dados. Os questionários foram arquivados para conferência manual de incongruências.

5.6 – PROTEÇÃO DOS DIREITOS HUMANOS:

Os sujeitos foram devidamente orientados sobre o objetivo da pesquisa, podendo interrompê-lo a qualquer momento. Os riscos devidos à coleta de sangue também foram informados (vide anexo – Consentimento Informado). Ao final do estudo, apesar de poucos retornos, os voluntários foram convidados a receber os resultados das avaliações e do exame HIV. Não houve relato de queixas dos respondentes quanto ao procedimento de pesquisa. O estudo foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação e pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Akbari HM, Whitaker-Azmitia PM, Azmitia EC. Prenatal cocaine decreases the trophic factor S-100 beta and induced microcephaly: reversal by postnatal 5-HT1A receptor agonist. *Neurosci Lett.* 1994 Mar 28;170(1):141-4.

Anderson RE. No correlation between serum concentrations of S100B and cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002 Oct;46(9):1179. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002 Oct;46(9):1179.

Andrews P. Cocaethylene toxicity. *J Addict Dis* 1997;16. 75-84.

Anglin MD, Hser YI, Grella CE. Drug addiction and treatment careers among clients in the Drug Abuse Treatment Outcome Study (DATOS). *Psychology of Addictive Behaviors* 1997; 11. 4. 308-323.

Araújo MR, Laranjeira R, Dunn J. Cocaína: bases biológicas da administração, abstinência e tratamento. *J bras. Psiq* 1998; 47 (10): 497-511.

Ardilla A, Rosseli M, Strumwasser S. Neuropsychological deficits in chronic cocaine abusers. *J Neurosci* 1991; 57 (1-2): 73-9.

Azevedo MHP, Dourado A, Valente J et al. The Portuguese version of the Diagnostic Interview for Genetic Studies. *Neuropsychiatric Genetics* 1993, 3, 189.

Azevedo MH, Soares MJ, Coelho I, Dourado A, Valente J, Macedo A, Pato M, Pato C. Using consensus OPCRIT diagnoses. An efficient procedure for best-estimate lifetime diagnoses. *Br J Psychiatry* 1999 Aug;175:154-7

Azmitia EC, Griffin ST, Marshak DR, Van Eldik LJ, Whitaker-Azmitia PM. S100 β and serotonin: a possible astrocytic-neuronal link to neuropathology of Alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 1992; 94: 459-473.

Barger SW, Wolchok SR, Van Eldik LJ. Disulfide-linked S100 beta dimers and signal transduction. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1160(1):105-12.

Barroso-Moguel R, Mendez-Armenta M, Villeda-Hernandez J, Nava-Ruiz C, Santamaria A. Brain lesions induced by chronic cocaine administration to rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002 Jan;26(1):59-63.

Bartzokis G, Goldstein IB, Hance DB, Beckson M, Shapiro D, Lu PH, Edwards N, Mintz J, Bridge P. The incidence of T2-weighted MR imaging signal abnormalities in the brain of cocaine-dependent patients is age-related and region-specific. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999 Oct;20(9):1628-35.

Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Edwards N, Bridge P, Mintz J. Brain maturation may be arrested in chronic cocaine addicts. *Biol Psychiatry*. 2002 Apr 15;51(8):605-11.

Berney A, Preisig M, Matthey ML, Ferrero F, Fenton BT. Diagnostic interview for genetic studies (DIGS): inter-rater and test-retest reliability of alcohol and drug diagnoses. *Drug Alcohol Depend* 2002 Jan 1;65(2):149-58

Block RI, Erwin WJ, Ghoneim MM. Chronic drug use and cognitive impairments. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002 Oct;73(3):491-504.

Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci* 1990 87:5567–5572.

Bolla KI, Cadet JL, London ED. The neuropsychiatry of chronic cocaine abuse. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998 Summer;10(3):280-9.

Bolla KI, Rothman R, Cadet JL. Dose-related neurobehavioral effects of cocaine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11:3 361-369.

Bolla KI, Eldreth DA, London ED, Kiehl KA, Mouratidis M, Contoreggi C, Matochik JA, Kurian V, Cadet JL, Kimes AS, Funderburk FR, Ernst M. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage*. 2003 Jul;19(3):1085-94.

Bolla KI, Funderburk FR, Cadet JL. Differential effects of cocaine and cocaine alcohol on neurocognitive performance. *Neurology*. 2000 Jun 27;54(12):2285-92.

Brown EE, Fibiger HC. Differential effects of excitotoxic lesions of the amygdala on cocaine-induced conditioned locomotion and conditioned place preference.

Psychopharmacology 1993; 113: 123-130.

Cadet JL, Bolla KI. Chronic cocaine use as a neuropsychiatric syndrome: a model for debate. Synapse. 1996 Jan;22(1):28-34.

Carlini EA, Galduróz JC, Noto AR, Nappo SA, Lima E, Adiala JC. Revisão: perfil de uso da cocaína no Brasil. Jornal Brasileiro de Psiquiatria 1995; 44. 6. 287-303.

Carlini EA, Noto AR, Galduroz JCF, Nappo AS. Visão histórica sobre o uso de drogas: passado e presente; Rio de Janeiro e São Paulo; J Bras Psiq 1996: 45(4)227-236.

Carlini EA, Galduróz JCF, Noto AR, Nappo AS. I Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil: Estudo Envolvendo as 107 Maiores Cidades do País (2001). Centro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) e Secretaria Nacional Antidrogas (SENAD). Cromosete Gráfica e Editora Ltda, São Paulo, 2002, Brasil.

Carrilho PEM, Nicastrí S, Andrade GA, Nitrini R. Complicações neurológicas associadas ao abuso de cocaína. Arq. Bras. Neurocirurg 1996; 15 (4): 176-180.

Clarke C, Clarke K, Muneyyirci J, Azmitia E, Whitaker-Azmitia PM. Prenatal cocaine delays astroglial maturation: immunodensitometry shows increased markers of immaturity

(vimentin and GAP-43) and decreased proliferation and production of the growth factor S-100. *Brain Res Dev Brain Res.* 1996 Feb 26;91(2):268-73.

Connolly ES Jr, Winfree CJ, Rampersad A, Sharma R, Mack WJ, Mocco J, Solomon RA, Todd G, Quest DO, Stern Y, Heyer EJ. Serum S100B protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy. *Neurosurgery.* 2001 Nov;49(5):1076-82; discussion 1082-3.

Cunha JA. *Psicodiagnóstico-R.* 5. Ed. Porto Alegre. Artes Médicas, 2000.

Dackis CA, Gold MS. *Addictiveness of Central Stimulants. Addiction potential of abused drugs and drug classes: The Haworth Press ,Inc, 1990.*

Dackis C, O'Brien C. Cocaine Dependence: a disease of the brain reward centers. *Journal of Substance Abuse and Treatment* 2001: 21 111-117.

Daras M. Neurologic Complications of cocaine. *NIDA Monogr* 1996: 163 43-65.

Dartiu XS, Fernandes M, Barbieri A, Labigalini E, Silveira ED. Fatores associados a perfusão cerebral anormal em dependentes de cocaína. *Rev. Bras. Psiquiatr* 2001: vol.23 n.1 São Paulo Mar.

Das, Galal; "Cocaine abuse in North América: a milestone in history". *J Clin Pharmacol* 1999; 33:296-310.

Derogatis LR, Cleary PA. Confirmation of the dimensional structure of the SCL-90: A study in construct validation. *J Clin Psychol*, 1977.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association: Fourth Edition, Washington, 1994.

Donato R. S-100 proteins. *Cell Calcium* 1986; 7 (3):123-45.

Donato R. Perspectives in S-100 protein biology. Review article. *Cell Calcium*, 1991; 12 (10):713-26.

Drivsholm L, Osterlind K, Cooper EH, Purves DA. Neuron-specific enolase (NSE) in serum. Comparison of monoclonal versus polyclonal assay based on 392 blood samples. *Int J Biol Markers*. 1995 Jan-Mar;10(1):1-4.

Dunn J, Laranjeira R. Transitions in the route of cocaine administration – characteristics, direction and associated variables. *Addiction* 1999; 94. 6. 813-824.

Dyck RH, Bogoch II, Marks A, Melvin NR, Teskey GC. Enhanced epileptogenesis in S100B knockout mice. *Brain Res Mol Brain Res*. 2002 Oct 15;106 (1-2):22-9.

Ebert W, Muley T, Trainer C, Dienemann H, Drings P. Comparison of changes in the NSE levels with clinical assessment in the therapy monitoring of patients with SCLC. *Anticancer Res*. 2002 Mar-Apr;22(2B):1083-9.

Egan MF, el-Mallakh RS, Suddath RL, Lohr JB, Bracha HS, Wyatt RJ. Cerebrospinal fluid and serum levels of neuron-specific enolase in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1992 Aug;43(2):187-95.

Egan MF, Wing L, Li R, Kirch DG, Wyatt RJ. Effects of chronic cocaine treatment on rat brain: long term reduction in frontal cortical serotonin. *Biol Psychiatry* 1994; 36:637-64016.

Eriksen JL, Druse MJ. Astrocyte-mediated trophic support of developing serotonin neurons: effects of ethanol, buspirone, and S100B. *Brain Res Dev Brain Res.* 2001 Nov 26;131(1-2):9-15.

Eriksen JL, Gillespie R, Druse MJ. Effects of ethanol and 5-HT1A agonists on astroglial S100B. *Brain Res Dev Brain Res.* 2002 Dec 15;139(2):97-105.

Ferreira, PC; Abreu P; Pechansky F; Cunha R; Kessler F; Baron A; Bramati I; “Prueba Farmacológica com Dipyridamol em Perfusão Cerebral Regional pó SPECT em Abusadores de Cocaína (Estudo Piloto)”, *Psiquiatria Biológica, Aportes Argentinos.* Editora Cangrejal PSI, Capítulo de Psiquiatria Biológica de APSA, primeira edición Buenos Aires, capítulo 8, pp 203-209, 1999.

Ferreira PEM, Martinini RK. Cocaína: lendas, história e abuso. Rev Bras Psiquiat 2001: vol 23, n2, junho.

Fleck MPA. Depressão e déficit de memória: um estudo de correlação. Dissertação de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1992.

Freeman WM, Brebner K, Lynch WJ, Patel KM, Robertson DJ, Roberts DC, Vrana KE. Changes in rat frontal cortex gene expression following chronic cocaine. Brain Res Mol Brain Res. 2002 Jul 15;104(1):11-20.

Galduróz, J C, Noto AR, Nappo SA, Carlini EA. I Levantamento Domiciliar Nacional Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas. Parte A: Estudo envolvendo as, 24 maiores cidades do Estado de São Paulo. São Paulo: FAPESP. 2000.

Gattaz WF, Lara DR, Elkis H, Portela LV, Gonçalves CA, Tort AB, Henna J, Souza DO. Decreased S100B protein in schizophrenia: preliminary evidence. Schizophrenia Research 2000; 43:91-95.

Gawin FH, Kleber HD. Abstinence Symptomatology and Psychiatric Diagnosis in Cocaine Abusers. Archives of General Psychiatry 1986: 43, 107-13.

Gonçalves D, Karl J, Leite M, Rotta L, Salbego C, Rocha E, Wofchuk S, Goncalves CA. High glutamate decreases S100B secretion stimulated by serum deprivation in astrocytes. Neuroreport. 2002 Aug 27;13(12):1533-5.

Grabe HJ, Ahrens N, Rose HJ, Kessler C, Freyberger HJ. Neurotrophic factor S100 beta in major depression. *Neuropsychobiology*. 2001;44(2):88-90.

Grinspoon L, Bakalar J. "Coca and cocaine as medicines:an historical review". *Journal of Ethnopharmacology* 1981: 3, 149-59.

Halikas J A, Crosby RD, Pearson VL, Nugent SM, Carlson GA . Psychiatric comorbidity in treatment-seeking cocaine abusers. *American Journal on Addictions*1994;, 3, 25–35.

Herrmann M, Curio N, Jost S, Grubich C, Ebert AD, Fork ML, Synowitz H. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 jan;70(1):95-100.

Herning RI, King DE. EEG and evoked potentials alterations in cocaine-dependent individuals – *NIDA Monogr* 1996: 163:203-223.

Holi MM, Sammallahti PR, Aalberg VA. A Finnish validation study of the SCL-90. *Acta Psychiatr Scand* 1998 Jan;97(1):42-6.

Holman BL, Garada B, Johnson DA, Mendelson J, Hallgring E, Teoh SK, et al. A comparison of brain perfusion SPECT in cocaine abuse and AIDS dementia complex. *J Nucl Med* 1992; 22: 1312-5.

Horner MD. Attentional functioning in abstinent cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend*. 1999 Mar 1;54(1):19-33.

Ingebrigtsen T, Romner B, Kongstad P, Langbakk B. Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:1130-5.

Ingebrigtsen T, Romner B, Trumpy JH. Management of minor head injury: the value of early computed tomography and serum protein S-100 measurements. *J Clin Neurosci* 1997; 4(1):29-33.

Isobe T, Okuyama T. The amino-acid sequence of the alpha subunit in bovine brain S100a protein. *Eur J Biochem* 1981; 116(1):79-86.

Isobe T, Ishioka N, Okuyama T. Structural relation of two S-100 proteins in bovine brain; subunit composition of S-100a protein. *Eur J Biochem* 1981; 115(3):469-74.

Isobe T, Takahashi K, Okuyama T. S100a0 (alpha alpha) protein is present in neurons of the central and peripheral nervous system. *J Neurochem* 1984; 43(5):1494-6.

Jensen R, Marshak DR, Anderson C, Lukas TJ, Watterson DM. Characterization of human brain S100 protein fraction: amino acid sequence of S100 beta. *J Neurochem* 1985; 45(3):700-5.

Johnsson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10(1): 120-126.

Kaplan H, Sadock B. *Compêndio de Psiquiatria: ciências comportamentais. Psiquiatria Clínica*. Porto Alegre: Artes Médicas,1997.

Kaufman MJ, Levin JM. Magnetic resonance findings in substance abuse. In: Kaufman MJ, editor. *Brain imaging in substance abuse: research, clinical, and forensic applications*. Totowa (NJ): Humana Press; 2001. p. 155-98.

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Jan;51(1):8-19.

Kosten TR, Malison R, Wallace E. Neuropsychological abnormalities in cocaine abusers: possible correlates in SPECT neuroimaging – *NIDA Monogr* 1996: 163 175-192.

Kosten TR, Cheeves C, Palumbo J, Seibyl JP, Price LH, Woods SW. Regional cerebral blood flow during acute and chronic abstinence from combined cocaine-alcohol abuse. *Drug Alcohol Depend* 1998;50:187-95 .

Kosten TR. Pharmacotherapy of cerebral ischemia in cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 1998;49:133-44.

Kranzler HR, Satel S, Apter A. Personality disorders and associated features in cocaine-dependent inpatients. *Comprehensive Psychiatry* 1994; 35, 335–340.

Krendel DA, Ditter SM, Frankel MR, Ross WK. Biopsy-proven cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. *Neurology* 1990;40:1092-4.

Lagendorf FG, Anderson DC, Tupper DE, Rottember DA, Weisman ID. Brain Atrophy and chronic cocaine abuse: NIDA Monogr 1996: 163 27-41.

Lara DR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P, Portela LV, Goncalves CA, Fonseca M, Hauck S, Souza DO. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *J Psychiatr Res.* 2001 Jan-Feb;35(1):11-4.

Laranjeira R., Nicastri S. Abuso e dependência de álcool e drogas. (1996). In: Almeida OP, Dractu L, Laranjeira R. (org.). Manual de Psiquiatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Lawton-Craddock A, Nixon SJ, Tivis R. Cognitive efficiency in stimulant abusers with and without alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003 Mar;27(3):457-64.

Leite MC. Relações entre dependência de cocaína e transtornos depressivos: contribuição para o estudo da comorbidade psiquiátrica em pacientes dependentes de cocaína. São Paulo, 1995. 173p. Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Leite MC, Andrade AG. Cocaína e Crack – dos fundamentos ao tratamento. Ed. Artes Médicas. Porto Alegre, 1999.

Lim KO, Choi SJ, Pomara N, Wolkin A, Rotrosen JP. Reduced frontal white matter integrity in cocaine dependence: a controlled diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry*. 2002 Jun 1;51(11):890-5.

Linstedt U, Meyer O, Kropp P, Berkau A, Tapp E, Zenz M. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002 Apr;46(4):384-9.

Lomônaco JFB, Claro ECF, Souza JTP, Mori NR, Barrera SD, Lima VS. Escolaridade e Capacidade de Abstração: Um estudo com o Teste Brasileiro de Provérbios. *Psicologia: Teoria e Pesquisa* 1995: Vol. 11 n. 2, pp. 101-106, Maio-Ago.

London ED, Cascella NG, Wong DF, Phillips RL, Dannals RF, Links JM, et al. Cocaine-induced reduction of glucose utilization in human brain. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:67-74.

London ED, Stapleton JM, Phillips RL, Grant SJ, Villemagne VL, Liu X, Soria R. Pet studies of cerebral glucose metabolism: acute effects of cocaine and long term deficits in brains of drug users – NIDA Monogr 1996: 163 146 –157.

Luria AR. Desenvolvimento Cognitivo. São Paulo: Icone, 1990.

Machado-Vieira R, Lara DR, Portela LV, Goncalves CA, Soares JC, Kapczinski F, Souza DO. Elevated serum S100B protein in drug-free bipolar patients during first manic episode: a pilot study. Eur Neuropsychopharmacol. 2002 Jun;12(3):269-72.

Machado-Vieira R, Lara D, Knijnik DZ, Margis R, Chachamovich E, Portela L, Tort A, Gonçalves C, Souza D, Kapczinski F. Decreased Serum S100B Protein in Drug-Free Social Phobic Patients. Comunicação Pessoal.

Magrinelli, Mylene; Kessler, Felix; Pechansky, F. et al. Características do uso de cocaína em indivíduos internados em unidades de tratamento de Porto Alegre, Rs. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, v. 53, n. 6, p. 351-358, 2004.

Majewska MD. Cocaine Addiction as a Neurological Disorder: Implications for Treatment. National Institute on Drug Abuse, Research Monograph Series, NIH Publication 1996: N° 96-4019, p. 1-26.

Marshak DR. S100 beta as a neurotrophic factor. Prog Brain Res 1990: 86:169-81.

Marshak DR, Pesce, S.A., Stanley, L.C., Griffin, W.S. Increased S100 beta neurotrophic activity in Alzheimer's disease temporal lobe. *Neurobiol Aging* 1992; 13(1):1-7.

Marshak DR, Pena LA. Potential role of S100 beta in Alzheimer's disease: an hypothesis involving mitotic protein kinases. *Prog Clin Biol Res* 1992; 379:289-307.

Mattos P, Biscaia M. Déficits cognitivos e cocaína. *J. Bras. Psiq.* 1998; 47(8): 397-400.

Miller BL, Chiang F, McGill L, Sadow T, Goldberg M, Mena I. Cerebrovascular complications from cocaine: Possible long-term sequelae em: *Acute Cocaine Intoxication: Current Methods of Treatment*, NIDA Research Monograph # 123, National Institute of Health, Rockville; 1993.

Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 19(6): 739-744.

Morton WA. Cocaine and Psychiatric Symptoms. *Primary Care Companion. J Clin Psychiatry* 1:4, August, 1999.

Mrak RE, Griffinbc WS. The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2001 Nov-Dec;22(6):915-22.

Murray JB; An overview of cocaine use and abuse. Psychological reports 1986, 59, 243-264.

Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Heckl U, Gruber R, Linsenmaier U, Mutschler W, Jochum M. Immediate S-100B and neuron-specific enolase plasma measurements for rapid evaluation of primary brain damage in alcohol-intoxicated, minor head-injured patients. Shock. 2002 Nov;18(5):395-400.

Musto DF. Historical perspectives on alcohol and drug abuse; in Substance Abuse (textbook), 2nd ed, 1992.

Nappo SA, Noto AR, Galduróz JC, Carlini EA. Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. Boletim nº 44. Março, Abril e Maio de 2000.

Neto RGT, D'oliveira T. Repercussões da cocaína no organismo humano. JBM 1995: 69:1 56-66.

Nicastri .Métodos de neuroimagem e abuso de substâncias psicoativas. Rev. Bras. Psiquiatr 2001: vol.23 suppl.1 São Paulo, Maio.

Nicastri S, Buchpiguel CA, Andrade A. Anormalidades de fluxo sanguíneo cerebral em indivíduos dependentes de cocaína. Rev. Bras. Psiquiatr. vol.22 n.2 São Paulo June 2000.

Nicholi AM. Historical perspective-the long and colorful history of Erythoxylon Cola. JACH 1984: vol 32, junho.

NIDA (National Institute of Drug Abuse, 1998) - <http://www.nida.nih.gov/researchreports/cocaine/cocainehtml>.

Nishiyama H, Knopfel T, Endo S, Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Mar 19;99(6):4037-42. Epub 2002 Mar 12.

Notel KB, Gelman BB. Intracerebral hemorrhage associated with cocaine abuse. Arch Pathol Lab Med 1989;113:812-3.

Nurnberger JI, Blehar MD, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J, Severe JB, Malaspina D, Reich T and collaborators from the NIMH Genetics Initiative. Diagnostic Interview for Genetic Studies: Rationale, Unique Features, and Training. Arch Gen Psychiatry 1994; 51, 894-859

Nygaard O, Langbakk B, Romner B. Age- and sex-related changes of S100 protein concentration in cerebrospinal fluid and serum in patients with no previous history of neurological disorder. Clin Chem 1997; 43(3):541-3.

O'Malley S, Adamse M, Heaton RK, Gawin FH. Neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. Am-J-Drug-Alcohol-Abuse 1992; 18(2): 131-44.

Pearlson GD, Jeffrey PJ, Harris GJ, Ross CA, Fischman MW, Camargo EE. Correlation of acute cocaine-induced changes in local cerebral blood flow with subjective effects. *Am J Psychiatry* 1993;150:495-7.

Pechansky F, Lisia VD, Kessler F, Hirakata V, Metzger V, Woody G. Preliminary Estimates of Human Immunodeficiency Virus Prevalence and Incidence Among Cocaine Abusers of Porto Alegre, Brazil. *J Urban Health* 2003 80: 115-126.

Persson L, Härdemark H, Edner G, Ronne E, et al. S100 protein in cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid haemorrhage: a potential marker of brain damage. *Acta Neurochir* 1988; 93: 116-122.

Portela LV; Tort ABL; Neto EC; Souza DO; Gonçalves CA. Detection of S-100b protein in CSF, brain and serum of rats using a sensitive luminescence assay. Abstract. XXVII^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, 1998.

Portela LV, Brenol JC, Walz R, Bianchin M, Tort AB, Canabarro UP, Beheregaray S, Marasca JA, Xavier RM, Neto EC, Goncalves CA, Souza DO. Serum S100B levels in patients with lupus erythematosus: preliminary observation. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002 Jan;9(1):164-6.

Portela LV, Tort AB, Schaf DV, Ribeiro L, Nora DB, Walz R, Rotta LN, Silva CT, Busnello JV, Kapczinski F, Goncalves CA, Souza DO. The serum S100B concentration is age dependent. *Clin Chem.* 2002 Jun;48(6 Pt 1):950-2.

Portela LV, Lara DR, Souza DO. A proteína S100 na Neuropsiquiatria. Capítulo a ser publicado na próxima edição do livro Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos. Quevedo J, Kapzinski.

Ramos SP, Saibro P. Levantamento Epidemiológico do uso de drogas em adolescentes escolarizados de Porto Alegre. Comunicação pessoal (2002).

Regier D, Farmer M, Rae D, Locke B, Keith S, Judd L, Goodwin F. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) study. JAMA 1990; 264: 2511-2518.

Robinson JE, Heaton RK, O'Malley SS. Neuropsychological functioning in cocaine abusers with and without alcohol dependence. Journal of the International Neuropsychological Society 1999, 5, 10-19.

Rosén H, Rosengren L, Herlitz J, Blomstrand C. Increased serum levels of the S-100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. Stroke 1998; 29: 473-477.

Rosen H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. Resuscitation. 2001 May;49(2):183-91.

Ross BM, Turenne SD. Chronic cocaine administration reduces phospholipase A(2) activity in rat brain striatum. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002 May-Jun;66(5-6):479-83.

Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech*. 2003 Apr 15;60(6):614-32.

Rothermundt M, Missler U, Arolt V, Peters M, Leadbeater J, Wiesmann M, Rudolf S, Wandinger KP, Kirchner H. Increased S100B blood levels in unmedicated and treated schizophrenic patients are correlated with negative symptomatology. *Mol Psychiatry*. 2001 Jul;6(4):445-9.

Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S, Kirchner H. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disord*. 2001 Sep;66 (1):89-93.

Rounseville BJ, Foley AS, Carroll K, Budde D, Prusoff B.A. and Gawin. F.H. Psychiatric diagnosis of treatment-seeking cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1991: 48:43-51.

Schäfer BW, Heizmann CW. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *Trends Biochem Sci* 1996: 21: 134-140.

Schmitz JM, Stotts AL, Averill PM, Rothfleisch JM, Bailey SE, Sayre SL, Grabowski J. Cocaine dependence with and without comorbid depression: a comparison of patient characteristics. *Drug Alcohol Depend.* 2000 Aug 1;60(2):189-98.

Schoenberg BS. Coke's the one: the centennial of the ideal brain tonic that became a symbol of America; *southern medical journal* 1988: vol81 (1), Janeiro.

Schoultz E, Hansson LO, Djureen E, et al. Prognostic value of serum analyses of S100B protein in malignant melanoma. *Melanoma Res* 1996: 6:133-7.

Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Diefenbacher A, Blasig IE. S100B is increased in mood disorders and may be reduced by antidepressive treatment. *Neuroreport.* 2002 Sep 16;13(13):1675-8. *Neuroreport.* 2002 Sep 16;13(13):1675-8.

Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Fruhauf S, Hohne R, Schick G, Diefenbacher A, Blasig IE. Serum S100B is increased during early treatment with antipsychotics and in deficit schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003 Aug 1;62(3):231-6.

Selby M J, Azrin RL. Neuropsychological functioning in drug abusers. *Drug and Alcohol Dependence* 1998: 50 , 39-45. 19.

Selinfreund RH, Barger SW, Pledger WJ, Van Eldik LJ. Neurotrophic protein S100 beta stimulates glial cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci* 1991: 88(9):3554-8.

Shashoua VE, Hesse GW, Moore BW. Proteins of the brain extracellular fluid: evidence for release of S-100 protein. *J. Neurochem* 1984; 42:1536-1541.

Smelsonn DA, Roy A, Santana S, Engelhart C. Neuropsychological deficits in withdrawn cocaine-dependent males. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1999; 25(2):377-8.

Strickland TL, Mena I, Villanueva-Meyer J, Miller BL, Cummings J, Mehringer CM, Satz P, Myers H. Cerebral perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1993 Fall;5(4):419-27.

Suzuki F, Kato K, Kato T, Ogasawara N. S100 protein in clonal astrogloma cells is released by adrenocorticotrophic hormone and corticotropin-like inteermediate-lobe peptide. *J Neurochem* 1987; 49:1557-63.

Tramontina F, Conte S, Goncalves D, Gottfried C, Portela LV, Vinade L, Salbego C, Goncalves CA. Developmental changes in S100B content in brain tissue, cerebrospinal fluid, and astrocyte cultures of rats. *Cell Mol Neurobiol.* 2002 Jun;22(3):373-8.

Van Eldik L J, Zimmer DB. Secretion of S-100 from rat c6 glioma cells. *Brain Res* 1987; 436:367-370.

Vasconcelos S et al. Cocaetileno: um metabólito da associação cocaína e etanol *Rev. Psiq. Cl n* .2001; 28 (4):207-210.

Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B et al. Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry* 1991;148:621-6.

Volkow ND, Mullani N, Gould KL, Adler S, Krajewski K. Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1988;152:641-8.

Volpe F, Tavares A, Vargas A, Rocha P. Vasculite cerebral e uso de cocaína e crack. *Revista de Psiquiatria Clínica* vol.21 n.3 São Paulo July/Sept. 1999.

Yudofski SC, Hales RE. *Compêndio de Neuropsiquiatria*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996.

Wallace EA, Wisniewski G, Zubal G, Vandyck CH, Pfau SE, Smith EO, et al. Acute cocaine effects on absolute cerebral blood flow. *Psychopharmacol* 1996;128:17-20. .

Walz R, Portela LVC, Tort ABL, Neto EC, Fernandes LNT, Gonçalves CA, Souza D. Serum S100B levels in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology* 2000;54:2021-2.

Washton, AM. *Cocaine Addiction: treatment, recovery and relapse prevention*. Ed. Norton, New York, 1991.

Waterloo K, Ingebrigtsen T, Romner B. Neuropsychological function in patients with increased serum levels of protein S-100 after minor head injury. *Acta Neurochir* 1997; 139:26-32.

Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, Gehring S. Plasma S-100b protein concentration in healthy adults is age- and sex-independent. *Clin Chem* 1998; 44(5):1056-7.

Wiesmann M, Wandinger KP, Missler U, Eckhoff D, Rothermundt M, Arolt V, Kirchner H. Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry* 1999; 45: 1508-1511.

Yudosfski A, Stuart C, Robert E. *Compêndio de Neuropsiquiatria*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996.

Zack M., Toneatto T, Streiner DL. The SCL-90 factor structure in comorbid substance abusers. *J Subst Abuse* 1998;10 (1):85-101.

Zamvar V, Williams D, Hall J, Payne N, Young K, Karthikeyan S, Dunne J. Neurocognitive outcome, s100b and nse release in coronary artery bypass graft surgery-comparision of the off-pump and on-pump techniques: a randomized controlled study. *Heart Surg Forum*. 2003;6 Supp 1:S12.

Zhang XF, Cooper DC, White FJ. Repeated cocaine treatment decreases whole-cell calcium current in rat nucleus accumbens neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Jun;301(3):1119-25

Zimmer DB, Van Eldik LJ. Tissue distribution of rat S100 alpha and S100 beta and S100-binding proteins. *Am J Physiol* 1987; 252(3 Pt 1):C285-9.

Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 1995; 37(4): 417-429.

Zimmerman IL, Woo-Sam JM. Interpretación Clínica de la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS). 6. Ed. Madrid: Tea Ediciones, 1995.

ARTIGOS

Artigo em Inglês

Neuropsychiatric and Neurochemical (S100B and NSE) Findings Associated with Cocaine Dependence in Brazil¹

Felix H. P. Kessler¹, George E. Woody², Luís V. C. Portela³, Adriano B. Tort³, Raquel de Boni¹, Ana C. W. Baldino¹, Vanessa Genro¹, Lísia von Diemen¹, Diogo O. Souza³, Flavio Pechansky^{1,4}

¹ Drug and Alcohol Research Center, UFRGS.

² Treatment Research Institute, School of Medicine, Philadelphia

³ Department of Biochemistry, UFRGS.

⁴ Department of Psychiatry and Legal Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS).

Key Words: cocaine, neurochemical, S100B, Neuron Specific Enolase (NSE), cognitive tests, psychiatric symptoms.

Address for correspondence:

Felix Henrique Paim Kessler, MD

Itaqui, 89/103

90460-140 Porto Alegre, RS, Brazil

Phone./Fax: (55 -51) 3332-8172

E-mail: kessler.ez@terra.com.br

¹ Supported by Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) of Clinical Hospital of Porto Alegre; by NIDA grants U10-DA 13043 and K05-DA 17009; and the Department of Veterans Affairs.

Abstract

Background: Many studies have found evidence of elevated levels of psychiatric symptoms and cognitive impairment in chronic cocaine users but specific markers of neuronal damage as serum neuron specific enolase (NSE) and S100B have not been identified. **Methods:** Twenty subjects dependent on cocaine but not on alcohol or marijuana, and 20 non-substance using controls were recruited from inpatient and outpatient clinics in Porto Alegre, Brazil. Cocaine subjects had been using an average of 9 years and were abstinent on average 11 days at the time of testing. NSE and S100B levels were determined by a luminescence assay. **Results:** Cocaine users had significantly higher scores than controls in all psychiatric dimensions of the SCL-90 and had cognitive deficits in the subtest cubes of WAIS and the word span. The serum S100B level was $0.09 \pm 0.04 \mu\text{g/l}$ in the cocaine users and $0.08 \pm 0.04 \mu\text{g/l}$ in controls. The serum NSE level was $9,7 \pm 3,5 \text{ ng/L}$ in cocaine users and $8,3 \pm 2,6 \text{ ng/L}$ in controls. **Conclusions:** Despite worse performance in the cognitive tests and a greater number of psychiatric symptoms, serum levels of S100B and NSE were not statistically different between cocaine dependent subjects and controls.

Introduction

The Brazilian Center of Psychoactive Drug Information (Nappo et al 2000) has reported an increase in cocaine use during the last decade, stating that cocaine was the psychotropic drug most responsible for increased hospital admission, going from 0.8% of all admissions in 1998, to 4.6% in 1999. The first household survey on use of psychotropic drugs in Brazil demonstrated that the overall prevalence of cocaine use was 2.3%, whereas in the southern region this percentage was 3.6%, the highest in the country (Carlini et al 2002).

Cocaine dependence rarely appears isolated from other psychiatric disorders. Community studies done in the U.S., such as the Epidemiological Catchment Area (Regier et al 1990) and the National Comorbidity Study (Kessler et al 1994) showed a high level of psychiatric comorbidity in persons with substance use disorders, particularly those using cocaine of whom 76% had additional psychiatric disorders. This level was much higher than that found in the general population, and twice as high as persons with alcohol dependence and four times higher than persons dependent on other drugs.

Cocaine is one of the illicit drugs that often impairs neurological and neurobehavioral functions, with the greatest risk being in frequent and chronic users (Daras 1996). Animal research has shown that cocaine promotes degenerative alterations in neurons, as well as modifying receptor function and the production and release of dopamine and serotonin (Kosten et al 1996) though the neurochemical and vascular processes involved in this apparent neurotoxicity are not yet clear (Majewska 1996, Volpe et al 1999).

Cognitive deficits in cocaine users have been studied for the last twenty years, and the main problems detected have been memory deficits and diminished performance in tests of calculation, visual-motor dexterity and abstraction ability (O'Malley et al 1992, Selby

1998). Other studies evaluated alterations in neuronal function using neuroimaging, in persons who met DSM-IV criteria for cocaine dependence (Kosten 1998, Nicastri 2001). They found a reduction in glucose metabolism and blood flow in many regions of the brain, particularly when cocaine use was associated with alcohol. Imaging studies of chronic users also found decreases in dopamine release and D2 receptors in the striatum. These changes were associated with reduced neuronal activity in the orbitofrontal cortex and cingulate gyrus, and with decreases in inhibitory control and increased impulsivity and compulsive behaviors (Bolla et al 1999; Volkow et al 2004). Franklin et al (2002) found that the brain of cocaine patients is structurally altered with a decrease in gray matter in the orbitofrontal cortex, a region involved in decision-making and assignment of emotional valence to environmental stimuli.

In the last few years, neuronal damage has also been studied by examining alterations in substances found within the Central Nervous System (CNS). These have included lactate, adenylate kinase, creatine kinase isoenzyme BB (CK-BB), and S100B as well as neuron-specific enolase (NSE). The latter two proteins are considered to be the most important markers of damage to neuronal and glial cells (respectively) and can be measured in the blood. (Johnsson 1996, Wunderlich et al 2004, Ingebrigtsen et al 2004).

S100B is a calcium binding protein mostly produced and released by glial cells, where it exerts neurotrophic and gliotrophic actions (Donato 1986). Several studies have been conducted to investigate its role as a marker of neuronal injury, possibly involving reactive gliosis, astrocytic death and/or blood-brain-barrier dysfunction. Accordingly, elevated cerebrospinal fluid (CSF) and/or serum S100B levels were found in patients with traumatic brain injury (Ingebrigtsen et al 1982), stroke, Alzheimer's disease (Sheng et al 1996), schizophrenia (Lara et al 2001), HTLV-I associated myelopathy (Walz et al 2000)

and bipolar disorder (Machado-Vieira et al 2004). Neuron-specific enolase (NSE) is a cytoplasmic glycolytic enzyme, whose isoform is found in neurons and in cells with neuroendocrine differentiation, as well as in tumors that originated from them such as melanomas. Since NSE is not physiologically secreted, an increase in its serum and CSF levels may be associated with structural damage to neuronal cells, as has been reported in persons with traumatic brain injury (Herrmann et al 2001) and seizures (Buttner et al 1999).

With this background in mind, the present study aimed to compare cognitive performance and psychiatric symptoms in chronic cocaine users and in persons not using cocaine or other illicit drugs. Moreover, blood levels of S100B and NSE were measured to evaluate their potential value in detecting brain injury that may be associated with abnormalities in cognitive performance and psychiatric symptoms in persons with cocaine dependence. The human subjects committee at the Hospital of the Federal University of Rio Grande do Sul approved this study. All patients signed an informed consent explaining study procedures, including allowing research staff to know their HIV test result prior to entering the study.

Methods and Materials

A case-matched, cross-sectional study was conducted in 20 persons with cocaine dependence and 20 non-drug using controls 18 to 50 years of age. The sample size was calculated based on previous studies of S100B and NSE that pointed to a minimum of 17 subjects needed to find a difference of 20% between cases and controls. Subjects were selected between February 2001 and September 2002 by means of newspaper advertisements and direct recruitment from two centers located in general hospitals (one in a University Hospital). Both centers had inpatient and outpatient clinics for drug treatment and patients were interviewed in the first week of admission. Most patients were

interviewed during a weekend morning in order to not disturb their therapeutic activities. Cocaine using subjects must have been using for at least three years, have met DSM-IV criteria for current cocaine dependence, and have used cocaine at least once in the 45 days prior to the interview. Forty-five days was selected because it is the maximum time during which recovery of cognitive deficits has been predicted to begin (Kosten et al 1998, Smelson et al 1999). Exclusion criteria were any other neurologic or severe psychiatric illness (significant head injury, epilepsy, schizophrenia, bipolar I), use of antipsychotic or antidepressive drugs, meeting criteria for dependence on alcohol or other drugs (except nicotine), and testing positive for HIV. These parameters were determined by a clinical interview, from treatment staff, and a questionnaire at study intake; urine tests were not done.

Twenty healthy blood donors from the Hospital de Clinicas de Porto Alegre were matched by gender, age and educational level to the cocaine dependent subjects. The maximum age variance in the cases and matched controls was 5 years, and the maximum variance in education (Grade, Middle and High School) was one level. Similar exclusion criteria were applied to controls except that they needed to report no use of any illegal drug in the past year. All cocaine subjects and controls were tested for HIV. This test is part of routine care for blood donors. One cocaine user was excluded due to testing positive.

