

# Alterações neuropsicológicas nas dependências químicas: foco em córtex pré-frontal e na adolescência como período crítico de maturação cerebral

Neuropsychological impairments in addiction: focus on prefrontal cortex and on adolescence as a critical period for brain maturation

Paulo Jannuzzi Cunha<sup>1</sup>

## Resumo

O presente artigo tem como objetivo revisar a literatura sobre os efeitos neuropsicológicos das substâncias psicoativas, incluindo o impacto nas funções executivas e tomada de decisões, levando a repercussões negativas na adesão ao tratamento e manutenção da abstinência. Alguns fatores antecedentes, como o TDAH, parecem aumentar a vulnerabilidade à dependência química. Ademais, o presente artigo vai discutir as mudanças comportamentais e emocionais que ocorrem na adolescência, um período crítico caracterizado por um processo complexo de maturação e reorganização cerebral, predominantemente em áreas do córtex pré-frontal do cérebro, que parece tornar o jovem mais propenso ao envolvimento em comportamentos de risco e abuso de substâncias.

**Descritores:** Neuropsicologia, Transtornos relacionados ao uso de álcool, Transtornos relacionados ao uso de substâncias, Síndrome de abstinência a substâncias, Cognição/efeitos das drogas, Córtex pré-frontal

## Abstract

The present paper aims to review the literature on the neu-

ropsychological effects of psychoactive substances, including its impact on executive functions and decision-making, leading to negative consequences on treatment retention and abstinence maintenance. Some premorbid factors, such as the ADHD, seem to increase the vulnerability to addiction. Also, the present article will discuss the behavioral and emotional changes which occur in the adolescence, a critical period characterized by a complex process of brain maturation and reorganization, predominantly in areas of the prefrontal cortex of the brain, which may increase the susceptibility of youths to risky-taking behaviors and substance abuse.

**Keywords:** Neuropsychology, Alcohol-related disorders, Substance-related disorders, Substance withdrawal syndrome, Cognition/drug effects, Prefrontal cortex

## Jovens, dependência química e funcionamento cognitivo

A adolescência é um período crucial para o desenvolvimento emocional, neuropsicológico e maturação do cérebro (Paus, 2005). É uma fase em que ocorrem mudanças significativas nas conexões neuronais do sistema nervoso central (SNC) (Giedd et al, 1999). Neste processo, após o aumento da quantidade de sinapses, que se dá praticamente até a adolescência, ocorre perda de massa cinzenta, até os 30 anos de idade, concomitante a um aumento progressivo de substância branca cerebral (Giedd et al, 1999). Acredita-se que as modificações neuronais, especialmente no córtex pré-frontal (CPF), levam a mudanças de comportamento, emoções e pensamentos do adolescente (Paus, 2005; Greydanus, Patel, 2005).

É neste contexto de modificações cerebrais que o jovem, particularmente dotado de curiosidade e necessidade de oposição, busca a sua própria identidade. Ele tende a apresentar alterações na modulação afetiva (oscilações do humor) e no controle da impulsividade, que podem influenciar em algumas das características de sua personalidade e no modo como enfrenta as situações com as quais se depara. Este conjunto

1. Neuropsicólogo. Pesquisador no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - Programa Equilíbrio e Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas (GREA-IPq-HC-FMUSP). Coordenador do Grupo de Ações e Projetos Associação Parceria Contra Drogas. Formado em Psicologia pela UNESP/Bauru e Especialista em Dependências Químicas e Neuropsicologia pelo Hospital das Clínicas da FM/USP. Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da USP

**Trabalho realizado:** Trabalho apresentado na III Jornada de Psicologia: Neurociências e Comportamento, realizada em junho de 2008, pelo Setor de Psicologia do Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental (CAISM) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSp)

**Endereço para correspondência:** Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas - IPq-HC-FMUSP. Paulo Jannuzzi Cunha. Rua Capote Valente, 439 - conj. 64 - 6º andar - Edifício Pinheiros Center - 05409-001 - Jardim América - São Paulo - SP - Brasil. Tel/Fax: + 55(11)3081-5050 / e@mail: pjcunha@usp.br

de sinais e sintomas de comportamento foi cunhado por psicanalistas como “síndrome da adolescência normal” (Aberastury, Knobel, 1981).

