

Anna Carolina Ramos

**Estudo da impulsividade na dependência de cocaína/crack e  
no transtorno do jogo: aspectos cognitivos e de  
neuroimagem**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Doutora em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Psicobiologia.

São Paulo

2015

Anna Carolina Ramos

**Estudo da impulsividade na dependência de cocaína/crack e  
no transtorno do jogo: aspectos cognitivos e de  
neuroimagem**

Tese apresentada à Universidade Federal de  
São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para  
obtenção do título de Doutora em Ciências pelo  
Programa de Pós-graduação em Psicobiologia.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos F. Galduróz

Co-orientadoras: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ruth F. Santos-Galduróz  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Anne Lingford-Hughes

São Paulo

2015

Ramos, Anna C.

**Estudo da impulsividade na dependência de cocaína/crack e no transtorno do jogo: aspectos cognitivos e de neuroimagem.**

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Psicobiologia.

Título em inglês: *The study of impulsivity on cocaine/crack addiction and gambling disorder: neurocognitive and neuroimaging aspects.*

1. Transtornos Relacionados ao Uso de Cocaína 2. Jogo Patológico 3. Comportamento Impulsivo 4. Imagem por Ressonância Magnética

**Universidade Federal de São Paulo**  
**Escola Paulista de Medicina**  
**Departamento de Psicobiologia**

Chefe do Departamento: Deborah Suchecki

Coordenadora do Curso de Pós-graduação: Vânia D'Almeida

## TERMO DE APROVAÇÃO

Anna Carolina Ramos

**Estudo da impulsividade na dependência de cocaína/crack e no transtorno do jogo:  
aspectos cognitivos e de neuroimagem**

Presidente da banca:

Prof. Dr. José Carlos Fernandes Galduróz

---

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Isabel Marian Hartmann de Quadros

---

Profa. Dra. Elisa Harumi Kozasa

---

Prof. Dr. João Ricardo Sato

---

Prof. Dr. Lúcio Garcia de Oliveira

---

## DEDICATÓRIA

Ao meu avô, que quase sem nenhum estudo é uma das pessoas mais inteligentes que já conheci,  
e um dia sonhou ter uma filha doutora.

## AGRADECIMENTOS

Meu sincero e profundo agradecimento a todos aqueles que, direta ou indiretamente, fizeram parte da minha vida até agora e contribuíram de alguma forma para que este trabalho pudesse ser concluído.

Agradeço a toda a minha família, que não apenas apoiou como também contribuiu financeiramente durante muitos anos para que eu tivesse uma boa educação. Em especial aos meus avós, Jerônimo e Nair, os quais me deram uma educação exemplar, além de muito apoio e carinho desde o meu nascimento. À minha mãe que, abdicando de muitas coisas para si, investiu muito tempo e dinheiro para que eu tivesse a melhor educação possível. A minha tia Roseli, que foi sempre um exemplo e uma força para lutar por meus objetivos e querer sempre mais.

Ao meu marido Paulo Henrique que tem sido meu companheiro, meu porto seguro, minha fonte de equilíbrio e força nos últimos oito anos. Agradeço por todo o incentivo e apoio incondicionais em todas as minhas decisões, me ajudando a conquistar todos os meus sonhos e objetivos, que incluem esta tese. Certamente a caminhada teria sido muito mais árdua e menos feliz se você não estivesse comigo.

Agradeço também aos meus amigos, a família do coração, que também tornaram minha jornada na vida até hoje muito mais fácil e prazerosa. Aos que contribuíram com ideias, com sorrisos e companhia durante o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço também aos amigos que compreenderam a minha ausência em muitos momentos e apoiaram minhas decisões, me dando força para a caminhada. Em especial aos amigos antigos Aline, Guilhermina e Juliana, um dia companheiras de escola e agora da vida toda. Também agradeço às amigas de faculdade Carol e Raquel, por todos os momentos fantásticos que passamos juntas e pelo imenso apoio para todas as coisas, fossem elas divertidas ou não. Um agradecimento especial às companheiras de pós-graduação, que me acompanharam em viagens e com muitos momentos incríveis na sala 18. Obrigada Daniele, Graziela, Lyvia, Pamela e Vivi. Obrigada também Regina e Deborah, por serem mais que colegas de departamento e terem se tornado amizade para além do trabalho ao longo dos últimos anos.

Não posso deixar de agradecer a todos os funcionários da UNIFESP e de outros lugares por onde passei e que fizeram parte da construção deste trabalho. Especialmente a toda a equipe na UDED, Regina, Iracema, Eroy, Italy e Andrezza, sem vocês este trabalho não teria sido possível.

Aos membros da divisão de Neuropsicofarmacologia do Imperial College London meu profundo agradecimento por tudo que me possibilitaram aprender, pela generosidade e amizade

que em tão pouco tempo desenvolvemos. Também por todo o apoio técnico sem o qual grande parte deste trabalho não teria sido possível.