The instruments used were: the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) (Nurnberger et al 1994), a structured interview administered by a trained assessor (FHPK) that assessed for substance use disorders according to DSM-IV and IDC-10 criteria; the SCL-90 (Derogatis et al 1977); the Cocaine Assessment Profile (CAP), an instrument that asks details about cocaine use and problems in social, professional, and family aspects of the person's life; and the Cocaine Addiction Severity Test, which consists of 38 questions

and provides a score evaluating the severity of cocaine dependence (Washton et al 1991). Cognitive performance was evaluated by a one hour battery of neuropsychological tests composed of six subtests from the Revised Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-R; Similarities, Vocabulary, Arithmetic, Digit Span, Block Design and Digit Symbol) (Zimmerman et al 1995), as well as the Word Span test (Miyake 2001).

At the end of the interviews and neuropsychological testing venous blood was collected in vacutainer tubes with no anticoagulant added, centrifuged for serum separation, fractionated, and frozen at -70° C until assay. Protein concentrations were measured by an immunoluminometric assay (LIA-mat, Sangtec 100), standardized in Brazil (Portela et al 1998) and found to be highly specific and sensitive. The Portela et al group has published several studies relating brain diseases (Parkinson, Machado-Joseph Disease) with increased levels of S100B and NSE (Shaf et al 2005, Tort et al 2005).

General statistical analyses were based on comparisons between the main variables (demographics, cocaine use, psychiatric symptoms, cognitive performance and blood protein level) of the 20 cocaine dependent subjects and their respective controls. For variables that did not show a normal distribution, the Wilcoxon Rank Sum test was used, and the Spearman test was used to obtain correlations. The significance level was set at .05, with 80% power. Analyses were performed using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 10.0.

Results

Subjects were well matched on demographic features, as seen in Table 1.

Use of cocaine and other drugs: Among cocaine dependent subjects, first use of cocaine ranged from 14 to 39 years, with a mean of 22 years (SD = 6 years). Three had tried crack and five admitted to having injected cocaine at least once in their life. Most (85%)

“snorted” or smoked cocaine and three had injected it during the past year; 45% had become cocaine dependent within 1 to 3 months after first use. Cocaine dependent subjects had used the drug for an average of nine years; the average quantity used in the past year was approximately 8 grams per week (median), with a weekly expenditure of approximately U\$ 25 (median) and a gram costing around U\$ 3. Mean frequency of cocaine use was three times per week and last cocaine use prior to entering the study ranged from 1 to 45 days with the median time of abstinence since last use at 11 days. The total score of the CAST scale, which ranges from 0 to 38, varied between 3 and 35, with a median of 25. Most subjects consumed cocaine in the early evening (76%) and/or late at night (57%). Fifty seven percent used cocaine in "missions" (throughout the entire night); most subjects consumed it primarily while alone (80%) and at home (65%). Consumption with friends, at work, at parties or with spouses or sexual partners was less frequent.

Ninety-five percent of the cocaine subjects mentioned having some type of physical complication due to cocaine use. Those most commonly reported were: runny nose (95%), decreased energy (75%), sinusitis (55%) and weight loss (55%). They also described having current anxiety (75%), fatigue (70%), depression (65%), and changes in appetite (60%) and sleep (45%). Forty percent of cocaine subjects reported paranoid symptoms and 30% had hallucinations or other psychotic symptoms associated with cocaine use. None fulfilled criteria for dependence on alcohol, marijuana or other drugs. Nonetheless, there was a statistically higher weekly consumption of alcohol in the cocaine group than in the controls, with 70% of the cocaine users reporting weekly alcohol use as compared to 30% of the controls ($p = 0.01$).

Psychiatric symptoms (Figure 1): SCL-90 scores were higher in cocaine users than controls, with significance levels greater than 0.01 in all dimensions of the instrument.

Effect size values for individual scales were as follows: Somatization (0.98), Obsessive-Compulsive (0.73), Interpersonal Sensitivity (1.29), Depression (1.53), Anxiety (0.86), Anger-Hostility (0.65), Phobia Anxiety (1.06), Paranoid Ideation (0.90) and Psychotism (1.33). There was no statistically significant correlation between severity of dependence - measured by CAP and CAST scales (time of use, frequency, quantity of cocaine) - and SCL-90 dimensions.

Evaluation of Cognitive Performance (Figure 2): When cognitive performance between cocaine dependent and control subjects was compared, a significant difference in the Block Design subtest ($p=0.02$; effect size=0.57) and in Word Span ($p=0.05$; effect size=0.57) was found.. Correlations between severity of dependence, time of use, frequency and quantity of cocaine, SCL-90 dimensions and cognitive tests were not significant. Two significant correlations were found when cocaine users were dichotomized by means of severity of dependence: the cocaine group with higher severity of dependence was more likely to have elevated scores on the SCL-90 scales for phobia ($r=0.5$) and depressive symptoms ($r=0.7$) than the lower severity users.

Neurochemical Parameters (Figure 3):

S100B levels were not different between cocaine dependent subjects ($0.09 \pm 0.04 \mu\text{g/L}$) and controls ($0.08 \pm 0.04 \mu\text{g/L}$) ($p=0.35$), nor were NSE levels ($8.3 \pm 2.6 \text{ ng/L}$ different for cocaine dependent subjects and $9.7 \pm 3.5 \pm \text{ ng/L}$ or controls) ($p=0.090$). NSE levels could not be detected by the method in three samples and they were excluded from the analysis. There was no correlation between levels of these proteins and any of the variables related to cocaine, cognitive testing or psychiatric symptoms.

Discussion

Cocaine dependent subjects in this sample were predominantly male, of low income and average level of schooling, and had been using cocaine for approximately nine years, mostly by inhalation, the most common way cocaine is used in Brazil (Dunn 1999).

With regard to cognitive testing, significant differences between groups in the WAIS-R Block Design subtest and Word Span were found. The block design test is affected almost exclusively by physiologic alterations and depression and is not impacted by sociocultural influences or education. Lower scores in the Word Span test among cocaine dependence subjects indicated a deficit of immediate verbal memory (Miyake 2001). The fact that the Vocabulary subtest did not show significant differences between groups points to a homogeneity in relation to the past intellectual potential of the subjects since this subtest seems to be stable, not vulnerable to disturbances, and is used as a reference to estimate pre-morbid intelligence. In this sense, the differences between cocaine subjects and controls in both subtests point to cognitive deficits associated with long-term cocaine use, which is in accord with previous studies (Ardilla et al 1991, Strickland et al 1993, Bolla et al 1999, Smelson et al 1999). Though all measures of psychiatric symptoms were significantly higher in cocaine subjects than in controls, correlations between depressive and other psychiatric symptoms and cognitive performance were not significant, thus suggesting that cognitive deficits were most likely due to cocaine itself and not to the elevated levels of psychiatric symptoms.

The drug users showed an intense and frequent consumption of cocaine in the preceding year and had been abstinent for approximately eleven days (median) prior to testing. Some studies suggest that recent and intense use of cocaine, with shorter periods of abstinence, is related to worse cognitive performance, particularly in areas affecting

executive and learning functions, thereby directly impacting professional and other daily activities (O'Malley et al 1992; Selby et al 1998). Our results are consistent with these findings. Goldstein et al (2004) conclude that relative to other psychiatric disorders (such as schizophrenia), the severity of neuropsychological impairment in cocaine addiction is modest. However, the impact of such small differences in cognitive performance on executive functions, learning abilities and quality of life may be substantial.

The higher number of psychiatric symptoms in the cocaine group is consistent with other studies, as summarized in a review by Morton (1999) who found that cocaine tends to cause anxiety, psychotic symptoms, hostility and delirium during acute use, with depression and anxiety being more common following cessation of use. This association between higher levels of depression and anxiety, and higher levels of cocaine use may be an expression of the cocaine abstinence symptoms. It is also possible that some of the symptoms resulted from non substance-induced psychiatric disorders that are particularly common in cocaine users who seek treatment (Regier et al 1990, Rounsaville 1991, Kessler et al 1994).

This study is the first to evaluate serum levels of S100B and NSE proteins in cocaine users. Two previous animal studies involving S100B and prenatal cocaine exposure have been conducted, and it was shown that cocaine administration impaired the development of astroglial cells and diminished the distribution of S100B-positive astrocytes in the hippocampus and the cortex (Akbari et al 1994, Clarke et al 1996). Despite worse performance in two of the cognitive tests and a high number of psychiatric symptoms in the cocaine group, serum levels of S100B and NSE were not statistically different from controls. This finding indicates that these two neurochemical markers of brain damage were not associated with chronic cocaine use or the cognitive and psychiatric alterations that

were found among the users. The absence of glia and neuronal cellular damage, at least as reflected by these two markers, suggests that the pathophysiology underlying the cognitive and psychiatric symptoms associated with cocaine dependence more likely originated from altered CNS plasticity processes such as desensitization or sensitization of receptors, altered neural networks, or changes in neurotransmitters, rather than cellular damage. With the increase in cocaine consumption in our environment, there is an increased interest in evaluating neuropsychological symptoms associated with its use, in understanding their pathophysiology, and how long they last. This issue is of interest both to physicians, patients and their families, particularly as these findings may contribute to improving prevention and treatment.

Limitations of this sample are its small size, which did not allow for use of multivariate analyses, and that some of the questionnaires that were used have not been formally validated in Brazil. The fact that findings were negative in no way rules out the possibility that chronic cocaine use is associated with cellular damage within the CNS since the two proteins that were examined may not have been the right markers to detect it. Cocaine use among controls could have impaired our ability to find differences, though we think it unlikely based on the evaluations that were performed at study intake and the consistency of the findings between cocaine subjects and controls. The period of abstinence for subjects prior to being tested could have masked abnormalities in the level of proteins associated with cellular damage since alterations are typically found in the first hours following acute damage (Machado-Vieira 2004) and cocaine subjects had been abstinent for an average of 11 days prior to testing. Studies testing for these markers immediately after cocaine use, studies of other markers, and studies using animal models or cell culture are additional ways that might further explore the brain damage associated with cocaine dependence.

Acknowledgments

The authors are extremely grateful to their colleagues in the Psychiatry and Biochemistry Department of UFRGS, the research participants, the Blood Bank and the Laboratory of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre.

References

- ◆ Akbari HM, Whitaker-Azmitia PM, Azmitia EC (1994): Prenatal cocaine decreases the trophic factor S-100 beta and induced microcephaly: reversal by postnatal 5-HT1A receptor agonist. *Neurosci Lett* 170(1):141-4.
- ◆ Ardilla A, Rosseli M, Strumwasser S (1991): Neuropsychological deficits in chronic cocaine abusers. *J Neurosci* 57 (1-2): 73-9.
- ◆ Bolla KI, Rothman R, Cadet JL (1999): Dose-related neurobehavioral effects of cocaine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11(3): 361-369.
- ◆ Buttner T, Lack B, Jager M, Wunsche W, Kuhn W, Muller T et al (1999): Serum levels of neuron-specific enolase and s-100 protein after single tonic-clonic seizures. *J Neurol.* 246(6):459-61.
- ◆ Carlini EA, Galduróz JCF, Noto AR, Nappo AS (2002): I Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil: Estudo Envolvendo as 107 Maiores Cidades do País . Centro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) e Secretaria Nacional Antidrogas (SENAD). Cromosete Gráfica e Editora Ltda, São Paulo, Brasil.

- ◆ Clarke C, Clarke K, Muneyyirci J, Azmitia E, Whitaker-Azmitia PM (1996). Prenatal cocaine delays astroglial maturation: immunodensitometry shows increased markers of immaturity (vimentin and GAP-43) and decreased proliferation and production of the growth factor S-100. *Brain Res Dev Brain Res* 91(2):268-73
- ◆ Daras M (1996): Neurologic Complications of cocaine. *NIDA Monogr* 163: 43-65.
- ◆ Derogatis LR, Cleary PA (1977): Factorial invariance across gender for the primary symptom dimensions of the SCL-90. *Br J Soc Clin Psychol.* Nov;16(4):347-56.
- ◆ Donato R.(1986) S-100 proteins. *Cell Calcium* 7 (3):123-45.
- ◆ Dunn J, Laranjeira R (1999). Transitions in the route of cocaine administration – characteristics, direction and associated variables. *Addiction* 94(6): 813-824.
- ◆ Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA et al (2002). Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biol Psychiatry* Jan 15; 51 (2) 134-42.
- ◆ Goldstein RZ, Lezkovjan AC, Hoff AL, Hitzemann R, Bashan F, Khalsa SS, Wang GJ et al (2004): Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 42 (11): 1447-58.

- ◆ Herrmann M, Curio N, Jost S, Grubich C, Ebert AD, Fork ML, Synowitz H (2001): Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(1):95-100.
- ◆ Ingebrigtsen T, Romner B, Kongstad P, Langbakk B (1982): Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:1130-5.
- ◆ Ingebrigtsen T, Romner B (2003): Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *Restor Neurol Neurosci*. 21(3-4):171-6.
- ◆ Johnsson P (1996). Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 10(1): 120-126.
- ◆ Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS (1994): Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 51(1):8-19.
- ◆ Kosten TR, Malison R, Wallace E (1996): Neuropsychological abnormalities in cocaine abusers: possible correlates in SPECT neuroimaging . *NIDA Monogr* 163: 175-192.
- ◆ Kosten TR (1998): Pharamcotherapy of cerebral ischemia in cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 49:133-44.

- ◆ Kosten TR, Cheeves C, Palumbo J, Seibyl JP, Price LH, Woods SW (1998): Regional cerebral blood flow during acute and chronic abstinence from combined cocaine-alcohol abuse. *Drug Alcohol Depend* 50:187-95 .
- ◆ Lara DR, Gama CS, Abreu PB, Portela LV, Goncalves CA, Fonseca M, Hauck S, Souza DO (2001): Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *J Psychiatr Res* 35(1):11-4
- ◆ Machado-Vieira R, Schmidt AP, Avila TT, Kapczinski F, Soares JC, Souza DO, Portela LV (2004): Increased cerebrospinal fluid levels of S100B protein in rat model of mania induced by ouabain. *Life Sci.* 2004 Dec 31;76(7):805-11.
- ◆ Majewska MD (1996): Cocaine Addiction as a Neurological Disorder: Implications for Treatment. *NIDA Res Monogr.* 163: 1-26
- ◆ Miyake A (2001): Individual differences in working memory: introduction to the special section. *J Exp Psychol Gen.* Jun 130 (2): 163-168.
- ◆ Morton WA (1999). Cocaine and Psychiatric Symptoms. *Primary Care Companion. J Clin Psychiatry* 1(4):109-113
- ◆ Nappo SA, Noto AR, Galduróz JC, Carlini EA (2000): Brazilian Center of Psychoactive Drug Information . *Boletim* nº 44.
- ◆ Nicastrí S (2001): Métodos de neuroimagem e abuso de substâncias psicoativas. *Rev Bras Psiquiatr* 23 (1): 28-31.

- ◆ Nummerger JI, Blehar MD, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J et al (1994): Diagnostic Interview for Genetic Studies: Rationale, Unique Features, and Training. Arch Gen Psychiatry 51: 894-859
- ◆ O'Malley S, Adamse M, Heaton RK, Gawin FH (1992): Neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. Am J Drug Alcohol Abuse 18(2): 131-44
- ◆ Portela LV; Tort ABL; Neto EC; Souza DO; Gonçalves CA (1998): Detection of S-100b protein in CSF, brain and serum of rats using a sensitive luminescence assay. Abstract. XXVIIª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular
- ◆ Regier D, Farmer M, Rae D, Locke B, Keith S, Judd L, Goodwin F (1990): Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) study. JAMA 264: 2511-2518
- ◆ Rounsaville BJ, Foley AS, Carroll K, Budde D, Prusoff BA, Gawin FH (1991): Psychiatric diagnosis of treatment-seeking cocaine abusers. Arch Gen Psychiatry 48:43-51.
- ◆ Selby M J, Azrin RL (1998): Neuropsychological functioning in drug abusers. Drug and Alcohol Dependence 50 : 39-45
- ◆ Schaf DV, Tort AB, Fricke D, Schestatsky P, Portela LV, Souza DO, Rieder CR (2005): S100B and NSE serum levels in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. Jan;11(1):39-43.

- ◆ Sheng JG, Mrak RE, Rovnaghi CR, Kozłowska E, Van Eldik LJ, Griffin WS (1996). Human brain S100 beta and S100 beta mRNA expression increases with age: pathogenic implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 17(3):359-63.
- ◆ Smelson DA, Roy A, Santana S, Engelhart C (1999). Neuropsychological deficits in withdrawn cocaine-dependent males. *Am J Drug Alcohol Abuse* 25(2):377-8
- ◆ Strickland TL, Mena I, Villanueva-Meyer J, Miller BL, Cummings J, Mehringer CM et al (1993): Cerebral perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 5(4):419-27
- ◆ Tort AB, Portela LV, Rockenbach IC, Monte TL, Pereira ML, Souza DO, Rieder CR, Jardim LB (2005): S100B and NSE serum concentrations in Machado Joseph disease. *Clin Chim Acta.* Jan;351(1-2):143-8.
- ◆ Volkow ND (2004): Drug Dependence and Addiction, III: Expectation and brain function in drug abuse. *Am J Psychiatry*, April 161(4):621.
- ◆ Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM (2004): Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implication. *Mol Psychiatry* Jun 9(6): 557-69.
- ◆ Volpe F, Tavares A, Vargas A, Rocha P (1999): Vasculite cerebral e uso de cocaína e crack. *Rev Psiquiatr Clín* 21(3): 89-94

- ◆ Walz R, Portela LVC, Tort ABL, Neto EC, Fernandes LNT, Gonçalves CA, Souza D (2000): Serum S100B levels in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology* 54:2021-2.
- ◆ Washton, AM (1991). *Cocaine Addiction: treatment, recovery and relapse prevention*. Ed. Norton, New York
- ◆ Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M (2004): Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. Dec 15;227(1):49-53.
- ◆ Zimmerman IL. Woo-Sam JM (1995): *Interpretación Clínica de la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS)*. 6. Ed. Madrid: Tea Ediciones

Table 1: Demographic Data of cocaine users and matched controls

	Cases n=20 (%)	Controls n=20 (%)	p
Gender			
Male	17 (85%)	17 (85%)	
Female	3 (15%)	3 (15%)	
Age (mean)	31,6 ± 6.3*	31,4 ± 6.1*	0,940 [†]
Marital Status			0,490 [”]
Married	5 (25,0)	8 (40,0)	
Single	13 (65,0)	10 (50,0)	
Others	2 (10,0)	2 (10,0)	
Color			0,220 [”]
White	18 (90,0)	19 (95,0)	
Other	2 (10,0)	1 (5,0)	
Personal Income			0,394 [”]
Up to 1 m.w.	3 (15,0)	2 (10,0)	
1-5 m.w.	13 (65,0)	11 (55,0)	
5 or more m.w.	4 (20,0)	7 (35,0)	
Years of Study			0,811 [”]
Up to 8	3 (15,0)	4 (20,0)	
9 to 11	11 (55,0)	9 (45,0)	
12 or more	6 (30,0)	7 (35,0)	