A busca da identidade e a impulsividade, características marcantes desta fase do desenvolvimento do cérebro, muitas vezes impelem o jovem a experimentar novos hábitos, típicos de sua turma ou do grupo em que pretende inserir-se (Greydanus, Patel, 2005). O adolescente parece querer experimentar emoções mais fortes, mas ainda não tem noção real e completa das consequências futuras de suas ações. Não é a toa que, nesta fase, geralmente, ocorre o surgimento de transtornos mentais (Paus et al, 2008), o envolvimento com atividades de risco e o abuso de drogas (Greydanus, Patel, 2005), sejam elas lícitas (álcool e tabaco), ou ilícitas (ex: maconha, cocaína, *ecstasy*, LSD, etc.).

De acordo com o National Institute on Drug Abuse (NIDA), o abuso de substâncias começa cedo, geralmente na adolescência, e tende a atingir o ápice em cerca de 10 anos. A droga que os jovens experimentam mais cedo é o álcool, seguida pelos solventes, maconha e cocaína/crack (Galduroz et al, 2004).

As drogas acionam o sistema de recompensa cerebral (*brain reward system*), através da recaptção de neurotransmissores tais como a noradrenalina, serotonina e dopamina. Embora outros neurotransmissores também estejam envolvidos no processo, acredita-se que o bloqueio da recaptção da dopamina leve a um aumento da concentração deste neurotransmissor na fenda sináptica (espaço entre os neurônios), fenômeno responsável pelas sensações de euforia e prazer associadas ao uso das drogas. Isto parece ocorrer especialmente em áreas do CPF (Goldstein, Volkow, 2002). Em longo-prazo, os usuários de álcool ou outras drogas passam a apresentar menor quantidade e disponibilidade de dopamina nas sinapses, o que os levam a repetir o uso da substância, em uma tentativa de recuperar os níveis de neurotransmissores presentes anteriormente (Volkow et al, 2007; Little et al, 2009). A compulsão pelo uso e a tendência às recaídas, apesar das consequências negativas na vida dos usuários, são características marcantes da dependência química, considerada, hoje em dia, uma doença do cérebro (Leshner, 1997).

### **Dependência química e efeitos neuropsicológicos**

Álcool, maconha, cocaína, *ecstasy* e outras drogas, tanto lícitas como ilícitas, são substâncias que alteram o funcionamento mental das pessoas, em curto prazo, e que podem produzir alterações cerebrais mais duradouras também. É muito comum ouvir que as drogas e o álcool danificam as células que formam o sistema nervoso (neurônios), desta ou daquela forma. Porém,

muitas vezes, tais afirmações, em geral, carecem de uma explicação ou comprovação científica confiável, ou são apresentadas de uma forma exagerada. Os estudos sobre o funcionamento cognitivo dos dependentes químicos, realizados através de avaliações neuropsicológicas, têm contribuído em grande parte para a elucidação destas questões, de forma séria e científica.

A neuropsicologia é a área encarregada de estudar a relação entre cérebro e comportamento cognitivo, sensorial, motor, emocional e social do indivíduo (Howieson, Lezak, 1997; Lezak et al, 2004). O comportamento é avaliado através de entrevistas, observações e testes neuropsicológicos, que investigam os processos de atenção, memória, funcionamento executivo, coordenação motora, linguagem, funções visuais, espaciais e tomada de decisões. Estudos com técnicas de neuroimagem funcional, como a tomografia por emissão de pósitrons (*positron emission tomography – PET*) mostram que, por exemplo, estar exposto a uma imagem, composta por padrões visuais e espaciais complexos, ativa o córtex occipital do cérebro (Phelps, Mazziotta, 1985). Já uma exposição à situação de um teste neuropsicológico, utilizado para avaliação das funções executivas, como o Teste de Associação de Cartas de Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test – WCST*), por exemplo, ativa não apenas as áreas occipitais, necessárias para o processamento dos padrões visuais das cores e formas das cartas, mas também o CPF, responsável pela atenção, organização mental, planejamento, estabelecimento de hipóteses e tomada de decisões (idem). Em suma, a avaliação neuropsicológica tem como objetivo investigar qualitativamente, através de entrevistas e observação clínica, e quantitativamente, pelos testes neuropsicológicos, as funções cognitivas do indivíduo, inferindo, a partir do desempenho, qual o possível grau e localização do comprometimento cerebral (Howieson, Lezak, 1997).

As pesquisas com avaliação neuropsicológica na dependência química têm detectado vários déficits cognitivos, dependendo da substância utilizada, da intensidade e frequência de uso, forma de administração, etc. Na tabela 1 estão resumidos alguns dos estudos sobre o tema.