Agradeço a todos os voluntários que participaram deste estudo, sem eles também nada disto seria possível. Obrigada pelo tempo que dedicaram e a confiança que depositaram em mim e na equipe de trabalho. Espero de alguma forma poder retribuir tudo isso, especialmente trabalhando em prol da melhora na qualidade de vida de todas as pessoas, em especial àqueles que sofrem de um transtorno mental.

Agradeço por fim a todos os professores que cruzaram meu caminho e que admirei durante toda a minha vida acadêmica, desde a pré-escola até a pós-graduação. Muitos dos professores que já se tornaram colegas de profissão e estiveram sempre dispostos e disponíveis para ajudar e apoiar meus caminhos. A todos aqueles nos quais me espelhei e pretendo honrar na profissão e até mesmo aqueles que foram exemplo do que eu não devo ser no exercício da profissão. Em especial ao Célio, que acolheu minha vontade de fazer pesquisa nesta área e orientou minha iniciação científica, impulsionando os primeiros passos rumo a este momento. Ao Altay, pela contribuição com ideias e aspectos técnicos do trabalho desde a sua concepção. Também aos meus orientadores Ruth, pelas preciosas ideias e conhecimento que contribuíram para a realização desta tese. À Anne que tão gentilmente me acolheu em seu laboratório, contribuindo não apenas para o desenvolvimento deste trabalho, mas para o desenvolvimento da minha carreira e crescimento pessoal durante o ano que passei em Londres.

Um agradecimento muito especial ao prof. José Carlos, pela pessoa que é e pela generosidade de dividir isto comigo e com todos ao seu redor. Certamente a melhor parte de todo o processo de doutorado, sendo peça chave em todos os momentos, com seu apoio técnico e emocional, indispensáveis para a realização de um bom trabalho. Obrigada por me inspirar, me fazer amar a ciência, a docência e a prática clínica, sendo um exemplo vivo de um excelente profissional em tudo o que faz.

## AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao apoio financeiro concedido pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de doutorado e pela bolsa de doutorado sanduíche (processo: BEX 14476/13/04). Ao apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). À Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP) também pelo apoio financeiro que possibilitou a apresentação de trabalhos relativos a esta tese em congressos científicos nacionais e internacionais, além das contribuições para a manutenção da estrutura física e recursos humanos que viabilizaram a realização deste estudo.

## EPÍGRAFE

"Os principais problemas enfrentados hoje pelo mundo só poderão ser resolvidos se melhorarmos nossa compreensão do comportamento humano" (Skinner, 1974)

## SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	v
AGRADECIMENTOS .....	vi
AGRADECIMENTO ESPECIAL .....	viii
EPÍGRAFE .....	ix
LISTA DE TABELAS .....	xiv
RESUMO .....	xviii
NOTA EXPLICATIVA .....	xix
<b>I - INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
CAPITULO 01 .....	10
<b>1. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>11</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
<b>3. MÉTODO .....</b>	<b>12</b>
<b>3.1. Sujeitos .....</b>	<b>12</b>
<b>3.2. Locais.....</b>	<b>13</b>
3.2.1. <i>Serviço ambulatorial – Unidade de Dependência de Drogas da UNIFESP.....</i>	13
3.2.2. <i>Comunidades terapêuticas .....</i>	14
<b>3.3. Instrumentos .....</b>	<b>14</b>
3.3.1. <i>Escala de “fissura” por cocaína de Minnesota .....</i>	14
3.3.2. <i>Questionário sobre consumo de Cocaína/Crack. ....</i>	14
3.3.3. <i>Escala de Impulsividade de Barratt .....</i>	15
3.3.4. <i>Questionário de Desconto de Futuro.....</i>	15
3.3.5. <i>Teste Stroop .....</i>	16
3.3.6. <i>Teste Wisconsin de Classificação de Cartas.....</i>	17

3.3.7. Teste Procurar Símbolos (WAIS-III) .....	17
3.4. Análise estatística .....	18
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>19</b>
4.1. Dados sociodemográficos e de uso da droga. ....	19
4.2. Medidas de impulsividade e de funções executivas .....	20
4.3. Correlação entre as medidas de impulsividade e de funções executivas nos dependentes de cocaína/crack. ....	22
4.4. Correlação entre as medidas de impulsividade e as medidas relativas ao uso da droga. ....	25
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>27</b>
<b>CAPÍTULO 02 .....</b>	<b>31</b>
1. JUSTIFICATIVA.....	32
2. OBJETIVOS.....	33
3. MÉTODO .....	33
3.1. Sujeitos e local.....	33
3.2. Instrumentos .....	34
3.3. Protocolo de tratamento com psicoterapia.....	35
3.4. Análise estatística.....	36
3. RESULTADOS .....	36
3.1. Dados sóciodemográficos, de uso da droga e das medidas de impulsividade: comparação entre os pacientes da UDED e das CTs .....	36
3.2. Relação entre a impulsividade e a adesão ao tratamento .....	38
3.3. Comparação da impulsividade pré e pós-tratamento.....	38
5. DISCUSSÃO .....	40
<b>CAPÍTULO 03 .....</b>	<b>44</b>