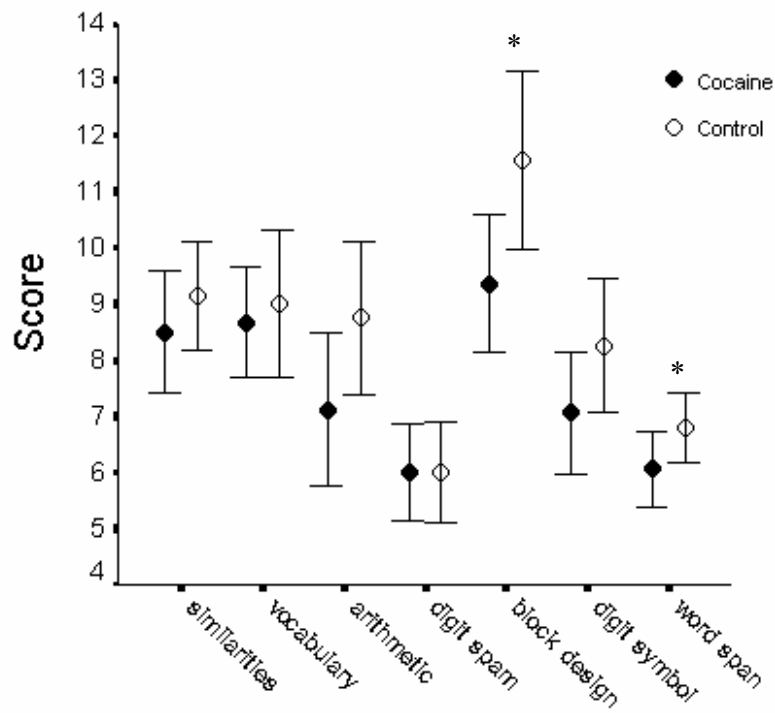
* mean ± SD

[†] t Student test

[”] χ^2 Pearson test

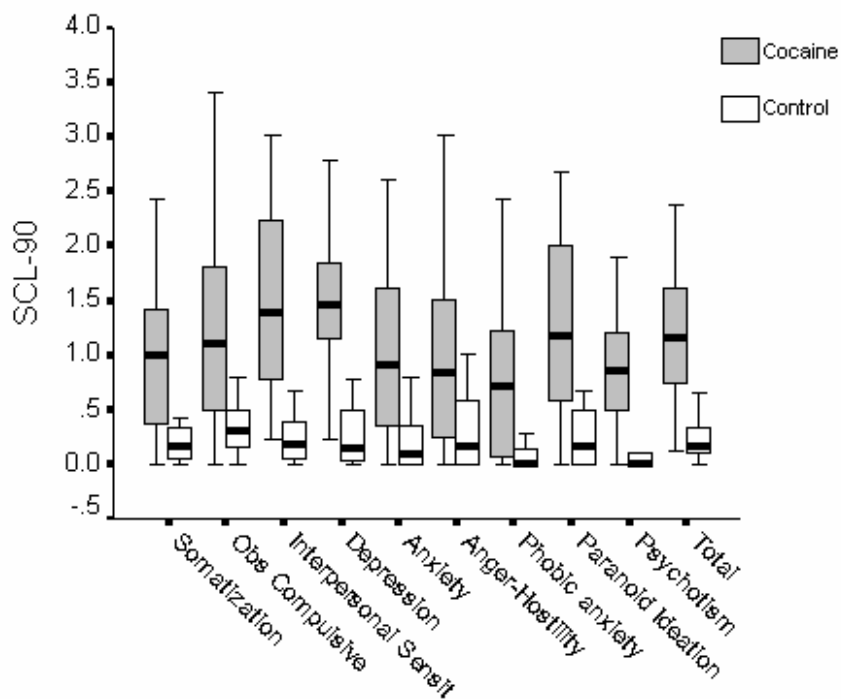
Minimum Wage (m.w.) = US\$ 80

Figure 2: Cognitive performance in WAIS-R subtests and Word Span



* Level of significance < 5%

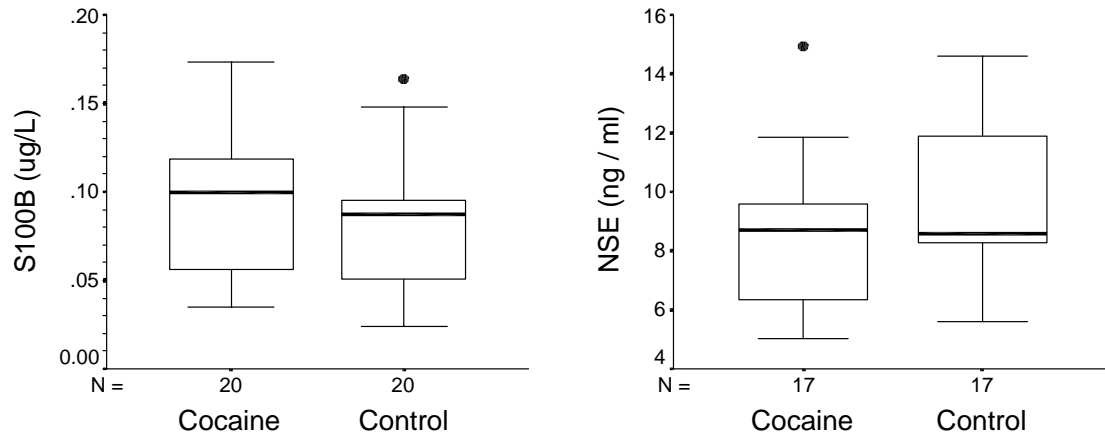
Figure 1: Psychiatric Symptoms in the week prior to the experiment



* All levels of significance were lower than 0,01.

** The scores of the SCL-90 scale varie from 0 to 4.

Figure 3: Serum Levels of S100B e NSE



Artigo em português: Achados neuropsiquiátricos e neuroquímicos associados com dependência de cocaína no Brasil

Felix H. P. Kessler¹, George E. Woody², Luís V. C. Portela³, Adriano B. Tort³, Raquel de Boni¹, Ana C. W. Baldino¹, Vanessa Genro¹, Lísia von Diemen¹, Diogo O. Souza³, Flavio Pechansky^{1,4}

¹Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

¹Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas, UFRGS.

²Treatment Research Institute, School of Medicine, Philadelphia

³Departamento de Bioquímica, UFRGS.

⁴Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Descritores: cocaína, neuroquímica, S100B, Enolase Específica do Neurônio (NSE), testes cognitivos, sintomas psiquiátricos.

Endereço para correspondência:

Felix Henrique Paim Kessler, MD

Itaqui, 89/103, CEP 90460-140 Porto Alegre, RS, Brasil

Fone/Fax: (55 -51) 3332-8172

E-mail: kessler.ez@terra.com.br

¹ Apoio do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; NIDA grants U10-DA 13043 e K05-DA 17009; e Department of Veterans Affairs.

Resumo

Introdução: Muitos estudos encontraram evidências de níveis elevados de sintomas psiquiátricos e prejuízo cognitivo em usuários crônicos, mas marcadores específicos de dano neuronal séricos como a enolase específica do neurônio (NSE) and S100B ainda não foram identificados **Método:** 20 sujeitos dependentes de cocaína, porém não dependentes de maconha e álcool e 20 controles não usuários de drogas foram recrutados de internações psiquiátricas e ambulatórios de clínicas em Porto Alegre, Brasil. Os usuários de cocaína tinham utilizado por um período médio de 9 anos e estavam abstinentes em média por 11 dias no período da entrevista. Os níveis de NSE and S100B foram determinados por um ensaio de luminescência. **Resultados:** Os usuários de cocaína tiveram escores significativamente mais altos que os controles em todas as dimensões do SCL-90 e tiveram prejuízo no subteste cubos do WAIS e no span de palavras. O nível sérico da S100B foi de $0.09 \pm 0.04 \mu\text{g/l}$ nos usuários de cocaína e $0.08 \pm 0.04 \mu\text{g/l}$ nos controles. O nível sérico médio da NSE foi de $9,7 \pm 3,5 \text{ ng/L}$ nos usuários de cocaína e $8,3 \pm 2,6 \text{ ng/L}$ nos controles. **Conclusões:** Apesar do pior desempenho nos testes cognitivos e de um maior número de sintomas psiquiátricos, os níveis séricos de S100B e NSE não foram estatisticamente significativos entre os dependentes de cocaína e os controles.

Introdução

No Brasil, o Boletim do Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (Nappo et al, 2000) informou um aumento no uso de cocaína na última década, afirmando que a cocaína foi um dos psicotrópicos cujas interações mais cresceram, passando de 0,8% em 1988, para 4,6% em 1999. O primeiro levantamento domiciliar sobre uso de Drogas Psicotrópicas realizado no Brasil demonstrou que a prevalência de uso de cocaína na vida foi de 2,3%, enquanto na Região Sul esse número aumentou para 3,6%, sendo o maior índice de uso de cocaína do país (Carlini et al, 2002).

Raramente a dependência de cocaína se apresenta isolada de outros transtornos psiquiátricos. Estudos comunitários, como o do Epidemiological Catchment Area e o National Comorbidity Survey nos EUA mostram uma alta taxa de comorbidade psiquiátrica entre os usuários de cocaína: 76% tinham um distúrbio psiquiátrico associado, taxa que é 11 vezes maior do que a encontrada na população em geral, 2 vezes maior do que as pessoas dependentes do álcool e 4 vezes maior do que as pessoas dependentes de outras drogas (Regier et al, 1990; Kessler et al, 1994).

A cocaína é uma das drogas ilícitas que mais acarreta comprometimento neurológico e neurocomportamental. O risco é maior nos usuários freqüentes e crônicos (Daras et al, 1996). As pesquisas com animais comprovam que a cocaína promove alterações degenerativas nos neurônios, além de modificar a função de receptores cerebrais, produção e liberação de vários neurotransmissores, como dopamina e serotonina (Kosten et al, 1996). Contudo, os processos neuroquímicos e vasculares envolvidos na indução da neurotoxicidade pela cocaína ainda não estão bem claros (Majewska, 1996; Volpe et al, 1999).

Os déficits cognitivos em usuários de cocaína vêm sendo estudados desde 1984, e os principais problemas detectados são déficits de memória, desempenho diminuído em testes de cálculo, destreza viso-motora e capacidade de abstração (O'Malley et al,1992; Selby,1998). Outros estudos têm avaliado as alterações neurológicas da cocaína através da neuroimagem, principalmente em indivíduos com uso crônico e dependência dessa droga (Kosten, 1998; Nicastrì et al 2001). Encontrou-se redução no metabolismo da glicose e no fluxo sanguíneo cerebral em muitas regiões do cérebro, particularmente quando o uso de cocaína estava associado com álcool. Estudos de imagem em usuários crônicos também demonstraram diminuição na liberação de dopamina e receptores D2 no núcleo estriado. Essas mudanças foram associadas com redução da atividade neuronal no córtex orbitofrontal e no giro cingulado, e com decréscimo no controle inibitório e aumento da impulsividade e comportamentos compulsivos (Bolla et al 1999; Volkow et al 2004). Franklin et al (2002) demonstrou que o cérebro de pacientes usuários de cocaína é estruturalmente alterado com diminuição na matéria cinzenta no córtex orbitofrontal, uma região envolvida na tomada de decisões e na valoração emocional de estímulos ambientais.

Nos últimos anos, danos cerebrais têm sido estudados pelo exame de alterações em substâncias encontradas no Sistema Nervoso Central (CNS), incluindo o lactato, adenilato kinase, isoenzima creatina kinase BB (CK-BB), e S100B assim como a Enolase Específica do Neurônio (NSE). A NSE e a proteína S100B têm sido consideradas marcadores bioquímicos específicos de dano em células neuronais e gliais respectivamente (Zimmer et al, 1995; Schäfer & Heizmann, 1996; Herrmann et al, 2000). Evidências demonstram que o aumento dessas proteínas no sangue e no líquido correlaciona-se com a extensão da lesão no

sistema nervoso central em inúmeras doenças (Nygaard et al, 1997; Wiesmann et al, 1998; Ingebritsen et al,1995).

S100B é uma proteína ligada ao cálcio produzida e liberada em sua maior parte pelas células gliais, onde exerce ações neurotróficas e gliotróficas (Donato 1986). Vários estudos têm sido conduzidos para investigar seu papel como marcador de lesão neuronal, possivelmente envolvendo gliose reativa, morte artrocítica e/ou disfunção na barreira hemato-encefálica. Da mesma forma, fluído cerebrospinal (CSF) elevado e/ou níveis séricos elevados de S100B foram encontrados em pacientes com lesão traumática do cérebro (Ingebrigtsen et al 1982), acidentes vasculares cerebrais, doença de Alzheimer (Sheng et al 1996), esquizofrenia (Lara et al 2001), HTLV-I associado a mielopatia (Walz et al 2000) e transtorno bipolar (Machado-Vieira et al 2004). A NSE é uma enzima glicolítica citoplasmática, cuja isoforma é encontrada em neurônios e células com diferenciação neuroendócrina, assim como em tumores que se originam delas como os melanomas. Uma vez que a NSE não é fisiologicamente secretada, um aumento nos seus níveis séricos e no líquido podem ser associados com dano estrutural nas células neuronais, como tem sido relatado em pessoas com trama cerebral (Herrmann et al 2001) e convulsões (Buttner et al 1999).

Com essa visão, este estudo teve como objetivo comparar o desempenho cognitivo e a sintomatologia psiquiátrica em usuários crônicos de cocaína e compará-los com indivíduos não usuários de cocaína. Além disso, foram medidos e comparados os níveis sanguíneos de S100B e NSE para avaliar seu valor potencial em detectar lesão cerebral que possa estar associada com anormalidades no desempenho cognitivo e sintomas psiquiátricos em pessoas com dependência de cocaína. O comitê de ética do Hospital da Universidade Federal do Rio Grande do Sul aprovou esse estudo. Todos os pacientes assinaram um

consentimento informado antes de entrar no estudo, que explicava os procedimentos do estudo, incluindo a permissão aos pesquisadores para saber os resultados de seus testes para detecção do vírus HIV.

Método

Realizou-se um Estudo Transversal Controlado no qual 20 usuários de cocaína e 20 não usuários de droga com idades entre 18 e 50 anos foram selecionados, entre fevereiro de 2001 e setembro de 2002, através de anúncios em jornais e por procura direta a um Centro de Tratamento de Dependência Química. Ambos os centros tinham internação e ambulatório para tratamento de drogas e os pacientes foram entrevistados na primeira semana de admissão. A maioria dos pacientes foi entrevistada durante o final de semana, no intuito de não desorganizar as suas atividades terapêuticas. O tamanho da amostra foi calculado com base em estudos prévios com a S100B e NSE que apontou um mínimo de 17 sujeitos para alcançar uma diferença de 20% entre casos e controles. Os critérios de inclusão e exclusão da amostra foram alicerçados na literatura publicada até o início do estudo. A idade foi estabelecida numa faixa de não variação dos níveis de S100B em indivíduos saudáveis, ainda com uma margem de segurança, a fim de evitar também as alterações causadas pelo envelhecimento (Portela et al, 2002). Os usuários de cocaína deveriam estar fazendo uso da droga por pelo menos três anos, preencher os critérios diagnósticos para dependência de cocaína e ter usado cocaína pela última vez no período máximo de 45 dias anterior à entrevista. O tempo máximo de abstinência previsto está no intervalo em que os déficits cognitivos se iniciam, de acordo com a literatura (Kosten et al, 1998; Smelson et al, 1999). Para a seleção dos sujeitos que participaram da pesquisa foi utilizado um questionário sobre doenças clínicas, psiquiátricas e neurológicas, capazes de

potencialmente interferir nos níveis de S100B e nos testes cognitivos. Foram excluídos os pacientes em uso de antipsicóticos e antidepressivos, assim como aqueles que preenchiam os critérios de dependência para outra droga.

Vinte voluntários saudáveis procedentes do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas foram pareados por sexo, idade e escolaridade. Para o pareamento foi priorizado o gênero dos candidatos. A variação máxima de idade entre casos e controles foi estabelecida em 5 anos. A variação máxima do nível de escolaridade (Fundamental, Médio e Superior) foi de um nível. Todos os pacientes foram testados para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Um dos usuários de cocaína foi excluído após o estudo, devido ao seu status HIV positivo confirmado pelo exame, e outra paciente foi excluída posteriormente à seleção, devido ao material sérico estar hemolisado, o que elevou consideravelmente os níveis protéicos. Os instrumentos utilizados nesse estudo foram: a Entrevista Diagnóstica para Estudos Genéticos (DIGS) (Nurnberger et al, 1994), o SCL-90 (Derogatis et al, 1977) e as escalas de perfil e intensidade de uso de cocaína (Washton et al, 1991). Para avaliar o desempenho cognitivo dos dois grupos foi utilizada uma bateria de testes neuropsicológicos, composta por seis subtestes (Semelhanças, Vocabulário, Aritmética, Números, Cubos e Código) da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos Revisada (WAIS-R) (Zimmerman et al, 1995), além do Span de Palavras. O sangue foi coletado por punção venosa em tubos a vácuo sem anticoagulantes e centrifugados para separação do soro, sendo fracionado e congelado em freezer a -70° C até o dia do ensaio, realizado no laboratório do Departamento de Bioquímica da UFRGS. Concentrações da proteína S100B foram medidas através de um método imunoluminométrico (LIA-mat® Sangtec®100) altamente específico e sensível, padronizado no Brasil por Portela e colaboradores (1998).

O estudo foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação e pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As análises estatísticas gerais desse artigo foram baseadas nos 20 casos de dependentes de cocaína e nos seus respectivos controles pareados. Para as variáveis que não apresentaram uma distribuição normal, utilizou-se o teste Wilcoxon Rank Sum, e para as correlações foi utilizado o teste de Spearman. O nível de significância adotado foi de 5% com um poder de 80%. As análises foram realizadas com o auxílio do SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 10.0.

Resultados

Os sujeitos e os controles foram pareados de acordo com suas características demográficas como sexo, idade e escolaridade, conforme visto na Tabela 1.

Uso de cocaína e outras drogas: Em relação ao uso de cocaína, a distribuição da curva do primeiro uso de cocaína na vida variou entre 14 e 39 anos, com média de 22 anos de idade (dp= 6 anos).

Apenas um caso experimentou cocaína pela primeira vez da forma fumada, enquanto os outros o fizeram de forma inalada. Quarenta e cinco por cento dos casos levaram apenas de 1 a 3 meses, desde a primeira experimentação, para que o consumo se tornasse mais freqüente e intenso.

Apenas três casos haviam experimentado crack e 5 casos admitiram já terem injetado cocaína. A maioria dos casos (85%) utilizava a cocaína no último ano da forma inalada, enquanto um preferia da forma fumada e 3 casos vinham injetando-a. Os sujeitos em questão usavam cocaína por um período médio de nove anos. A quantidade de cocaína no último ano foi de aproximadamente 8 gramas por semana (mediana), com um gasto semanal aproximado de 75 reais (mediana), sendo que na época um grama de cocaína custava em torno de 10 reais. A média da freqüência de consumo de cocaína, no último ano, foi de três dias por semana. O tempo de abstinência de cocaína desde a última dose até o momento da entrevista variou de 1 a 45 dias. Contudo, a maioria

dos casos (85%) utilizou a droga no último mês. O tempo médio de abstinência desde a última dose foi de 11 dias (mediana). O escore total da escala de intensidade de dependência de cocaína - que variava de 0 a 38 - mostrou pontuações de 3 a 35, sendo a mediana de 25 pontos na referida escala. O período do dia que o consumo tendia preferencialmente a ocorrer era no início da noite (76%) ou de madrugada (57%). Cinquenta e sete por cento dos casos usavam cocaína preferencialmente em “sessões” (durante toda a noite). A maior parte dos sujeitos referiu que a situação em que costumava consumir cocaína com mais frequência era sozinho (80%) e em casa (65%). O consumo com amigos, no trabalho, em festas ou com o cônjuge ou parceiro sexual, era menos frequente. Noventa e cinco por cento dos usuários de cocaína referiram alguma complicação física do uso de cocaína. As complicações mais comuns decorrentes do uso foram: coriza (95%), diminuição de energia (75%), sinusite (55%) e perda de peso (55%). Apenas dois sujeitos não relataram apresentar sintomas nos períodos de abstinência da droga. Os demais referiram ansiedade (75%), cansaço (70%), depressão (65%), alteração de apetite (60%) e do sono (45%), durante esses períodos. Eles também associaram com a cocaína sintomas paranóides (40%) e sintomas psicóticos (30%). Nenhum caso preencheu os critérios de dependência de álcool, maconha ou outras drogas. Contudo, houve consumo semanal de álcool estatisticamente maior nos controles ($p=0,01$), geralmente associado ao uso da cocaína. Setenta por cento dos usuários de cocaína utilizavam álcool semanalmente, ao passo que apenas trinta por cento dos não usuários o faziam. Não houve correlações significativas entre o uso de álcool e os déficits cognitivos, sintomas psiquiátricos e os níveis das proteínas S100B eNSE.