Como se pode observar, muitos são os déficits associados às dependências químicas. Entretanto, pode-se notar um consenso na literatura a respeito de déficits nas funções executivas dos dependentes químicos, independente da substância. De acordo com Verdejo-Garcia et al (2006), a disfunção executiva e os problemas na tomada de decisões estariam na base do comprometimento cognitivo e emocional encontrado nos pacientes dependentes químicos. Desta forma, é muito importante que no tratamento da dependência química haja uma atenção adequada ao paciente que se queixa de alterações cognitivas e disfunções

Tabela 1

**Drogas e principais áreas do funcionamento mental prejudicadas.**

DROGA	DÉFICITS OU PREJUÍZOS COGNITIVOS*
<b>Álcool</b>	Atenção, memória, aprendizagem, flexibilidade mental, funções executivas, organização visoespacial, problemas psicomotores, impulsividade e tomada de decisões (Beatty et al, 1995; Lezak et al, 2004; Bechara et al, 2001; Cunha et al, 2004b, Scaife, Duka, 2009)
<b>Maconha</b>	Atenção, memória, funções executivas, velocidade psicomotora e destreza manual, aprendizagem e tomada de decisões (Solowij et al, 2002; Bolla et al, 2002; Bolla et al, 2005, Schweinsburg et al, 2008, Jacobus et al, 2009)
<b>Cocaína</b>	Atenção, concentração, memória visual, verbal, aprendizagem, fluência verbal, integração visomotora, funções executivas e tomada de decisões (Strickland et al, 1993; Bechara et al, 2001; Cunha et al, 2001b; Cunha et al, 2004a; Cunha et al, 2006; Ruiz Sánchez de León et al, 2009, Woicik et al, 2009)
<b>Solventes</b>	Atenção/concentração, memória, lentificação psicomotora, funções visoespaciais, aquisição de novas informações, funções executivas, planejamento e destreza manual (Lezak et al, 2004, Greydanus, Patel, 2005)
<b>LSD</b>	Atenção, abstração, flexibilidade mental, memória, aprendizagem, funções executivas e orientação visoespacial (Carlin, O'Malley, 1996, Greydanus, Patel, 2005)
<b>Ecstasy (MDMA)</b>	Atenção complexa, resolução de problemas, memória verbal, visual, memória operacional e funções executivas (Morgan, 2000; Cunha et al, 2001a; Gouzoulis-Mayfrank, Daumann, 2006; Schilt et al 2007)

**Obs:** \* Na maioria dos casos, até o momento não é possível assegurar informações quanto à recuperação dos déficits encontrados na abstinência. Em geral, o grau de recuperação vai depender de vários fatores, como gravidade dos déficits, gênero, idade, tempo de abstinência, nível cognitivo anterior (pré-mórbido), estimulação cognitiva, entre outros.

executivas. Quando não detectadas e tratadas, tais prejuízos podem levar o paciente a um quadro mais sério e progressivo de deterioração mental, com perdas cognitivas significativas, conhecido como demência. A síndrome demencial, caracterizada por um declínio cognitivo progressivo e funcional do indivíduo, é um transtorno mental que tende a afetar pessoas idosas, mas atinge os jovens também, tendo como causa principal o abuso de álcool e drogas (Bertolucci, 2000). Além disso, os déficits cognitivos podem aumentar a probabilidade de recaída do dependente, bem como interferir em sua capacidade de assimilar e participar de programas de tratamento e recuperação (Strickland et al, 1993; Rogers, Robbins, 2001). Neste caso, há recomendações específicas para se trabalhar com as dificuldades (Cleaveland, Denier, 1998).

### **Alterações na tomada de decisões em dependentes químicos**

De acordo com a American Psychiatric Association (APA), a principal característica do dependente químico é a repetição do comportamento de uso da droga, a despeito de suas consequências negativas, sejam na área social, psicológica ou legal (APA, 1994). O indivíduo apresenta uma série de comportamentos de risco, que tendem a levá-lo a vários prejuízos. De posse deste conhecimento, pesquisadores passaram

a avaliar o comportamento de dependentes de álcool e drogas em um teste inovador, denominado *Iowa Gambling Task* (IGT), que simula situações de ganhos e perdas na vida real, com o objetivo de avaliar como o indivíduo processa o recebimento de recompensas e punições, tanto a longo como a curto prazo (Figura 1).