Sintomas psiquiátricos (Figura 2): Os escores do SCL-90 foram estatisticamente mais elevados nos casos do que nos controles, com um nível de significância menor do que 0,01 em todas as dimensões desse instrumento. Os tamanhos de efeito foram: Somatização (0,98), Obsessivo-Compulsivo (0,73), Sensibilidade Interpessoal (1,29), Depressão (1,53), Ansiedade (0,86),

Hostilidade (0,65), Fobia (1,06), Ideação Paranóide (0,90) e Psicose (1,33). Não houve correlação estatisticamente significativa entre a intensidade de dependência, tempo de uso, frequência e quantidade de cocaína e as dimensões do SCL-90.

Avaliação do Desempenho Cognitivo (Figura 3): Quando comparados os desempenhos cognitivos por escores ponderados de cada teste entre casos e controles, encontrou-se uma diferença significativa no subteste de cubos ($p=0,02$ e tamanho de efeito= $0,57$) e no span de palavras ($p=0,05$ e tamanho de efeito $0,57$). Os casos obtiveram uma média de desempenho inferior aos controles. As correlações entre intensidade de dependência, tempo de uso, frequência e quantidade de cocaína, as dimensões do SCL-90 e os testes cognitivos não foram significativas. Dicotomizou-se o grupo dos usuários através da mediana dos escores totais da escala de intensidade de dependência para correlacioná-lo novamente com os escores totais e dimensionais do SCL-90 e os testes cognitivos, encontrando-se duas correlações estatisticamente significativas. Nas dimensões Fobia ($r=0,5$) e Depressão ($r=0,7$), as correlações demonstraram uma tendência a uma maior intensidade de dependência.

Parâmetros Neuroquímicos (Figura 3):

Os níveis de S100B não mostraram ser diferentes nas duas amostras, sendo $0,09 \pm 0,04$ unidade nos casos e $0,08 \pm 0,04$ nos controles ($p=0,36$). Os níveis de NSE foram $8,3 \pm 2,6$ nos casos e $9,7 \pm 2,5$, nos controles ($p=0,09$). Os níveis de NSE não puderam ser detectados pelo aparelho em três amostras de soro. Quando comparados os casos que utilizavam medicações psiquiátricas com aqueles que não as utilizavam, não houve diferença estatisticamente significativa. As correlações dos níveis dessas proteínas com as variáveis relacionadas à cocaína, testes cognitivos e sintomas psiquiátricos não foram significativas.

Discussão

Os resultados deste estudo referem-se a uma amostra de dependentes de cocaína predominantemente do sexo masculino, de baixa renda e nível médio de escolaridade. Consumiam essa droga há aproximadamente nove anos e a maioria de forma inalada, forma mais comum de uso de cocaína no Brasil (Dunn 1999).

Em relação aos testes cognitivos, destacam-se as diferenças significativas entre os grupos no subteste do WAIS-R cubos e no “span de palavras”. O primeiro é afetado quase que exclusivamente por interferências orgânicas e depressão, uma vez que é isento de influências sócio-culturais ou educação formal. Os escores menores no teste de Span de Palavras indicam um déficit na memória verbal imediata dos dependentes de cocaína. O fato do subteste Vocabulário não ter apresentado diferença significativa entre os grupos aponta para uma homogeneidade em relação ao potencial intelectual passado dos sujeitos do estudo, pois esse subteste é uma medida estável, pouco vulnerável a transtornos, e é usado como referencial para estimativa da inteligência pré-mórbida. Neste sentido, a disparidade encontrada nos dois subtestes entre os grupos demonstra déficits de ordem cognitiva, sugerindo serem provocados pelo uso intenso de cocaína, o que corrobora estudos anteriores (Ardilla et al, 1991; Strickland et al.,1993, Bolla et al, 1999; Smelson et al, 1999). As correlações entre os sintomas depressivos e os outros sintomas psiquiátricos com os testes aplicados não foram significativas, reforçando a hipótese de que os danos cognitivos foram causados pelo uso de cocaína e não pelo elevado número de sintomas psiquiátricos.

A amostra selecionada nesse estudo apresentou um uso intenso e freqüente de cocaína no último ano e estava em abstinência há aproximadamente onze dias (mediana).

Alguns estudos sugerem que o uso recente e intenso de cocaína, com menores períodos de abstinência, relaciona-se a um pior desempenho cognitivo que comprometem essencialmente as funções executivas e de aprendizagem, repercutindo diretamente em atividades profissionais e outras tarefas do cotidiano (O'Malley et al,1992; Selby et al,1998). Nossos resultados são consistentes com esses achados. Goldstein et al (2004) concluem que em relação a outros transtornos psiquiátricos (como esquizofrenia), a gravidade do prejuízo neuropsicológico na adição à cocaína é pequena. No entanto, o impacto dessas pequenas diferenças no desempenho cognitivo em funções executivas, de aprendizado, habilidades de aprendizado e qualidade de vida pode ser substancial.

O elevado número de sintomas psiquiátricos nessa amostra também confirma outros estudos da literatura. Muitos deles eram causados pela própria droga, conforme demonstrados nos resultados desse estudo. Uma revisão sobre cocaína e sintomas psiquiátricos, organizada por Morton (1999), afirma que a cocaína tende a causar mais sintomas psicóticos, hostilidade e delirium no uso agudo. Durante a abstinência, há uma tendência a ocorrer mais sintomas de ansiedade, hostilidade, sintomas paranóides e depressão. A associação entre níveis mais altos de depressão e ansiedade, e maior consumo de cocaína pode ser uma expressão dos sintomas de abstinência, uma vez que a cocaína. Também é plausível admitir que muitos dos sintomas também fossem decorrentes de comorbidades psiquiátricas bastante comum em dependentes de cocaína (Regier et al, 1990; Rounsaville, 1991; Kessler et al, 1994).

De acordo com a revisão dos autores, este é o primeiro estudo que avalia os níveis das proteínas S100B e NSE em usuários de cocaína. Dois estudos prévios com animais envolvendo S100B e cocaína pré-natal foram conduzidos e foi demonstrado que a

administração de cocaína prejudicou o desenvolvimento de células astrogliais e diminuiu a distribuição de astrócitos S100-positivos no hipocampo e no córtex (Akbari et al 1994, Clarke et al 1996). Apesar do desempenho diminuído em duas das provas cognitivas e do grande número de sintomas psiquiátricos encontrados na amostra dos dependentes de cocaína, não se encontrou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Várias hipóteses poderiam explicar esse achado. Estudos prévios demonstraram que em transtornos crônicos, como a Esquizofrenia e a Doença de Alzheimer, os níveis de S100B estão aumentados em estágios iniciais da doença e processos neuroadaptativos poderiam ocorrer durante o uso crônico de cocaína, dificultando a interpretação dos dados laboratoriais (Herrmann et al., 2000; Walz et al., 2000; Lara et al., 2001). Outra suposição é que os níveis dessas proteínas também costumam estar aumentados em lesões agudas e recentes e os usuários de cocaína dessa amostra tendiam a estar em abstinência.

É interessante notar que alguns estudos da literatura demonstraram uma correlação entre os níveis de S100B e as funções neuropsicológicas em pacientes com traumatismo craniano, após cirurgia cardíaca ou acidente vascular encefálico (Linstedt, 2002; Connolly et al 2001), ao contrário da NSE, que não teve variação nesses pacientes. Porém, esse assunto ainda está em discussão na comunidade científica (Anderson et al, 2002).

Em relação ao uso de álcool, ainda não está evidenciado na literatura se o seu consumo pode alterar os níveis de S100B e NSE. Segundo Mussak (2002), o uso de álcool não foi um fator de confusão nas medidas plasmáticas dos níveis de S100B e NSE, em pacientes com Traumatismo Craniano Menor.

Os achados do presente estudo sugerem que os níveis de S100B e NSE não seriam bons parâmetros para detectar os danos cerebrais provocados pelo uso crônico de cocaína

em pacientes dependentes dessa droga com o perfil semelhante àquele estudado nessa amostra.

Esse estudo apresentou algumas limitações devido ao tamanho da amostra, não permitindo a realização de análises multivariadas. Ademais, alguns dos questionários ainda não foram formalmente validados no Brasil. O fato dos achados neuroquímicos terem sido negativos não invalidam a possibilidade que o uso crônico de cocaína seja associado com dano celular no SNC, uma vez que as duas proteínas que foram examinadas podem não ser os marcadores mais indicados para detectá-lo. O uso de cocaína entre os controles poderia prejudicar nossa habilidade de encontrar diferenças, embora pensemos que a probabilidade desse uso seja muito pequena em função das avaliações realizadas na entrada do estudo e da consistência dos achados entre os sujeitos e controles. O período de abstinência anterior à entrevista para os sujeitos poderia ter mascarado as anormalidades nos níveis das proteínas, uma vez que suas alterações são tipicamente encontradas nas primeiras horas após o dano agudo (Machado-Vieira 2004) e os usuários de cocaína estavam em média 11 dias em abstinência antes da entrevista inicial.

Novas pesquisas nessa área em humanos podem ser direcionadas a usuários com uso agudo ou recente da droga, assim como estudos utilizando modelos animais e cultura de células, a fim de explorar melhor os danos cerebrais associados com a dependência de cocaína.

Agradecimentos: Os autores são extremamente gratos aos colegas do Departamento de Psiquiatria e do Departamento de Bioquímica da UFRGS, aos participantes da pesquisa e ao Banco de Sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Referencias Bibliográficas

- ◆ Akbari HM, Whitaker-Azmitia PM, Azmitia EC (1994): Prenatal cocaine decreases the trophic factor S-100 beta and induced microcephaly: reversal by postnatal 5-HT1A receptor agonist. *Neurosci Lett* 170(1):141-4.
- ◆ Ardilla A, Rosseli M, Strumwasser S (1991): Neuropsychological deficits in chronic cocaine abusers. *J Neurosci* 57 (1-2): 73-9.
- ◆ Bolla KI, Rothman R, Cadet JL (1999): Dose-related neurobehavioral effects of cocaine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11(3): 361-369.
- ◆ Buttner T, Lack B, Jager M, Wunsche W, Kuhn W, Muller T et al (1999): Serum levels of neuron-specific enolase and s-100 protein after single tonic-clonic seizures. *J Neurol.* 246(6):459-61.
- ◆ Carlini EA, Galduróz JCF, Noto AR, Nappo AS (2002): I Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil: Estudo Envolvendo as 107 Maiores Cidades do País . Centro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) e Secretaria Nacional Antidrogas (SENAD). Cromosete Gráfica e Editora Ltda, São Paulo, Brasil.
- ◆ Clarke C, Clarke K, Muneyyirci J, Azmitia E, Whitaker-Azmitia PM (1996). Prenatal cocaine delays astroglial maturation: immunodensitometry shows increased markers of immaturity (vimentin and GAP-43) and decreased proliferation and production of the growth factor S-100. *Brain Res Dev Brain Res* 91(2):268-73

- ◆ Daras M (1996): Neurologic Complications of cocaine. NIDA Monogr 163: 43-65.
- ◆ Derogatis LR, Cleary PA (1977): Factorial invariance across gender for the primary symptom dimensions of the SCL-90. Br J Soc Clin Psychol. Nov;16(4):347-56.
- ◆ Donato R.(1986) S-100 proteins. Cell Calcium 7 (3):123-45.
- ◆ Dunn J, Laranjeira R (1999). Transitions in the route of cocaine administration – characteristics, direction and associated variables. Addiction 94(6): 813-824.
- ◆ Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA et al (2002). Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. Biol Psychiatry Jan 15; 51 (2) 134-42.
- ◆ Goldstein RZ, Lezkovjan AC, Hoff AL, Hitzemann R, Bashan F, Khalsa SS, Wang GJ et al (2004): Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. Neuropsychologia 42 (11): 1447-58.
- ◆ Herrmann M, Curio N, Jost S, Grubich C, Ebert AD, Fork ML, Synowitz H (2001): Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70(1):95-100.

- ◆ Ingebrigtsen T, Romner B, Kongstad P, Langbakk B (1982): Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45:1130-5.
- ◆ Ingebrigtsen T, Romner B (2003): Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *Restor Neurol Neurosci.* 21(3-4):171-6.
- ◆ Johnsson P (1996). Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 10(1): 120-126.
- ◆ Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS (1994): Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 51(1):8-19.
- ◆ Kosten TR, Malison R, Wallace E (1996): Neuropsychological abnormalities in cocaine abusers: possible correlates in SPECT neuroimaging . *NIDA Monogr* 163: 175-192.
- ◆ Kosten TR (1998): Pharamcotherapy of cerebral ischemia in cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 49:133-44.
- ◆ Kosten TR, Cheeves C, Palumbo J, Seibyl JP, Price LH, Woods SW (1998): Regional cerebral blood flow during acute and chronic abstinence from combined cocaine-alcohol abuse. *Drug Alcohol Depend* 50:187-95 .

- ◆ Lara DR, Gama CS, Abreu PB, Portela LV, Goncalves CA, Fonseca M, Hauck S, Souza DO (2001): Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *J Psychiatr Res* 35(1):11-4
- ◆ Machado-Vieira R, Schmidt AP, Avila TT, Kapczinski F, Soares JC, Souza DO, Portela LV (2004): Increased cerebrospinal fluid levels of S100B protein in rat model of mania induced by ouabain. *Life Sci.* 2004 Dec 31;76(7):805-11.
- ◆ Majewska MD (1996): Cocaine Addiction as a Neurological Disorder: Implications for Treatment. *NIDA Res Monogr.* 163: 1-26
- ◆ Miyake A (2001): Individual differences in working memory: introduction to the special section. *J Exp Psychol Gen.* Jun 130 (2): 163-168.
- ◆ Morton WA (1999). Cocaine and Psychiatric Symptoms. *Primary Care Companion. J Clin Psychiatry* 1(4):109-113
- ◆ Nappo SA, Noto AR, Galduróz JC, Carlini EA (2000): Brazilian Center of Psychoactive Drug Information . *Boletim nº 44.*
- ◆ Nicastrí S (2001): Métodos de neuroimagem e abuso de substâncias psicoativas. *Rev Bras Psiquiatr* 23 (1): 28-31.
- ◆ Nurnberger JI, Blehar MD, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J et al (1994): Diagnostic Interview for Genetic Studies: Rationale, Unique Features, and Training. *Arch Gen Psychiatry* 51: 894-859

- ◆ O'Malley S, Adamse M, Heaton RK, Gawin FH (1992):
Neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse* 18(2): 131-44
- ◆ Portela LV; Tort ABL; Neto EC; Souza DO; Gonçalves CA (1998):
Detection of S-100b protein in CSF, brain and serum of rats using a sensitive luminescence assay. Abstract. XXVII^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular
- ◆ Regier D, Farmer M, Rae D, Locke B, Keith S, Judd L, Goodwin F (1990): Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) study. *JAMA* 264: 2511-2518
- ◆ Rounsaville BJ, Foley AS, Carroll K, Budde D, Prusoff BA, Gawin FH (1991): Psychiatric diagnosis of treatment-seeking cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry* 48:43-51.
- ◆ Selby M J, Azrin RL (1998): Neuropsychological functioning in drug abusers. *Drug and Alcohol Dependence* 50 : 39-45
- ◆ Schaf DV, Tort AB, Fricke D, Schestatsky P, Portela LV, Souza DO, Rieder CR (2005): S100B and NSE serum levels in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* Jan;11(1):39-43.
- ◆ Sheng JG, Mrak RE, Rovnaghi CR, Kozłowska E, Van Eldik LJ, Griffin WS (1996). Human brain S100 beta and S100 beta mRNA expression increases with age: pathogenic implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 17(3):359-63.

- ◆ Smelson DA, Roy A, Santana S, Engelhart C (1999).
Neuropsychological deficits in withdrawn cocaine-dependent males. *Am J Drug Alcohol Abuse* 25(2):377-8

- ◆ Strickland TL, Mena I, Villanueva-Meyer J, Miller BL, Cummings J, Mehringer CM et al (1993): Cerebral perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 5(4):419-27

- ◆ Tort AB, Portela LV, Rockenbach IC, Monte TL, Pereira ML, Souza DO, Rieder CR, Jardim LB (2005): S100B and NSE serum concentrations in Machado Joseph disease. *Clin Chim Acta.* Jan;351(1-2):143-8.

- ◆ Volkow ND (2004): Drug Dependence and Addiction, III: Expectation and brain function in drug abuse. *Am J Psychiatry*, April 161(4):621.

- ◆ Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM (2004): Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implication. *Mol Psychiatry* Jun 9(6): 557-69.

- ◆ Volpe F, Tavares A, Vargas A, Rocha P (1999): Vasculite cerebral e uso de cocaína e crack. *Rev Psiquiatr Clín* 21(3): 89-94

- ◆ Walz R, Portela LVC, Tort ABL, Neto EC, Fernandes LNT, Gonçalves CA, Souza D (2000): Serum S100B levels in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology* 54:2021-2.