O IGT foi inicialmente elaborado com o intuito de examinar o processo de tomada de decisões em pacientes com lesões cerebrais em CPF (Bechara et al, 1994, Buelow, Suhr, 2009). Após lesão em CPF, especialmente em áreas órbito-frontais, indivíduos com personalidade normal tendem a apresentar conduta social desajustada, bem como problemas sérios na tomada de decisões e na execução de ações, que repetidamente levam a consequências negativas (Damasio et al, 1990; Rogers et al, 1999). Um dos exemplos mais conhecidos deste tipo de infortúnio é Phineas Gage (Damasio, 1996). Tal como Gage e outros pacientes com lesões em CPF, sabe-se que, na maioria das vezes, dependentes de álcool e drogas apresentam alterações de comportamento e personalidade semelhantes. Ademais, estudos de neuroimagem estrutural e funcional têm apontado disfunções em CPF em dependentes químicos, no período de abstinência, que podem estar na base das alterações comportamentais vivenciadas pelos usuários (Volkow et al, 1988; Fein et al, 2002; Matochik et al, 2003; Bolla et al, 2004; Goldstein et al, 2004).

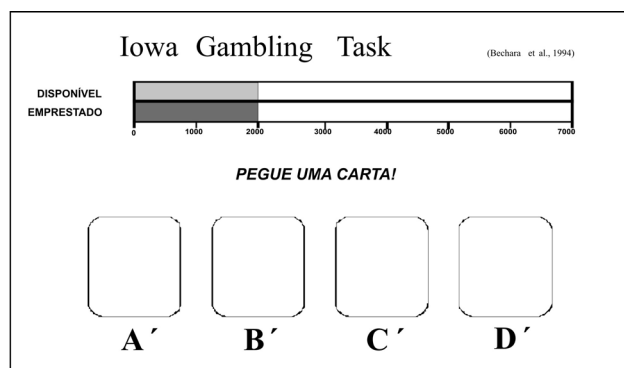


Figura 1. IOWA Gambling Task (IGT)

**Nota:** o paciente posiciona-se na frente da tela de um computador, que contém quatro conjuntos de cartas (A', B', C' e D'), iguais quanto à aparência e tamanho. O sujeito recebe hipoteticamente a quantia de R\$2.000,00 (dois mil reais) emprestados, conforme demonstra a barra inferior, na figura acima. O indivíduo deve selecionar as cartas, uma por vez, de qualquer um dos conjuntos, até que o jogo termine automaticamente, após 100 escolhas de cartas. Depois de virar cada carta, o sujeito recebe uma quantia em dinheiro, fato anunciado imediatamente na tela. A quantia varia de acordo com o conjunto escolhido. Os sujeitos recebem a informação de que 1) o objetivo do jogo é ganhar o máximo possível de dinheiro; 2) eles estão livres para escolher entre os 4 conjuntos de cartas. Enquanto nos conjuntos A' e B' os ganhos imediatos são maiores, as perdas em longo prazo são mais expressivas ainda. Já as escolhas das cartas provenientes dos grupos C' e D' levam a ganhos imediatos baixos, porém estão associadas a perdas menores em longo-prazo. O cálculo da pontuação final é feito através do Netscore, que representa a soma de escolhas dos grupos de cartas "vantajosas", menos a soma das escolhas das cartas "desvantajosas" [(C'+D')-(A'+B')]. No total, há um saldo positivo quando o indivíduo escolhe mais cartas nos blocos C' e D', ao passo em que o saldo se torna negativo se o indivíduo escolher mais cartas oriundas dos blocos A' e B'.

O IGT foi inicialmente traduzido e adaptado para uso no Brasil por Cunha e Nicastrí (2002). Malloy-Diniz et al (2008) realizaram a validação do instrumento. Vários pesquisadores já utilizaram o IGT na avaliação de dependentes químicos, tendo encontrado resultados interessantes e promissores. Grant et al (2000) estudaram um grupo de 30 abusadores de múltiplas drogas, que tiveram o seu desempenho comparado com 24 sujeitos-controle. Após os devidos ajustes estatísticos, o grupo encontrou um desempenho significativamente pior dos abusadores de drogas em relação aos controles no IGT. Bechara et al (2001) estudaram o desempenho de 41 dependentes de estimulantes e álcool nesta tarefa, comparando-os a 40 sujeitos normais e cinco pacientes com lesão conhecida em CPF. Foi encontrado prejuízo significativo nos abusadores em relação aos controles, sendo que 61% deles situaram-se dentro da faixa de desempenho esperada para os pacientes lesionados. Em nosso meio, foram

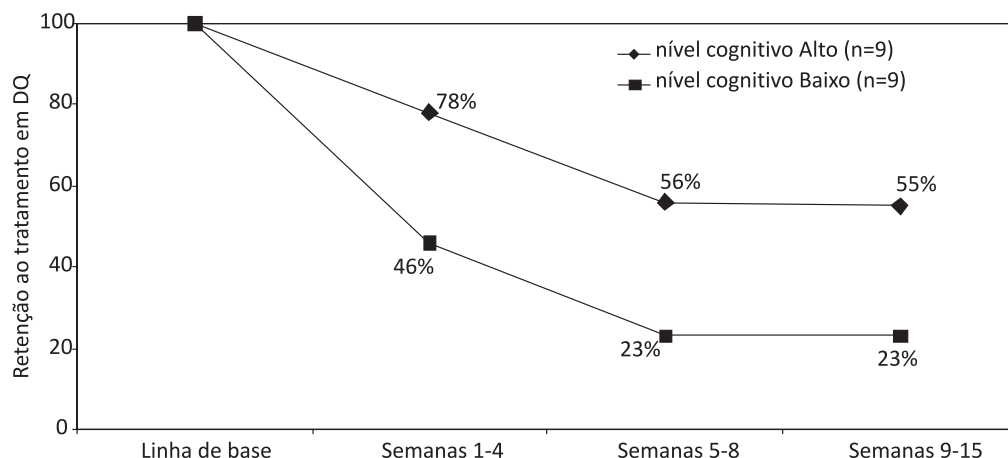
avaliados dependentes de cocaína e os resultados foram similares aos dos estudos internacionais. Ao longo das 100 tentativas, enquanto os indivíduos do grupo controle tendiam a escolher cada vez mais cartas dos grupos "vantajosos" (C+D), os dependentes de cocaína falharam em aprender efetivamente as consequências futuras de suas ações, mantendo-se presos aos efeitos imediatos (A+B), o que os levou inevitavelmente a perdas maiores de longo-prazo, algo semelhante ao que ocorria na vida pessoal (Cunha et al, 2006). Entretanto, de acordo com Bartzokis et al (2000), é provável que a avaliação dos riscos melhore, na medida em que o tempo de abstinência à droga aumenta.

### Déficits cognitivos e tratamento

A maioria dos tratamentos atualmente reconhecidos como eficazes para as dependências químicas baseia-se no emprego de estratégias cognitivo-comportamentais, em que o processamento cognitivo (mental) é um mediador decisivo para a mudança de comportamentos e emoções. Os dependentes químicos que não estão em condições de compreender as intervenções (ex: análise funcional do comportamento, treinamento de habilidades) tendem a obter pouco sucesso ou abandonar o tratamento precocemente. Aharonovich et al (2003) acompanharam 18 dependentes de cocaína, não-deprimidos, durante tratamento baseado em terapia cognitivo-comportamental (TCC), após terem respondido a uma bateria de testes cognitivos por computador. Os sujeitos que apresentaram nível cognitivo alto na linha de base (início do tratamento) aderiram melhor ao tratamento (gráfico 1). É interessante notar que os resultados não foram afetados por outros fatores tais como depressão, dados sócio-demográficos ou intensidade do uso de droga (Aharonovich et al, 2006).

Os dados fornecem subsídios para a compreensão de que determinados déficits cognitivos podem afetar a aderência ao tratamento. De fato, é razoável e faz sentido pensar que os usuários de substâncias que não conseguem compreender as intervenções da TCC estão mais propensos ao abandono do tratamento (Aharonovich et al, 2003).

Aharonovich et al (2003; 2006) defendem a elaboração de estratégias específicas para os pacientes portadores de dependências químicas, no sentido de melhorar a aderência ao tratamento. De fato, parece que isso pode dar certo. Maude-Griffin et al (1998) avaliaram 128 usuários de cocaína (crack), oriundos de programas ambulatoriais e de internação para tratamento de dependência de cocaína e perceberam, no geral, superioridade da TCC quando comparada ao método de 12 passos, utilizado em grupos como os Narcóticos Anônimos (NA). Entretanto, quando os pesquisadores



**Gráfico 1.** Análise do funcionamento cognitivo e aderência ao tratamento em dependentes químicos.

**Nota:** os dependentes químicos com nível cognitivo Alto apresentaram taxas maiores de retenção no tratamento (55%) em comparação àqueles com nível cognitivo Baixo (23%), ao longo de 15 semanas de tratamento (Aharonovich et al, 2003).