- ◆ Washton, AM (1991). Cocaine Addiction: treatment, recovery and relapse prevention. Ed. Norton, New York
- ◆ Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M (2004): Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. J Neurol Sci. Dec 15;227(1):49-53.
- ◆ Zimmerman IL. Woo-Sam JM (1995): Interpretación Clínica de la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS). 6. Ed. Madrid: Tea Ediciones

Tabela 1: Dados demográficos dos usuários de cocaína e dos controles pareados:

	Casos n=20 (%)	Controles n=20 (%)	p
Sexo			1
Masculino	17 (85%)	17 (85%)	
Feminino	3 (15%)	3 (15%)	
Idade	31,6 ± 6.3*	31,4 ± 6.1*	0,940 [†]
Estado civil			0,490 [‡]
Casado	5 (25,0)	8 (40,0)	
Solteiro	13 (65,0)	10 (50,0)	
Outros	2 (10,0)	2 (10,0)	
Cor			0,220 [‡]
Branca	18 (90,0)	19 (95,0)	
Outra	2 (10,0)	1 (5,0)	
Renda Pessoal			0,394 [‡]
até 1 SM	3 (15,0)	2 (10,0)	
1-5 SM	13 (65,0)	11 (55,0)	
5 ou mais SM	4 (20,0)	7 (35,0)	
Escolaridade			0,811 [‡]
Ensino Fundamental	3 (15,0)	4 (20,0)	
Ensino Médio	11 (55,0)	9 (45,0)	
Ensino Superior	6 (30,0)	7 (35,0)	

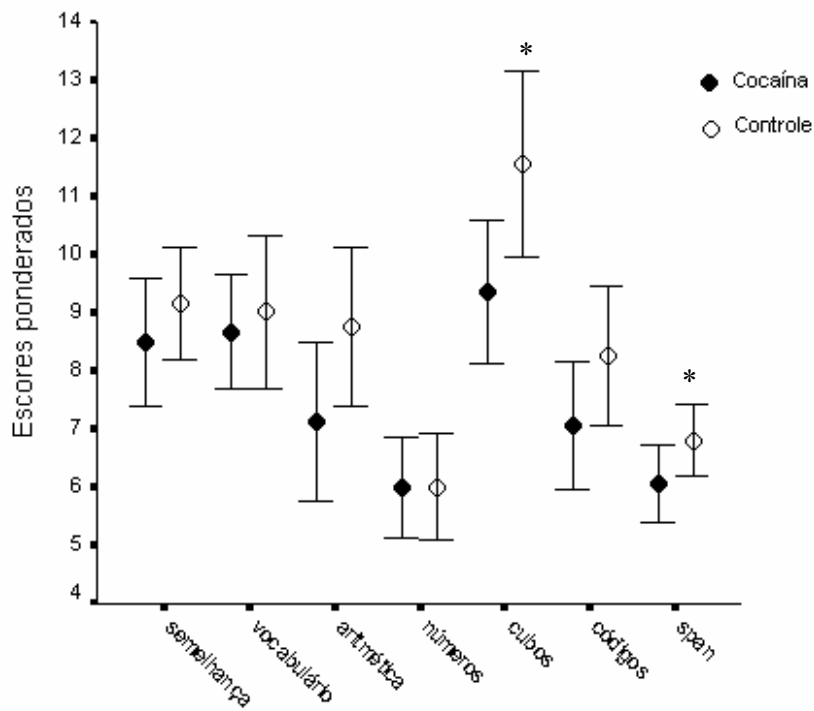
* média ± DP

[†] Teste t de Student

[‡] Teste de χ^2 de Pearson

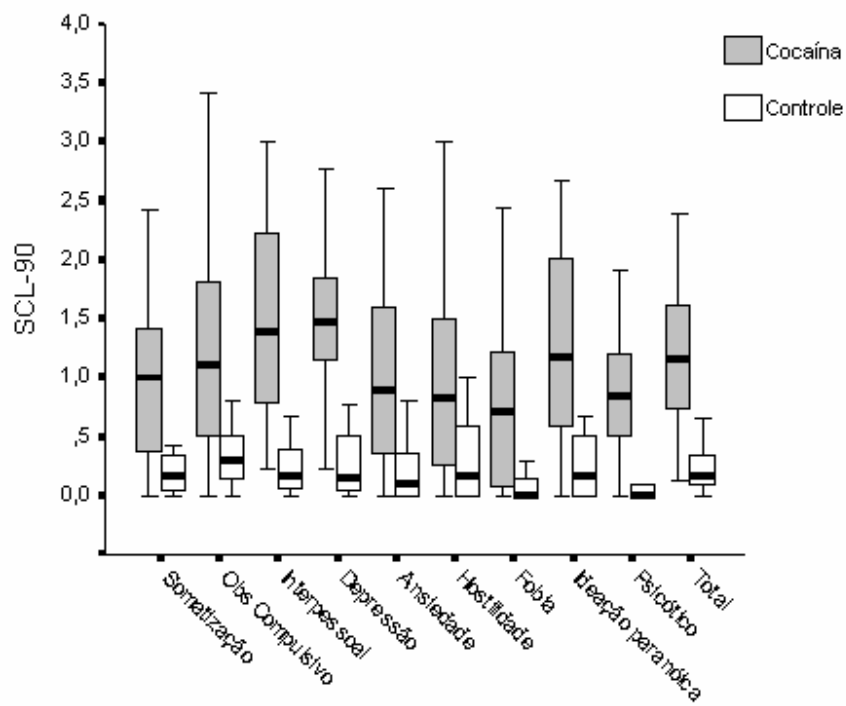
Salário Mínimo (SM) = 240,00 R\$

Figura 1: Desempenho Cognitivo nos subtestes da escala WAIS-R e no Span de Palavras:



* Nível de significância < 5%.

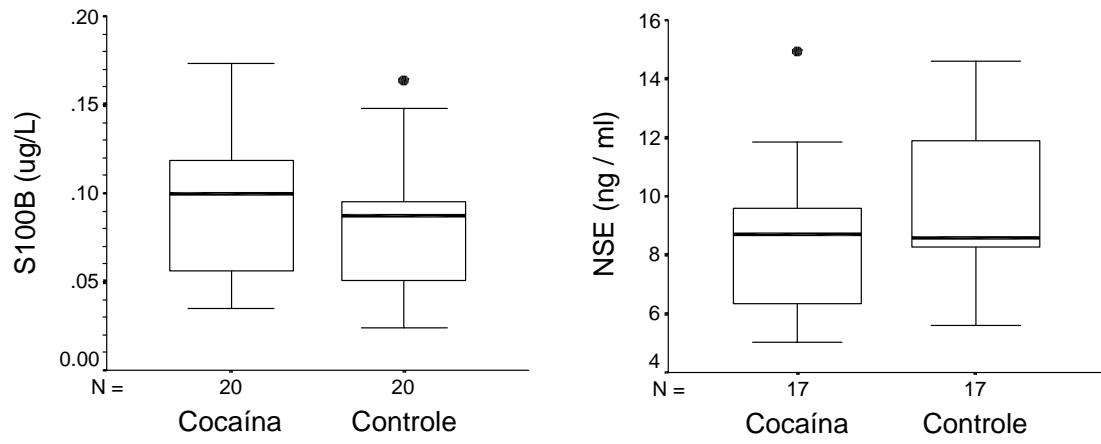
Figura 2: Sintomas Psiquiátricos referidos na semana anterior ao estudo:



* Todos os níveis de significância foram menores do que 0,01.

** Os escores dessa escala variam de 0 a 4.

Figura 3: Níveis séricos de S100B e NSE:



ANEXOS

8. DIVULGAÇÃO PARCIAL DOS RESULTADOS E PRÊMIOS:

1 - Apresentação de tema livre no XIV Salão de Iniciação Científica da UFRGS, de 2 a 6 de dezembro de 2002: Desempenho cognitivo de usuários crônicos de cocaína comparados com controles. Baldino A, Boni R, Genro V, Melo W, Diemen L, Soncini N, Kessler F, Pechansky F.

2- Apresentação de 2 pôsteres no Congresso do College on Problems of Drug Dependence, vinculado ao National Institute on Drug Abuse, ocorrido de 13 a 19 de junho em Miami, Estados Unidos:

a) Neurobiochemical Serum markers NSE and S100B protein in chronic cocaine users. Kessler FHP, Pechansky F, de Boni R, Baldino ACW, Genro V, Melo W, Soncini N, Tort ABL, Portela LVC, Souza DO.

b) Cognitive performance of chronic cocaine dependents compared with controls. Kessler F, Baldino ACW, Boni R, Genro V, Melo W, Diemen L, Soncini N, Pechansky F.

3 – Prêmio Viagem (Travel Award) para a apresentação dos pôsteres descritos acima, no referido Congresso.

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Nome do paciente:

Número no estudo:

Data de nascimento:

Informações sobre o estudo:

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento sobre ele. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre a pesquisa. Em caso de qualquer dúvida quanto a este projeto ou sobre os seus direitos, você deverá contatar o **Dr. Felix Henrique Paim Kessler pelo telefone (051) 332 8172, nos dias úteis, das 9 às 20 horas.**

O objetivo deste estudo é identificar se existe relação entre a quantidade de uma substância chamada S100B no sangue e o uso de cocaína. Esta substância poderá ser útil para mostrar os danos causados por esta droga, além de ajudar no entendimento e tratamento deste problema.

Se você concordar em participar dessa pesquisa, você responderá a alguns questionários, realizará um exame de urina e um exame de sangue. É importante que você saiba que o único risco a que você será submetido é o da punção venosa (retirada de sangue através de uma agulha), que é um procedimento comum e de baixo risco, podendo ocorrer uma pequena inflamação ou infecção no local. Serão retirados 5 ml de sangue (equivalente a uma colher de sopa), o que não compromete a sua saúde. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área de saúde com competência técnica para tal.

Você poderá desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo para tal, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser realizado.

Sua colaboração neste estudo visa aumentar o conhecimento científico sobre o uso da cocaína. Portanto, você estará contribuindo para o desenvolvimento médico nesta área, apesar de não haver um ganho financeiro específico ao participar deste projeto de pesquisa.

Os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente, ou seja, em segredo. Os resultados deste estudo poderão ser publicados em um jornal científico, mas você não será identificado por nome.

Eu,declaro que:

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.
2. Recebi uma explicação do objetivo do projeto de pesquisa, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O médico me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste projeto.
3. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do projeto a qualquer momento.
4. Estou ciente de que as informações colhidas durante a pesquisa são essenciais para a avaliação final dos resultados.
5. Autorizo que estas informações sejam utilizadas confidencialmente pela equipe de pesquisa, assim como poderão ser publicadas, em anonimato (o voluntário não poderá ser identificado).

Assinatura do Paciente

Ass: _____

Data:

Assinatura do Pesquisador Responsável:

Ass: _____

Data:

QUESTIONÁRIO PARA AVALIAR OS CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Nome: _____

Número no estudo: _____ **Data:** ____/____/____

Questionário para ser respondido com a ajuda de um entrevistador:

1. Você sabe ter alguma doença atualmente? Qual?

2. Você faz algum tipo de tratamento médico? Qual?

3. Você já recebeu algum diagnóstico psiquiátrico? Qual?

4. Você toma algum tipo de medicação? Qual?

5. Você já teve alguma doença neurológica? Qual?

6. Marque com um X se você é portador ou já sofreu de alguma das doenças abaixo listadas:

	SIM	NÃO
a. Traumatismo Craniano	_____	_____
b. Acidente Vascular Cerebral (“derrame”)	_____	_____
c. Síndrome de Down	_____	_____
d. Doença de Alzheimer	_____	_____
e. Melanoma (“câncer de pele”)	_____	_____
f. HIV (AIDS)	_____	_____
g. HTLV-1 (“paraparesia espástica tropical)	_____	_____

PERFIL DO CONSUMO DE COCAÍNA

1. Quando consumiu cocaína pela primeira vez?

2. Qual a forma utilizada inicialmente?
 cheirada fumada (crack) injetada
3. Quanto tempo você levou para que o seu consumo de cocaína se tornasse mais freqüente e intenso? _____
4. Alguma vez fumou crack (pasta, pedra)? sim não
5. Alguma vez injetou-se cocaína? sim não
6. Atualmente, qual a forma utilizada?
 cheirada fumada (crack) injetada
7. Em média, qual a quantidade de cocaína consumida por semana (em gramas)? _____ gramas
8. Qual o gasto semanal em reais com cocaína? _____ reais por semana
9. Em média, quantos dias por semana você consome cocaína?
 1(um) 2(dois) 3(três)
 4(quatro) 5(cinco) 6(seis)
 7(sete)
10. O consumo de cocaína costuma acontecer em “noitadas”, “sessões” ou “binges” ? (episódios de consumo intenso ininterrupto por várias horas ou dias de grande quantidade de cocaína, seguindo-se por dias de abstinência)
 sim não
11. Em que situações o consumo costuma ocorrer? (assinale as alternativas que se aplicarem)
 sozinho com amigos com cônjuge com parceiro sexual
 em casa em festas no trabalho Outras: _____

- redução da produtividade no trabalho/rendimento na escola
- prejudicou relacionamento com chefe/professores
- tempo excessivo nos intervalos
- foi despedido/expulso da escola
- foi despedido/expulso da escola
- Outras: _____

18. Assinale abaixo qualquer efeito do consumo de cocaína na situação econômica/ financeira do paciente:

- gastou todo dinheiro guardado que tinha
- passou a vender objetos pessoais
- incapacidade de arcar com suas despesas e contas
- ficou com dívidas
- envolvimento em atividades ilícitas para obter dinheiro para consumo
- Outras: _____

19. Assinale qualquer consequência legal do consumo:

- detido por porte/posse
- prisão por tráfico
- prisão por outras atividades ilícitas relacionadas ao consumo
- Outras: _____

20. O consumo de cocaína promoveu alguma das situações abaixo (assinale todas que ocorreram):

- acidente automobilístico
- brigas (físicas com outras pessoas)
- ter relação sexual indesejada
- feriu fisicamente outra pessoa
- isolamento da família
- isolamento dos amigos
- envolvimento com tráfico(mesmo pequeno tráfico)
- ausência do trabalho
- tentativa de suicídio

21. Quando (data) você consumiu cocaína pela última vez?

22. Qual a dose consumida nessa última vez?

23. Qual a via utilizada?

ESCALA DE INTENSIDADE DA DEPENDÊNCIA DE COCAÍNA

Nome: _____ Data: __ / __ / _____

Número no estudo: _____

		SIM	NÃO
01	Você vem tendo dificuldade de recusar cocaína quando esta lhe é oferecida?		
02	Você tem a tendência de consumir toda a quantidade de cocaína que têm em mãos, mesmo quando deseja guardar um pouco para outra ocasião?		
03	Você já tentou parar seu consumo de cocaína, mas viu que “alguma coisa” fazia sempre você recair?		
04	Você às vezes fica consumindo cocaína durante 12 ou 24 horas seguidas?		
05	Você precisa ter consumido cocaína para se sentir bem (“estar legal”) ?		
06	Você acha, ou mesmo tem medo de que as coisas fiquem aborrecidas e você infeliz sem a cocaína?		
07	Você teme que não seria capaz de cumprir suas obrigações e funções sem o consumo de cocaína?		
08	Ver cocaína, pensamentos sobre a droga ou a simples menção do nome despertam em você um desejo irresistível de usar cocaína?		
09	Algumas vezes você chega a ficar preocupado com os seus pensamentos sobre a cocaína?		
10	Você sente, pelo menos às vezes, uma compulsão irresistível de consumir cocaína?		
11	Você se acha psicologicamente dependente da cocaína?		
12	Você às vezes se sente culpado ou envergonhado por consumir cocaína? Isto faz com que se sinta mal?		
13	Você tem ficado mais isolado ou passado menos tempo com pessoas “caretas” desde que tem consumido cocaína ?		
14	Você tem medo da força de seu hábito de consumir cocaína?		
15	Você tende a passar seu tempo com determinadas pessoas ou freqüentar certos lugares por saber que a cocaína estará disponível?		
16	Você consome cocaína durante o trabalho? (inclui para ir trabalhar e nos intervalos)		
17	Algumas pessoas têm falado que seu comportamento ou que sua personalidade mudou , mesmo que estas pessoas não saibam do seu consumo de cocaína?		
18	Seu consumo de cocaína resultou em abuso de álcool?		

19	Você costuma dirigir automóvel sob o efeito (intoxicado) de cocaína?		
20	Você deixou (negligenciou) alguma responsabilidade em casa ou no trabalho por causa do consumo?		
21	Você percebe que alguns (ou vários) dos valores que você tinha antes mudaram após você ter começado a consumir cocaína?		
22	Você já se envolveu com tráfico para ter dinheiro para comprar cocaína? (Inclui pequeno tráfico e para amigos)		
23	Você acha que usaria maior quantidade de cocaína se tivesse mais dinheiro ou tivesse acesso mais fácil?		
24	Você esconde seu consumo de cocaína de seus amigos mais próximos ou de sua família por temer as reações desses?		
25	Você se desinteressou por atividades saudáveis que antes você tinha? (Exercícios, esportes, lazer)		
26	Você se desinteressou por seu trabalho ou sua carreira profissional desde que consome cocaína?		
27	Você percebe que às vezes mente ou dá desculpas estranhas por causa do seu consumo de cocaína?		
28	Você tende a diminuir ou negar a intensidade do consumo de cocaína e dos problemas que este causou?		
29	Você já teve dificuldades em interromper o consumo mesmo quando percebia que este estava lhe trazendo problemas?		
30	Seu consumo prejudicou seriamente seu trabalho ou carreira profissional?		
31	Você acha que não conseguiria ter uma vida “normal” e satisfatória sem consumir cocaína?		
32	Você tem tido problemas financeiros devido ao seu consumo de cocaína?		
33	Você tem tido problemas com seu companheiro (a) ou cônjuge por causa de seu consumo de cocaína?		
34	Seu consumo de cocaína causou resultados negativos ou algum problema na sua saúde física?		
35	A cocaína tem alterado seu estado de humor, ânimo ou outra função de seu estado mental?		
36	Sua atividade sexual tem sido prejudicada (em intensidade ou satisfação) por seu de cocaína?		
37	Você tornou-se menos sociável após ter aumentado seu consumo de cocaína?		
38	Você perdeu dias de trabalho ou de escola pelo consumo de cocaína?		

TOTAL: _____(sim)/38

UNIVERSIDADE DE COIMBRA - FACULDADE DE MEDICINA
CLÍNICA PSIQUIÁTRICA E PSICOLOGIA MÉDICA

ENTREVISTA DIAGNÓSTICA PARA ESTUDOS GENÉTICOS
Versão Portuguesa

(Ordem alfabética)

Ana Maria Dourado

António Ferreira de Macedo

Carlos Pato

Isabel Coelho

José Marques Valente

Maria Helena P. de Azevedo

Michele Pato

2001

I. ABUSO E DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL

Vou fazer-lhe uma série de perguntas sobre o consumo de álcool e drogas. Vou usar a palavra "frequentemente" em algumas dessas perguntas; por frequentemente queremos dizer três ou mais vezes. Agora gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre bebidas alcoólicas tais como cerveja, vinho, espumantes, ou bebidas fortes como vodka, gin, ou whisky.

- | | <u>NÃO</u> | <u>SIM</u> |
|---|------------|------------|
| 1. Alguma vez tomou uma bebida alcoólica? | 0 | 1 |
| 1.a) (SE NÃO:) Então, nunca tomou nem uma bebida alcoólica? | 0 | 1 |

SE NÃO, PASSAR PARA ABUSO DE DROGAS (PÁG. 58).

LOCAL OPCIONAL

NÃO SIM

2. Vamos começar pela última semana. Tomou alguma bebida contendo álcool, na última semana?

0 1

SE NÃO, PASSAR PARA P.4.

Nós gostaríamos de saber o número de bebidas que tomou em cada dia da semana passada. Vamos começar por ontem, isto é _____ **(Registe o dia da semana).**

3. Quantas bebidas de **(Tipo de Bebida)** tomou **(dia)**?
(Registe na coluna I abaixo.)

3.a) Quanto tempo demorou a beber essa quantidade?
(Registe na coluna II abaixo.)

ENTREVISTADOR: Perguntar todos os tipos de bebidas e depois continue para o dia seguinte. Se "NÃO SEI" ou "NÃO ME LEMBRO", cotar "DE"

Dia da última semana	CERVEJA		VINHO		BEBIDAS FORTES	
	I. <u>BEBIDAS</u>	II. <u>MIN</u>	I. <u>BEBIDAS</u>	II. <u>MIN</u>	I. <u>BEBIDAS</u>	II. <u>MIN</u>
Segunda	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Terça	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Quarta	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Quinta	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Sexta	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Sábado	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Domingo	_____	_____	_____	_____	_____	_____

NÃO SIM

4. Acha que o que bebeu/não bebeu na semana passada, corresponde ao que é típico dos seus hábitos de bebida?

0 1

5. Alguma vez tomou bebidas alcoólicas regularmente-- isto é, pelo menos uma vez por semana, durante seis meses ou mais? NÃO SIM
0 1

SE NÃO, PASSAR PARA P.7.

LOCAL OPCIONAL

5.a) (SE SIM:) Que idade tinha a primeira vez que começou a beber regularmente? IDADE IN

(SE P.4 FOR NÃO--SEMANA PASSADA NÃO TÍPICA:) Gostaríamos de saber o número de bebidas contendo álcool, que tomaria numa semana típica nos últimos seis meses em que bebesse.

6. Durante uma semana típica, no (Dia) quantas bebidas (Tipo de bebida) toma? (Registrar na coluna I abaixo)

6.a) Quanto tempo demorou a beber essa quantidade? (Registe na coluna II abaixo.)