analisaram sub-grupos da amostra, perceberam que o sucesso do tratamento parecia depender do funcionamento cognitivo e características individuais dos pacientes. Os dependentes de cocaína que possuíam melhor nível de abstração, por exemplo, tendiam a obter melhores taxas de sucesso na TCC, quando comparados àqueles com pior nível de abstração. Estes, por sua vez, tendiam a obter mais sucesso quando submetidos a tratamento baseado em estratégias de NA, quando comparados aos indivíduos com alto nível cognitivo. Tais resultados estão em consonância com os Princípios Gerais de Tratamento das Dependências Químicas do National Institute on Drug Abuse (NIDA, 1999), que defende a utilização de estratégias direcionadas às características individuais de cada paciente.

### **Avaliação de déficits pré-mórbidos e de fatores de risco para a dependência química**

Se, por um lado, a droga pode prejudicar o funcionamento mental do indivíduo, por outro, há determinados déficits cognitivos que podem aumentar as chances de o indivíduo tornar-se um abusador de determinada substância. Sabe-se que jovens portadores do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), por exemplo, são mais suscetíveis ao abuso e dependência de cocaína ou outras drogas (Szobot et al, 2007 Blum et al, 2008). Em casos como estes, a avaliação neuropsicológica é muito importante, pois auxilia na detecção de uma co-morbidade, que deve ser tratada em conjunto com a dependência de drogas, aumentando assim a efetividade do tratamento empregado (NIDA; NIH, 1999).

Embora nem sempre seja possível ter certeza do que vem antes, se o déficit cognitivo ou a dependência de drogas, há indícios que podem sugerir de forma bastante confiável a origem de tais alterações neuropsi-

cológicas. Para saber se a droga alterou o desempenho cognitivo do sujeito ou se os prejuízos encontrados já acompanhavam a pessoa desde sua infância, é necessário saber como era o funcionamento cognitivo do indivíduo antes da instalação da dependência da droga. Uma história clínica bem formulada, com detalhamento do desenvolvimento cognitivo, é crucial para a estimativa de uma linha de base confiável, que possa servir de parâmetro de comparação com o desempenho obtido na avaliação neuropsicológica. Além da história, o neuropsicólogo dispõe de instrumentos que são capazes de estimar o nível cognitivo anterior (pré-mórbido), para chegar a uma análise detalhada das habilidades e conhecimentos prévios da pessoa. Os testes mais utilizados para isto são aqueles em cujo resultado se observa um determinado padrão de desempenho, que se mantém preservado ao longo de praticamente toda a vida, mesmo após lesões cerebrais (Howieson, Lezak, 1997).

### **Conclusões**

A adolescência é caracterizada por mudanças de comportamentos e emoções, associadas a um processo complexo de reorganização e maturação cerebral. Desta forma, é o período de maior vulnerabilidade para o envolvimento com o uso de substâncias químicas. As drogas, por sua vez, provocam alterações em várias regiões cerebrais, predominantemente em córtex pré-frontal. As modificações cerebrais prejudicam diversas capacidades cognitivas, tais como a atenção, memória, funções executivas e tomada de decisões. Há fortes indícios de que os déficits cognitivos persistam por algum tempo, mesmo após a retirada das drogas. Os déficits cognitivos podem influenciar negativamente a aderência ao tratamento, por isso devem ser avaliados, em cada paciente, com vistas à elaboração de

estratégias terapêuticas individualizadas, que tendem a aumentar as chances de sucesso no tratamento.

## Agradecimentos

Ao National Institute on Drug Abuse (NIDA), College on Problems of Drug Dependence (CPDD) e World Health Organization (WHO), pelo International Fellowship concedido (Paulo J. Cunha); FAPESP; Fundação Faculdade de Medicina (FFM) da USP (Bolsa Pesquisa).

## Referências Bibliográficas

Aberastury A, Knobel M. Adolescência normal: um enfoque psicanalítico. Porto Alegre: Artmed; 1981. 96p.

Aharonovich E, Hasin DS, Brooks AC, Liu X, Bisaga A, Nunes E. Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug Alcohol Depend*. 2006; 81:313-22.

Aharonovich E, Nunes E, Hasin D. Cognitive impairment, retention and abstinence among cocaine abusers in cognitive-behavioral treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2003; 71:207-11.