ENTREVISTADOR: Perguntar todos os tipos de bebidas e depois continue para o dia seguinte. Se "NÃO SEI" ou "NÃO ME LEMBRO", cotar "DE"

Dia da semana	CERVEJA		VINHO		BEBIDAS FORTES	
	I. <u>BEBIDAS</u>	II. <u>MIN</u>	I. <u>BEBIDAS</u>	II. <u>MIN</u>	I. <u>BEBIDAS</u>	II. <u>MIN</u>
Segunda	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Terça	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Quarta	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Quinta	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Sexta	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Sábado	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Domingo	_____	_____	_____	_____	_____	_____

7. Alguma vez se embriagou--isto é, em que ficasse com a voz empastada ou se sentisse desequilibrado? NÃO SIM
0 1

SE NÃO A P.5 E P.7, PASSAR PARA ABUSO DE DROGAS (PÁGINA 58).

BEBIDAS

8. Qual foi a maior quantidade de bebidas alcoólicas que alguma vez tomou, num período de 24 horas?

Registrar resposta: _____

EQUIVALÊNCIA DE BEBIDAS FORTES:

UM CÁLICE = 01

2,5 DECILITROS = 06

5 DECILITROS = 12

7,5 DECILITROS = 18

1 LITRO = 24

EQUIVALÊNCIA DE VINHOS:

COPO = 1

GARRAFA = 6

TRAÇADO = 1/2

EQUIVALÊNCIA DE CERVEJAS

GARRAFA/LATA = 1

GRADE = 24

SE 3 BEBIDAS OU MENOS PASSAR PARA ABUSO DE DROGAS (PÁGINA 58).

9. Alguma vez sentiu que devia diminuir o consumo de bebidas?

NÃO SIM
0 1

LOCAL OPCIONAL

9.a) (SE SIM:) Que idade tinha quando pela primeira vez sentiu que devia diminuir o consumo de bebidas?

IDADE IN

10. As pessoas aborreceram-no ou criticaram o seu consumo de bebidas?

NÃO SIM
0 1

11. Alguma vez se sentiu arrependido ou culpado por causa de beber?

0 1

12. Alguma vez a primeira coisa que fez de manhã foi beber para acalmar os nervos ou para curar a ressaca?

0 1

ENTREVISTADOR: SE P.9-12 FOREM TODAS NÃO, PASSAR PARA ABUSO DE DROGAS (PÁGINA 58).

*13. Tentou frequentemente deixar de beber/diminuir o consumo de bebidas? 0 1

LOCAL OPCIONAL

13.a) (SE SIM:) Que idade tinha a primeira vez?

IDADE IN

- | | <u>NÃO</u> | <u>SIM</u> |
|---|------------|-----------------------|
| *14. Alguma vez tentou deixar de beber ou diminuir o consumo de bebidas e achou que não era capaz? | 0 | 1 |
| 15. Andou mais que uma vez em borgas ou nos copos em que continuou a beber durante dois ou mais dias sem ficar no seu juízo perfeito? | <u>NÃO</u> | <u>SIM</u> <u>UMA</u> |
| | 0 | 1 2 |

LOCAL OPCIONAL	
15.a) (SE SIM:) Que idade tinha a <u>primeira vez</u> ?	IDADE IN <input type="text"/> <input type="text"/>

- | | <u>NÃO</u> | <u>SIM</u> |
|---|------------|------------|
| *16. Frequentemente começou a beber depois de ter prometido a si mesmo que não o faria ou frequentemente bebeu mais do que tencionava? | 0 | 1 |
| *17. Alguma vez houve um Período em que passou tanto tempo a beber ou a recuperar dos efeitos da bebida, que pouco tempo tinha para qualquer outra coisa? | 0 | 1 |
| 18. Alguma vez a bebida lhe causou : | | |
| 18.a) problemas no trabalho ou na escola? | 0 | 1 |
| 18.b) meter-se em brigas enquanto bebia? | 0 | 1 |
| 18.c) ouvir críticas da sua família, amigos, médico ou padre por causa de beber? | 0 | 1 |
| 18.d) perder amigos? | 0 | 1 |
| *18.e) (SE ALGUM SIM NA P.18 a-d ACIMA:) Continuou a beber depois de saber que lhe causava qualquer desses problemas? | 0 | 1 |

LOCAL OPCIONAL	
18.f) (SE ALGUM SIM:) Que idade tinha a <u>primeira vez</u> ? (Mencionar itens cotados SIM em P.18.a-d acima)	IDADE IN <input type="text"/> <input type="text"/>

- | | <u>NÃO</u> | <u>SIM</u> |
|--|------------|------------|
| 19. Alguma vez precisou de beber mais para obter um efeito, ou achou que já não conseguia ficar alegre ou embriagado com a quantidade que costumava beber? | 0 | 1 |
| ENTREVISTADOR: Entregar cartão de consumo de álcool "A" à pessoa | | |
| *19.a) (SE SIM:) Diria 50% mais? | 0 | 1 |
| 20. Algumas pessoas tentam controlar o que bebem estabelecendo regras, como nunca beber fora das refeições ou desviarem-se dos amigos ou beber sózinho. Alguma vez estabeleceu algum tipo de regras para controlar a bebida? | 0 | 1 |
| *21. Enquanto bebia alguma vez desistiu ou diminuiu muito | | |

- actividades importantes, tais como desportos,
trabalho ou estar com parentes e amigos? 0 1
- 21.a) (SE SIM:) Isso aconteceu mais do que uma vez? 0 1
22. Alguma vez teve problemas com o guiar, como ter um acidente,
por causa da bebida? NÃO SIM
0 1
- | | | |
|---|---|----------|
| LOCAL OPCIONAL | | IDADE IN |
| 22.a) (SE SIM:) Que idade tinha a <u>primeira vez</u> que isso aconteceu? | <input type="text"/> <input type="text"/> | |
23. Alguma vez foi preso por guiar embriagado? NÃO SIM
0 1
- | | | |
|---|---|----------|
| LOCAL OPCIONAL | | IDADE IN |
| 23.a) (SE SIM:) Que idade tinha a <u>primeira vez</u> que isso aconteceu? | <input type="text"/> <input type="text"/> | |
24. Alguma vez foi preso ou detido pela polícia
mesmo que fosse só por poucas horas, por causa
do seu comportamento embriagado (sem ser por guiar embriagado)? NÃO SIM
0 1
- | | | |
|---|---|----------|
| LOCAL OPCIONAL | | IDADE IN |
| 24.a) (SE SIM:) Que idade tinha a <u>primeira vez</u> que isso aconteceu? | <input type="text"/> <input type="text"/> | |
- *25. Esteve frequentemente alegre devido à bebida
numa situação em que isso aumentou a possibilidade
de se ferir-- por exemplo, quando a guiar, usar facas,
armas ou máquinas, atravessar as ruas, ou nadar? NÃO SIM
0 1
- *26. Frequentemente faltou ao trabalho ou não cuidou das responsabilidades
domésticas por causa da bebida ou da ressaca? 0 1
- | | | |
|---|---|----------|
| LOCAL OPCIONAL | | IDADE IN |
| 26.a) (SE SIM:) Que idade tinha a <u>primeira vez</u> que isso aconteceu? | <input type="text"/> <input type="text"/> | |
27. Alguma vez teve perdas de memória, sem ter desmaiado, NÃO SIM

mas bebeu de tal modo que no dia seguinte não era capaz de se lembrar coisas que tinha dito ou feito? 0 1

LOCAL OPCIONAL	IDADE IN
27.a) (SE SIM:) Que idade tinha a <u>primeira vez</u> que isso aconteceu?	<input type="text"/> <input type="text"/>

NÃO SIM

28. Alguma vez bebeu coisas fora do normal tais como álcool, líquidos para desinfeção da boca, extracto de baunilha, xarope para a tosse ou qualquer outro líquido contendo álcool não destinado a ser bebido? 0 1

29. Alguma vez teve algum dos seguintes problemas quando parou ou diminuiu a bebida?

ALGUMA VEZ			OCORREU CONJUNTA/		
NÃO SIM			NÃO SIM		

ENTREVISTADOR: Cotar na coluna I

29.a) Não conseguia dormir? 0 1 0 1

29.b) Sentia-se ansioso, deprimido ou irritável? 0 1 0 1

29.c) Tinha suores? 0 1 0 1

29.d) O seu coração batia depressa? 0 1 0 1

29.e) Tinha náuseas ou vómitos? 0 1 0 1

29 .f) Sentia-se fraco? 0 1 0 1

29. g) Tinha dores de cabeça? 0 1 0 1

*29 .h) Tinha tremores (mãos a tremer)? 0 1 0 1

29.i) Via coisas que realmente não existiam? 0 1 0 1

29.j) Tinha delírios, isto é, em que se sentia fora de si, com muitos tremores, ou se sentia muito assustado ou nervoso? 0 1 0 1

29.k) Tinha desmaios, ataques ou convulsões, em que perdia os sentidos ou caía no chão, tendo dificuldade em lembrar-se do que acontecia? 0 1 0 1

ENTREVISTADOR: SE TODAS NÃO EM P.29.a-k ACIMA, PASSAR PARA P.30. SE SÓ UM SIM PASSAR PARA P.29.n.
--

NÃO SIM

*29.l) Houve alguma vez uma altura em que dois ou mais

desse sintomas apareceram juntos?	0	1
29.m) (SE SIM:) Quais? (Cotar na coluna II.)		
*29.n) Em três ou mais ocasiões diferentes bebeu para impedir o aparecimento de qualquer desses sintomas ou para deixar de os ter?	0	1
30. Há vários outros problemas de saúde que podem resultar de longos períodos em que se bebe. Alguma vez a bebida:		
30.a) lhe causou doença do fígado ou icterícia?	0	1
	<u>NÃO</u>	<u>SIM</u>
30.b) lhe provocou doenças do estômago ou lhe fez vomitar sangue?	0	1
30.c) lhe causou formigueiros/adormecimentos nos pés por muitas horas?	0	1
30.d) lhe causou problemas de memória mesmo quando não andava a beber (não incluindo blackouts)?	0	1
30.e) lhe causou pancreatite?	0	1
30.f) lhe causou doença no coração (miocardiopatia)?	0	1
30.g) lhe causou outros problemas? (SE OUTRO:) Especifique: _____	0	1
SE NÃO A TODOS, PASSAR PARA P.31.		
*30.h) Continuou a beber sabendo que a bebida lhe causou problemas de saúde?	<u>NÃO</u>	<u>SIM</u>
	0	1
*31. Alguma vez continuou a beber quando sabia que tinha qualquer (outra) doença física grave que podia piorar por causa da bebida?	0	1
(SE SIM:) Que doença? _____		
32. Enquanto bebia, alguma vez começaram ou se agravaram quaisquer problemas psicológicos tais como sentir-se deprimido, sentir-se paranóide, ter problemas em pensar claramente, ouvir, cheirar ou ver coisas, ou sentir-se excitado?	0	1
(SE SIM:) Especificar quais os problemas, ler as subperguntas apropriadas para confirmar a resposta e cotar.		
Especifique: _____		

32.a) sentir-se deprimido ou desinteressado pelas coisas durante mais que 24 horas ao ponto de isso interferir com o seu funcionamento?	0	1
32.b) sentir-se paranóide ou desconfiado das pessoas durante mais que 24 horas ao ponto de isso interferir nas suas relações com as pessoas?	0	1
32.c) ter tais problemas em pensar claramente ao ponto de isso interferir com o seu funcionamento?	0	1
32.d) ouvir, ver ou cheirar coisas que realmente não existiam?	0	1
32.e) sentir-se excitado ou facilmente assustado ou nervoso ao ponto de isso interferir com o seu funcionamento?	0	1
*32.f) (SE ALGUM SIM EM P.32.a-e ACIMA: Continuou a beber depois de saber que isso lhe causava qualquer um desses problemas?)	0	1
33. Alguma vez fez tratamento por causa de um problema com a bebida?	0	1
(SE SIM:) Esse tratamento foi...		
33.a) falar com um profissional?	0	1
33.b) AA ou outro grupo de auto-ajuda?	0	1
33.c) consulta externa?	0	1
33.d) internamento?	0	1
33.e) outro? Especifique. _____	0	1

ENTREVISTADOR: VERIFICAR RESPOSTAS A P.9-33. SE TODAS COTADAS NÃO, PASSAR PARA P.37.

34. Disse-me que teve essas experiências tais como (Rever sintomas positivos com (*) nas P13-33). Enquanto andava a beber, alguma vez teve pelo menos três destas experiências ocorrendo em qualquer altura dentro do mesmo período de 12 meses?	0	1
---	---	---

(SE SIM:)

34.a) Que idade tinha a primeira vez quando pelo menos três

NÃO SIM

IDADE IN

dessas experiências ocorreram dentro do mesmo período de 12 meses?

REG IDADE

34.b) Que idade tinha a última vez quando pelo menos três dessas experiências ocorreram dentro do mesmo período de 12 meses?

NÃO SIM

35. ENTREVISTADOR: Cotar **SIM** se pelo menos 2 sintomas da perturbação persistiram durante pelo menos um mês ou ocorreram durante um período maior de tempo.

0 1

(SE NÃO ESTÁ CLARO, PERGUNTAR:) Contou-me que teve essas experiências tais como (**Rever sintomas positivos com (*) nas P.13-32**)

Enquanto andava a beber, houve alguma vez pelo menos um mês durante o qual pelo menos dois destes ocorreram persistentemente?

(SE NÃO:) Houve alguma vez um período maior de tempo durante o qual pelo menos dois destes ocorreram repetidamente?

(SE SIM:)

IDADE IN

35.a) Que idade tinha a primeira vez quando pelo menos duas dessas experiências ocorreram persistentemente?

35.b) Que idade tinha a última vez quando pelo menos duas dessas experiências ocorreram persistentemente?

REG IDADE

LOCAL OPCIONAL

36. Que idade tinha a primeira (segunda/terceira) vez que teve qualquer um desses problemas relacionados com o álcool? Qual foi o primeiro (segundo/terceiro) problema que teve?

IDADE IN

36.a) Primeiro _____

36.b) Segundo _____

36.c) Terceiro _____

37. Quando bebeu bebidas alcoólicas pela última vez?

Dia

Mês

Ano

H. ABUSO E DEPENDÊNCIA DE DROGAS

MARIJUANA

1. Alguma vez usou marijuana? NÃO SIM
0 1

SE NÃO, PASSAR PARA P.17

1.a) (SE SIM:) Usou marijuana pelo menos 21 vezes num só ano? 0 1

SE NÃO, PASSAR PARA P.17

2. Qual foi o período mais demorado em que usou marijuana quase todos os dias? DIAS

2.a) (SE MAIS QUE 30 DIAS:) Quando foi isso? - -
DIA MÊS ANO

*3. Alguma vez houve algum período de um mês ou mais em que a maior parte do seu tempo fosse ocupado usando marijuana, procurando marijuana ou recuperando dos seus efeitos? NÃO SIM
0 1

4. Enquanto consumia marijuana, alguma vez teve quaisquer problemas psicológicos tais como sentir-se deprimido, sentir-se paranóide, ter problemas em pensar claramente, ouvir, cheirar ou ver coisas, ou sentir-se excitado?

(SE SIM:) **Especificar quais os problemas, ler as subperguntas apropriadas para confirmar a resposta e cotar.**

Especifique: _____

4.a) sentir-se deprimido ou desinteressado pelas coisas durante mais que 24 horas ao ponto de isso interferir com o seu funcionamento? 0 1

4.b) sentir-se paranóide ou desconfiado das pessoas durante mais que 24 horas ao ponto de isso interferir nas suas relações com as pessoas? 0 1

4.c) ter problemas em se concentrar ou ter tais problemas em pensar claramente durante mais que 24 horas ao ponto de isso interferir com o seu funcionamento? 0 1

4.d) ouvir, ver ou cheirar coisas que realmente não existiam? 0 1

4.e) sentir-se excitado ou facilmente assustado ou nervoso ao ponto de isso interferir com o seu funcionamento? 0 1

*4.f) (SE SIM A QUALQUER P.4.a-e:) Continuou a consumir marijuana depois de saber que isso lhe causava esses problemas?	0	1
	<u>NÃO</u>	<u>SIM</u>
*5. Frequentemente quis diminuir ou tentou diminuir o consumo de marijuana?	0	1
*6. Alguma vez tentou diminuir o uso de marijuana e verificou que não conseguia?	0	1
*7. Consumiu marijuana mais frequentemente ou em maiores quantidades do que tencionava?	0	1
*8. Alguma vez precisou consumir maior quantidade de marijuana para obter um efeito, ou alguma vez achou que já não ficava eufórico com a quantidade que costumava consumir? ENTREVISTADOR: Cotar SIM se pelo menos 50% mais de consumo.	0	1
*9. Alguma vez a paragem ou diminuição lhe causou sentir-se mal fisicamente? (Co-ocorrência de sintomas tais como nervosismo, insónia, suores, náuseas, diarreia). (SE SIM:) Especificar: _____	0	1
*9.a) Frequentemente consumiu marijuana para estes sintomas de abstinência desaparecerem ou para impedir de os ter?	0	1
*10. Esteve frequentemente sob os efeitos de marijuana numa situação em que isso aumentou a possibilidade de se ferir--por exemplo, quando a guiar, usar facas, armas ou máquinas, atravessar as ruas, ou nadar?	0	1
11. Alguma vez alguém criticou o seu consumo de marijuana?	0	1
*11.a) (SE SIM:) Continuou a usar marijuana depois de pensar que isso lhe causava esse problema?	0	1
*12. Alguma vez desistiu ou diminuiu muito actividades importantes com amigos ou parentes ou no trabalho enquanto consumia marijuana?	0	1
*13. Esteve frequentemente alegre com o consumo de marijuana ou sofrendo os seus efeitos quando na escola, no trabalho, ou a cuidar das responsabilidades domésticas?	0	1
14. Alguma vez o consumo de marijuana lhe causou problemas legais, tais como ser preso por comportamento desordeiro, posse ou venda?	0	1

ENTREVISTADOR: SE P.3-14 TODAS NÃO, PASSAR PARA P.17

- NÃO SIM
15. Contou-me que teve essas experiências tais como (**Rever sintomas positivos com (*) nas P3-14**). Enquanto andava a consumir, marijuana alguma vez teve pelo menos três destas experiências ocorrendo em qualquer altura, dentro do mesmo período de 12 meses. 0 1
(SE SIM):
- IDADE IN
- 15.a) Que idade tinha a primeira vez, quando pelo menos três dessas experiências ocorreram dentro do mesmo período de 12 meses?
- REG IDADE
- 15.b) Que idade tinha a última vez, quando pelo menos três dessas experiências ocorreram dentro do mesmo período de 12 meses?
16. ENTREVISTADOR: Cotar **SIM** se pelo menos dois sintomas (P.3-14) da perturbação persistiram durante pelo menos um mês ou ocorreram repetidamente ao longo de um maior Período de tempo. 0 1
- (SE NÃO ESTÁ CLARO, PERGUNTAR:) Contou-me que teve essas experiências tais como (**Rever sintomas positivos com (*) nas P.3-14**). Enquanto andava a consumir marijuana, houve alguma vez pelo menos um mês durante o qual pelo menos dois desses ocorreram persistentemente?
 (SE NÃO:) Houve alguma vez um Período maior de tempo durante o qual pelo menos dois desses ocorreram repetidamente?
(SE SIM):
- 16.a) Que idade tinha a primeira vez quando pelo menos duas dessas experiências ocorreram persistentemente? IDADE IN
- 16.b) Que idade tinha a última vez quando pelo menos duas dessas experiências ocorreram persistentemente? REG IDADE
- 16.c) Quando consumiu marijuana pela última vez?
Dia Mês Ano

OUTRAS DROGAS

ENTREVISTADOR: Entregar cartão de consumo de drogas "A" à pessoa

17. Alguma vez consumiu qualquer destas drogas para se sentir bem ou alegre, ou se sentir mais activo ou alerta, ou quando elas não foram receitadas para si? Ou alguma vez

usou uma droga prescrita em quantidades maiores ou durante mais tempo que o prescrito?

17.a) (SE SIM:) Quais?

	A COC	B EST	C SED	D OP	E PCP	F AL	G SOL	H OUT	I COMB
NÃO	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SIM	1	1	1	1	1	1	1	1	1

SE TODAS NÃO, PASSAR PARA PSICOSES (PÁGINA 67).

17.b) ENTREVISTADOR: Para **cada** droga perguntar: Quantas vezes na sua vida consumiu (Droga)?

(SE DESCONHECE, PERGUNTAR:) Diria que foi mais de 10 vezes?

	A COC	B EST	C SED	D OP	E PCP	F AL	G SOL	H OUT	I COMB
# DE VEZES	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

17.c) (SÓ PARA CONSUMIDORES DE COCAÍNA E PCP:) A E
COC PCP
Que idade tinha quando consumiu pela primeira vez (droga)?

17.d) Alguma vez injectou uma droga? NÃO SIM
0 1

ENTREVISTADOR: SE TODAS AS DROGAS EM P.17.b FORAM CONSUMIDAS MENOS QUE 11 VEZES, PASSAR PARA PSICOSES (PÁG 67).

Para drogas consumidas 11 vezes ou mais, ordená-las de acordo com o número de vezes que foram consumidas e perguntar pelo menos as duas mais frequentemente consumidas.

18. Qual foi o Período mais longo em que consumiu (Droga) quase todos os dias? A B C D E
COC EST SED OP MES
DIAS

ENTREVISTADOR: Se nunca consumiu diariamente, cotar 000.

	A COC	B EST	C SED	D OP	E MIS
*19. Alguma vez houve algum Período de um mês ou mais em que a maior parte do seu tempo fosse ocupado a consumir (droga), procurando (droga) ou recuperando dos seus efeitos?	NÃO 0	0	0	0	0
	SIM 1	1	1	1	1

	A COC	B EST	C SED	D OP	E MIS
*20. Frequentemente quis diminuir ou tentou diminuir o consumo de (droga)?	NÃO 0	0	0	0	0
	SIM 1	1	1	1	1

*21. Alguma vez achou que não conseguia parar ou diminuir?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1

*22. Alguma vez precisou de consumir maiores quantidades de (droga) para obter um efeito, ou alguma vez achou que já não ficava eufórico com a quantidade que costumava consumir?

		<u>A</u> <u>COC</u>	<u>B</u> <u>EST</u>	<u>C</u> <u>SED</u>	<u>D</u> <u>OP</u>	<u>E</u> <u>MIS</u>
ENTREVISTADOR: Cotar SIM se pelo menos 50% mais de consumo.	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1

*23. Frequentemente desistiu ou diminuiu muito actividades importantes com amigos ou parentes ou no trabalho a fim de consumir (droga)?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1

*24. Frequentemente consumiu (droga) mais dias ou em maiores quantidades do que tencionava?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1

ENTREVISTADOR: Mostrar cartão de Uso de Drogas "B".

25. Alguma vez parar, diminuir, ou deixar de consumir (Droga) lhe causou qualquer um destes problemas?

25.a) sentir-se deprimido?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1

25.b) sentir-se nervoso, tenso, agitado, ou irritável?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1

25.c) sentir-se cansado, sonolento, ou fraco?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1

25.d) ter problemas em dormir?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1

25.e) ter aumento ou diminuição do apetite?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1

25.f) tremer ou estremecer?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1

25.g) ter suores ou febre?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1

	NÃO	0	0	0	0	
--	-----	---	---	---	---	--

25.h) ter náuseas ou vômitos?	SIM	1	1	1	1	1
	NÃO	0	0	0	0	0
25.i) ter diarreia ou dores de estômago?	SIM	1	1	1	1	1
	NÃO	0	0	0	0	0
25.j) ter água nos olhos ou corrimento nasal?	SIM	1	1	1	1	1
		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>
		<u>COC</u>	<u>EST</u>	<u>SED</u>	<u>OP</u>	<u>MIS</u>
	NÃO	0	0	0	0	0
25.k) ter dores musculares	SIM	1	1	1	1	1
	NÃO	0	0	0	0	0
25.l) bocejar?	SIM	1	1	1	1	1
	NÃO	0	0	0	0	0
25.m) ter o coração a bater muito depressa?	SIM	1	1	1	1	1
	NÃO	0	0	0	0	0
25.n) ter ataques?	SIM	1	1	1	1	1

(SE SIM:) Quantas vezes?

DE VEZES

ENTREVISTADOR: SE P.25.a-n SÃO TODAS NÃO, PASSAR PARA P. 28

		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>
		<u>COC</u>	<u>EST</u>	<u>SED</u>	<u>OP</u>	<u>MIS</u>
*26. Houve uma ocasião em que dois ou mais desses sintomas ocorreram juntos por causa de não andar a consumir (Droga) ?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1
*27. Frequentemente consumiu (Droga) para estes sintomas de abstinência desaparecerem ou para impedir de os ter?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1
28. Consumir (Droga) causou-lhe ter outros problemas de saúde físicos (sem ser problemas de abstinência)?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1

(SE SIM:)

Especifique: _____

*28.a) Continuou a consumir (Droga) depois de saber que isso lhe causava esse problema?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1
29. Alguma vez foi criticado pela família, amigos, padre, patrão, ou pessoas no trabalho ou escola por andar a consumir (Droga) ?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1
		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>
		<u>COC</u>	<u>EST</u>	<u>SED</u>	<u>OP</u>	<u>MIS</u>
*29.a) (SE SIM:) Continuou a consumir (Droga) depois de se aperceber que isso lhe causava um problema?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1
*30. Esteve frequentemente alegre com o consumo de (Droga) ou sofrendo os seus efeitos quando na escola, no trabalho, ou a cuidar das responsabilidades domésticas?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1
31. Alguma vez o consumo (Droga) , lhe causou problemas legais tais como ser preso por comportamento desordeiro, posse ou venda de droga?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1
32. Enquanto consumia (Droga) , alguma vez começaram ou se agravaram quaisquer problemas psicológicos tais como sentir-se deprimido, sentir-se paranóide, ter problemas em pensar claramente, ouvir, cheirar ou ver coisas, ou sentir-se excitado?						
(SE SIM:) Especificar quais os problemas, ler as subperguntas apropriadas para confirmar a resposta e cotar.						
Especifique: _____						

32.a) sentir-se deprimido ou desinteressado pelas coisas durante mais que 24 horas ao ponto de isso interferir com o seu funcionamento?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1
32.b) sentir-se paranóide ou desconfiado das pessoas durante mais que 24 horas ao ponto de isso interferir nas suas relações com as pessoas?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1
32.c) ter tais problemas em pensar claramente	NÃO	0	0	0	0	0

ao ponto de isso interferir com o seu funcionamento?	SIM	1	1	1	1	1
32.d) ouvir, ver ou cheirar coisas que realmente não existiam?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1
		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>
		<u>COC</u>	<u>EST</u>	<u>SED</u>	<u>OP</u>	<u>MIS</u>
32.e) sentir-se excitado ou facilmente assustado ou nervoso durante mais de 24 horas ao ponto de isso interferir com o seu funcionamento?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1
*32.f) (SE ALGUM SIM EM P.32.a-e:) Continuou a consumir (Droga) depois de saber que isso lhe causava qualquer um desses problemas?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1
*33. Esteve frequentemente sob os efeitos de (Droga) numa situação em que aumentasse a possibilidade de se ferir-- por exemplo, quando a guiar, usar facas, armas ou máquinas, atravessar as ruas, ou nadar?	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1
34. Disse-me que teve essas experiências tais como (Rever sintomas positivos com (*) nas P.19-33). Enquanto consumia (Droga) alguma vez teve pelo menos 3 destas , ocorrendo em qualquer altura, dentro do mesmo período de 12 meses? (SE SIM):	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1
34.a) Que idade tinha a <u>primeira vez</u> , quando pelo menos três dessas experiências ocorreram dentro do mesmo período de 12 meses?						
34.b) Que idade tinha a <u>última vez</u> , quando pelo menos três dessas experiências ocorreram dentro do mesmo período de 12 meses?						
35. ENTREVISTADOR: Cotar SIM se pelo menos 2 sintomas da perturbação persistiram durante pelo menos um mês ou ocorreram repetidamente durante um período. maior de tempo	NÃO	0	0	0	0	0
	SIM	1	1	1	1	1

IDADE IN

REG IDADE

(SE NÃO ESTÁ CLARO, PERGUNTAR:)

Contou-me que teve essas experiências tais como **(Rever sintomas positivos com (*) nas P.19-33)**. Enquanto andava a consumir drogas, houve alguma vez pelo menos um mês durante o qual pelo menos dois destes ocorreram persistentemente?

(SE NÃO:) Houve alguma vez um período maior de tempo durante o qual pelo menos dois destes ocorreram repetidamente?

(SE SIM:)

35.a) Que idade tinha a primeira vez quando pelo menos duas dessas experiências ocorreram persistentemente? IDADE IN

35.b) Que idade tinha a última vez quando pelo menos duas dessas experiências ocorreram persistentemente? REG IDADE

36. Alguma vez fez tratamento por causa de um problema de droga? NÃO SIM
0 1

(SE SIM:) Esse tratamento foi...

36.a) falar com um profissional? 0 1

36.b) NA ou outro grupo de auto-ajuda? 0 1

36.c) consulta externa? 0 1

36.d) internamento? 0 1

36.e) outro? (SE SIM:) Especifique. _____ 0 1

37. Quando foi a última vez que consumiu?

37.a) Cocaína?
Dia Mês Ano

37.b) Estimulantes?
Dia Mês Ano

CARTÃO “B” DE CONSUMO DE ALCOOL

LISTA DE SINTOMAS

Sentiu que devia diminuir o consumo de bebidas	_____
As pessoas aborreceram-no ou criticaram o seu consumo de beber	_____
Sentiu-se culpado por causa de beber	_____
A primeira coisa que fez de manhã foi beber	_____
Tentou frequentemente deixar de beber ou diminuir o consumo de bebidas.....	_____
Tentou deixar de beber ou diminuir o consumo de bebidas, mas não foi capaz.....	_____
Andou em borgas ou nos copos.....	_____
Começou a beber depois de ter prometido a si mesmo que não o faria ou bebeu mais do que tencionava	_____
Passou muito tempo a beber ou a recuperar dos efeitos da bebida	_____
Causou-lhe problemas tais como:.....	_____
problemas no trabalho ou na escola	
meter-se em brigas	
ouvir criticas par causa de beber, da sua familiar, amigos, médico ou padre	
perder amigos	
Precisou de beber mais para obter um efeito	_____
Estabeleceu regras para controlar a bebida.....	_____
Desistiu ou diminui actividades importantes	_____
Problemas com o guiar	_____
Foi preso por guiar embriagado.....	_____
Foi preso par causa do comportamento embriagado	_____
Bebeu em situações que aumentaram a possibilidade de se ferir	_____
Faltou ao trabalho ou não cuidou das responsabilidades domésticas	_____
Teve perdas de memória.....	_____
Bebeu coisas fora do normal tais como álcool, liquidos para desinfecção da boca.....	_____
Deixar de beber causou-lhe:	
não conseguir dormir	_____
sentir-se ansioso,deprimido ou irritável	_____
suores	_____
sentir-se fraco	_____
coração a bater mais depressa	_____
ter náuseas ou vómitos	_____
ter dores de cabeça.....	_____
ter tremores	_____
ver coisas que realmente não existiam	_____
ter delírios	_____
desmaios, ataques ou convulsões.....	_____
Causou problemas de saúde.....	_____
doença do figado	
doença do estômago	
formigueiros/adormecimentos nos pés	
problemas de memória	
pancreatite	
outros problemas	
Continuou a beber com estes problemas	_____
Continuou a beber sabendo que outra doença poderia ser agravada.....	_____
Começou ou agravou qualquer problema psicológico.....	_____
Fez tratamento por causa de beber	_____

CARTÃO DO CONSUMO DE MARIJUANA

LISTA DE SINTOMAS

Passou muito tempo a consumir marijuana ou a recuperar..... _____

Consumiu marijuana quando sabia que isso lhe causava problemas psicológicos..... _____

Tentou frequentemente diminuir o consumo de marijuana..... _____

Tentou diminuir o consumo de marijuana mas não conseguiu..... _____

Consumiu marijuana com mais frequentemente ou em maiores quantidades..... _____

Necessitou de consumir mais para obter um efeito..... _____

A diminuição do consumo causou-lhe:

Sentir-se nervoso..... _____

Não conseguir dormir (insónia)..... _____

Suores..... _____

Ter náuseas..... _____

Ter diarreia..... _____

Consumiu marijuana para deixar de ter estes sintomas..... _____

Esteve sob os efeitos da marijuana em situações em que isso aumentou a possibilidade de se ferir..... _____

Desistiu ou diminuiu actividades importantes..... _____

Esteve sob os seus efeitos quando na escola, trabalho ou a cuidar das responsabilidades domésticas..... _____

CARTÃO “A” DO CONSUMO DE DROGAS

A. Cocaína

Cocaína
Folhas de coca
Snif
Crack

B. Estimulantes

Anfetaminas
Metanfetamina
Speed
Comprimidos para emagrecer

C. Sedativos, hipnóticos e tranquilizantes

Drunfos
Valium
Librium
Xanax
Barbitúricos

D. Opiáceos

Heroína
Ópio
Buprex
Codeína
Petidina
Demerol
Metadona

E. PCP

Pó de anjo

F. Alucinogénios

LSD
Ácido
Mescal
Peiote
Cogumelos mágicos
Psilocibina
Êxtase

G. Solventes

Cola
Tolueno
Gasolina
Tinta
Diluyente

H. Outros

Óxido nitroso
Nitrito de amilo
Poppers
Butilnitrito
Nozes de betel

I. Combinação

Speedball

**CARTÃO “B” DO CONSUMO DE
DROGAS**

LISTA DE SINTOMAS

- A. Sentir-se deprimido
- B. Sentir-se nervoso, tenso, agitado, ou irritável
- C. Sentir-se cansado, sonolento, ou fraco
- D. Ter problemas em dormir
- E. Ter aumento ou diminuição do apetite
- F. Tremer ou estremecer
- G. Suores ou febre
- H. Náuseas ou vômitos
- I. Diarreia ou dores de estomago
- J. Ter água nos olhos ou corrimento nasal
- K. Ter dores musculares
- L. Bocejar
- M. Ter o coração a bater muito depressa
- N. Ter ataques

**CARTÃO “C” DO CONSUMO DE
DROGAS**

LISTA DE SINTOMAS

- Passou muito tempo a consumir (**droga**) ou a recuperar dos seus efeitos _____
- Tentou frequentemente diminuir o consumo (**droga**) _____
- Tentou frequentemente diminuir o consumo (**droga**), mas não conseguiu _____
- Necessitou de consumir mais para obter um efeito _____
- Desistiu ou diminuiu actividades importantes _____
- Consumiu (**droga**) mais frequentemente ou em maiores quantidades _____
- Dois destes sintomas ocorreram juntos por causa de não andar a consumir (**droga**):
- sentir-se deprimido, ansioso, irritável..... _____
 - sentir-se cansado, sonolento, fraco..... _____
 - ter problemas em dormir..... _____
 - ter aumento ou diminuição do apetite..... _____
 - tremer ou estremecer..... _____
 - ter suores ou febre..... _____
 - ter náuseas ou vômitos..... _____
 - ter diarreia ou dores de estômago..... _____
 - ter água nos olhos ou corrimento nasal..... _____
 - ter dores musculares..... _____
 - bocejar..... _____
 - ter o coração a bater muito depressa..... _____
 - ter ataques _____
- Consumiu (**droga**) para estes sintomas desaparecerem..... _____
- Consumiu (**droga**) sabendo que outras “doenças” se poderiam agravar _____
- Consumiu (**droga**) sabendo que o patrão, a família, etc, se opunham..... _____
- Esteve sob os efeitos da (**droga**) enquanto estava na escola, a trabalhar ou a
cuidar das responsabilidades domésticas _____
- Consumiu (**droga**) sabendo que isso lhe causava problemas psicológicos _____
- Esteve sob os efeitos da (**droga**) numa situação em que isso lhe aumentasse a possibilidade de se ferir..... _____
-

ANEXO

DIAGNOSTIC INTERVIEW FOR GENETIC STUDIES (DIGS)

Maconha:

Essa correlação de questões foi baseada no manual de instruções para a aplicação desse instrumento (DIGS):

Número da questão relacionada na DIGS	Critérios para Dependência de Maconha do DSM-III-R
Questão 3	Critério 5
Questões 4	Critério 7
Questões 5 e 6*	Critério 4
Questão 7	Critério 3
Questão 8	Critério 1
Questão 9 e 9a*	Critério 2
Questão 12	Critério 6

Quando 2 questões foram relacionadas ao mesmo critério do DSM-III-R, considera-se positivo o critério quando uma delas for afirmativa.

Número da questão relacionada na DIGS	Critérios para Abuso de Maconha do DSM-III-R
Questão 10	Critério 2
Questão 11 e 11a*	Critério 4
Questão 13	Critério 1
Questão 14	Critério 3

Cocaína:

No caso das questões relacionadas à cocaína, há um maior detalhamento dos sintomas de abstinência.

Felix (apenas para a análise com a Vânia, na tese colocar a tabela da Maristela)

Número da questão relacionada na DIGS	Critérios para Dependência de Cocaína do DSM-III-R
Questão 17	Critério 5
Questões 18 e 19	Critério 4
Questão 20	Critério 1
Questão 21	Critério 6
Questão 22	Critério 3
Questão 23 de a até n* e 25	Critério 2
Questão 26, 26 ^a e 29 de a até f	Critério 7

Maristela

Número da questão relacionada na DIGS	Crítérios para Dependência de Cocaína do DSM-III-R
Questão 19	Critério 5
Questões 20 e 21	Critério 4
Questão 22	Critério 1
Questão 23	Critério 6
Questão 24	Critério 3
Questão 25 de a até n* e 27	Critério 2
Questão 28, 28 ^a e 32 de a até f	Critério 7

* Quando 2 questões foram relacionadas ao mesmo critério do DSM-III-R, considera-se positivo o critério quando uma delas for afirmativa.

Felix

Número da questão relacionada na DIGS	Crítérios para Abuso de Cocaína do DSM-III-R
Questão 28	Critério 1
Questão	Critério 3
Questão 30	Critério 2
Questão 27 e 27a	Critério 4

Maristela

Número da questão relacionada na DIGS	Crítérios para Abuso de Cocaína do DSM-III-R
Questão 30	Critério 1
Questão 31	Critério 3
Questão 33	Critério 2
Questão 29 e 29a	Critério 4

A seção da DIGS relacionada ao álcool avalia tanto o consumo, abuso e dependência de álcool, segundo os critérios da DSM-III-R.

Número da questão relacionada na DIGS	Crítérios para Dependência de Álcool do DSM-III-R
Questão 13 e 14	Crítério 4
Questões 16	Crítério 3
Questão 17	Crítério 5
Questão 19	Crítério 1
Questão 21	Crítério 6
Questão 29 de a até n*	Crítério 2
Questão 30 de a até g,31 e 32 de a até f	Crítério 7

Número da questão relacionada na DIGS	Crítérios para Abuso de Álcool DSM-III-R
Questão 18 ^a e 26	Crítério 1
Questão 22 e 25	Crítério 2
Questão 23 e 24	Crítério 3
Questão 18b, c e d	Crítério 4