American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical manual of mental disorders DSM –IV Fourth Edition. Washington, DC: APA; 1994.

Bartzokis G, Lu PH, Beckson M, Rapoport R, Grant S, Wiseman EJ, et al. Abstinence from cocaine reduces high-risk responses on a gambling task. *Neuropsychopharmacology*; 2000; 22:102-3.

Beatty WW, Katzung VM, Moreland VJ, Nixon SJ. Neuropsychological performance of recently abstinent alcoholics and cocaine abusers. *Drug and Alcohol Depend*. 1995; 37:247-53.

Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson S. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994; 50:7-15.

Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hindes A, Anderson SW, Nathan PE. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*. 2001; 39:376-89.

Bertolucci PHF. Demência em jovens: exame inicial e causas mais comuns. *Psicol Teor Prat*. 2000; 2:31-42.

Blum K, Chen AL, Braverman ER, Comings DE, Chen TJ, Arcuri V, et al. Attention-deficit-hyperactivity disorder and reward deficiency syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008; 4:893-918.

Bolla KI, Brown K, Eldreth K, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. 2002; 59:1337-43.

Bolla KI, Ernst M, Kiehl K, Mouratidis M, Eldreth D, Cantoreggi C, et al. Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004; 16:456-64.

Bolla, KI; Eldreth, DA; Matochik, JA; Cadet, JL. Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *Neuroimage*. 2005; 26:480-92.

Buelow MT, Suhr JA. Construct validity of the Iowa Gambling Task. *Neuropsychol Rev*. 2009; 19:102-14.

Carlin AS, O'Malley S. Neuropsychological consequences of drug abuse. In: Grant I, Adams KM, editors. *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders*. New York: Oxford University Press; 1996. p.486-503.

Cleaveland BL, Denier CA. Recommendations for health care professionals to improve compliance and treatment outcome among patients with cognitive deficits. *Issues Ment Health Nurs*. 1998; 19:113-24.

Cunha PJ, Camargo CHP, Nicastrí S. Uso e abuso do ecstasy (MDMA) no cenário Rave: uma revisão sobre o impacto desta droga no sistema nervoso central e sobre as funções cognitivas do

indivíduo. 1º Congresso de Psicologia Clínica; São Paulo. Anais. São Paulo: Universidade Presbiteriana Mackenzie; 2001a. v.2, p.194-6.

Cunha PJ, Camargo CHP, Nicastrí S. Défis neuropsicológicos e cocaína: um estudo-piloto. *J Bras Dep Quím*. 2001b; 2:31-7.

Cunha PJ, Nicastrí S. Tomada de decisões em dependentes de substâncias: tradução e instruções para utilização do Gambling Task no Brasil. *International Conference on Alcohol and Addictions (ICAA)* 2002. São Paulo: ICCA, 2002.

Cunha PJ, Nicastrí S, Gomes LP, Moino RM, Peluso MA. Alterações neuropsicológicas em dependentes de cocaína/crack internados: dados preliminares. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004a; 26:103-6.

Cunha PJ, Novaes MA. Avaliação neurocognitiva no abuso e dependência do álcool: implicações para o tratamento. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004b; 26(supl.1):23-7.

Cunha PJ, Nicastrí S, Andrade AG. Decision-making deficits and social adjustment impairments in Brazilian crack cocaine users. In: 68<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the College of Problems of Drug Dependence (CPDD) and NIDA International Forum, Meeting. Scottsdale (AZ), USA: NIDA; 2006.

Damasio AR, Tranel D, Damasio H. Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behav Brain Res*. 1990; 41:81-94.

Damasio, AR. O Erro de Descartes: emoção, razão e cérebro humano. São Paulo: Cia das Letras; 1996. 330p.

Fein G, Di Sclafani V, Meyerhoff DJ. Prefrontal cortical volume reduction associated with frontal cortex function deficit in 6-week abstinent crack-cocaine dependent men. *Drug Alcohol Depend*. 2002; 68:87-93.

Galduróz JCF, Noto AR, Carlini EA. V levantamento Nacional Sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes de Ensino Fundamental e Médio da Rede Pública de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras (2004). São Paulo: CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, Departamento de Psicobiologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal Paulista; 2004.

Giiedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*. 1999; 2:861-3.

Goldstein RZ, Leskovjan AC, Hoff AL, Hitzemann R, Bashan F, Khalsa SS, et al. Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. *Neuropsychologia*. 2004; 42:1447-58.

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

Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction*. 2006; 101: 348-61.

Grant S, Contoreggi C, London ED. Drug abusers show impaired performance in a laboratory test of decision making. *Neuropsychologia*. 2000; 38:1180-7.

Greydanus DE, Patel DR. The adolescent and substance abuse: current concepts. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2005;35:78-98.

Howieson DB, Lezak MD. The neuropsychological evaluation. In: Yudofsky SC, Hales RE, editors. *Textbook of neuropsychiatry*. Washington, D.C.: American Psychiatry Press; 1997.

Jacobus J, Bava S, Cohen-Zion M, Mahmood O, Tapert SF. Functional consequences of marijuana use in adolescents. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009; 92:559-65.

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

Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. 4<sup>th</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2004.1016p.

Little KY, Ramssen E, Welchko R, Volberg V, Roland CJ, Cassin B. Decreased brain dopamine cell numbers in human cocaine users. *Psychiatry Res*. 2009; 168: 173-80.

Malloy-Diniz LF, Leite WB, Moraes PH, Correa H, Bechara A,

- Fuentes D. Brazilian Portuguese version of the Iowa Gambling Task: transcultural adaptation and discriminant validity. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30:144-8.
- Matochik JA, London ED, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*. 2003; 19:1095-102.
- Maude-Griffin PM, Hohenstein JM, Humfleet GL, Reilly PM, Tusel DJ, Hall SM. Superior efficacy of cognitive-behavioral therapy for urban crack cocaine abusers: main and matching effects. *J Consult Clin Psychol*. 1998; 66:832-7.
- Morgan MJ. Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology*. 2000; 152:230-48.
- NIDA (National Institute on Drug Abuse), NIH (National Institute of Health) 1999. Principles of drug addiction treatment – A research-based guide (on-line). *Public. N. 99-4180*. Available from: <http://www.nida.nih.gov/PODAT/PODATindex.html>. [2009 September 22].
- Paus T. Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends Cogn Sci*. 2005; 9: 60-8.
- Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9:947-57.
- Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography: human brain function and biochemistry. *Science*. 1985; 228:799-809.
- Rogers RD, Everitt BJ, Baldachino A, Blackshaw AJ, Swainson R, Wynne K, et al. Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 20:322-39.
- Rogers RD, Robbins TW. Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Curr Opin Neurobiol*. 2001; 11:250-7.
- Ruiz Sánchez de León JM, Pedrero Pérez E, Llanero Luque M, Rojo Mota G, Olivar Arroyo A, Bouso Saiz JC, et al. Perfil neuropsicológico en la adicción a la cocaína: consideraciones sobre el ambiente social próximo de los adictos y el valor predictivo del estado cognitivo en el éxito terapéutico. *Adicciones*. 2009;21:119-32.
- Scaife JC, Duka T. Behavioural measures of frontal lobe function in a population of young social drinkers with binge drinking pattern. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009; 93:354-62.
- Schilt T, de Win ML, Koeter M, Jager G, Korf DJ, van den Brink W, Schmand B. Cognition in novice ecstasy users with minimal exposure to other drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:728-36.
- Schweinsburg AD, Brown SA, Tapert SF. The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents. *Curr Drug Abuse Rev*. 2008; 1:99-111.
- Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, et al. Cognitive functioning of long heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*. 2002; 287:1123-31.
- Strickland TL, Mena I, Villanueva-Meyer J, Miller BL, Cummings J, Mehinger CM, et al. Cerebral perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1993; 5:419-27.
- Szobot CM, Rohde LA, Bukstein O, Molina BS, Martins C, Ruaro P, Pechansky F. Is attention-deficit/hyperactivity disorder associated with illicit substance use disorders in male adolescents? A community-based case-control study. *Addiction*. 2007; 102:1122-30.
- Verdejo-García A, Bechara A, Recknor EC, Perez-Garcia M. Executive dysfunction in substance dependent individuals during drug use and abstinence: an examination of the behavioral cognitive and emotional correlates of addiction. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006; 12:405-15.
- 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.
- Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Jayne M, et al. Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement. *J Neurosci*. 2007; 27:12700-6.
- Woicik PA, Moeller SJ, Alia-Klein N, Maloney T, Lukasik TM, Yeliosof O, et al. The neuropsychology of cocaine addiction: recent cocaine use masks impairment. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34:1112-22.

---

Trabalho recebido: 10/11/2008

Trabalho aprovado: 24/09/2009