<b>1. JUSTIFICATIVA</b> .....	45
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	46
<b>3. MÉTODO</b> .....	46
<b>3.1. Sujeitos e local</b> .....	46
<b>3.2. Instrumentos</b> .....	48
<b>3.3. Análise estatística</b> .....	49
<b>3.4. Protocolo de ressonância magnética</b> .....	49
3.4.1. <i>Aquisição e análise de imagens</i> .....	49
3.4.2. <i>Tarefa de IRMf: Go/No-go</i> .....	51
<b>4. RESULTADOS</b> .....	53
<b>4.2. Dados sociodemográficos e de sintomas psiquiátricos</b> .....	53
<b>4.2. Avaliação da impulsividade por meio de escalas e testes comportamentais</b> .....	54
<b>4.3. Avaliação da impulsividade por meio de IRMf</b> .....	56
<b>4.4. Correlação entre a mudança no sinal BOLD e as medidas de impulsividade</b> .....	59
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	60
<b>II - DISCUSSÃO GERAL</b> .....	63
<b>III - CONCLUSÕES</b> .....	67
<b>IV- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	69
<b>V- ANEXO</b> .....	86
<b>ABSTRACT</b> .....	88

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Comparação da impulsividade na BIS-11 entre os grupos cocaína, crack e sujeitos controle .....	22
Figura 2. Comparação entre os grupos cocaína, crack e controle quanto às Funções Executivas, por meio do teste Procurar Símbolos .....	22
Figura 3. Gráfico de correlação entre o consumo de cocaína/crack e os escores total e não-planejamento da BIS-11.....	26
Figura 4. Correlação entre a fissura por cocaína/crack e o escore atencional da BIS-11 .....	26
Figura 5. Cobertura da imagem por ressonância magnética funcional. ....	50
Figura 6. Representação esquemática da tarefa <i>Go/No-go</i> .....	52
Figura 7. Porcentagem de mudança no sinal BOLD na tarefa <i>Go/No-go</i> .....	58
Figura 8. Análise constrita ao IFG da porcentagem de mudança no sinal BOLD na tarefa <i>Go/No-go</i> .....	58

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados sociodemográficos e de uso da droga: comparação entre os grupos cocaína, crack e controle. ....	19
Tabela 2. Dados sociodemográficos e de uso da droga: comparação entre os grupos cocaína, crack e controle. ....	21
Tabela 3. Correlação de Spearman entre as medidas de impulsividade e de funções executivas nos dependentes de cocaína/crack .....	24
Tabela 4. Correlação de Spearman entre a impulsividade, o consumo e a fissura por cocaína ....	25
Tabela 5. Dados descritivos e medidas de impulsividade: comparação entre dependentes de cocaína/crack recrutados na Unidade de Dependência de Drogas da UNIFESP e em Comunidades Terapêuticas. ....	37
Tabela 6. Regressão linear (método <i>stepwise-forward</i> ) para o número de sessões de tratamento completas. ....	38
Tabela 7. Comparação da impulsividade pré e pós-tratamento. ....	40
Tabela 8. Dados sociodemográficos e de sintomas psiquiátricas, comparação entre voluntários saudáveis e jogadores patológicos. ....	54
Tabela 9. Comparação entre voluntários saudáveis e jogadores patológicos quanto às medidas de impulsividade. ....	55
Tabela 10. Correlação entre a severidade do transtorno e tempo de abstinência do jogo e as medidas de impulsividade, no grupo de jogadores patológicos. ....	56
Tabela 11. Dados comportamentais na tarefa <i>Go/Nogo</i> , comparação entre voluntários saudáveis e jogadores patológicos. ....	57

Tabela 12. Correlação entre a porcentagem de mudança no efeito BOLD no giro inferior frontal e as medidas de impulsividade no grupo de voluntários saudáveis (CTL) e de jogadores patológicos. .... 59

## LISTA DE ABREVIATURAS

AUDIT - Teste de Identificação de Problemas Decorrentes do Uso de Álcool

BCa – *bias corrected accelerated*

BDI – Inventário de Depressão de Beck

BOLD – Sinal dependente do nível de oxigenação do sangue (*Blood Oxygenation Level Dependent*)

FTND - Teste Fagerström para Dependência de Nicotina

CPGI - Inventário Canadense de Jogo patológico

CTs – Comunidades Terapêuticas

QI – quociente de inteligência BIS-11 – Escala de Impulsividade de Barratt, versão 11.

COC – grupo cocaína

CPF – córtex pré-frontal

CRA – grupo crack

CTL – grupo controle

DP – desvio padrão

DSM – Manual Estatístico e Diagnóstico de Transtornos Mentais

FEs – funções executivas

GNG – tarefa *Go/No-go*

IFG – giro inferior frontal

IRMf – Imagem por ressonância magnética funcional

JPs – jogadores patológicos

NAcc – Núcleo Accumbens

QDF – Questionário de Desconto do Futuro

RM – ressonância magnética

SCT – teste Stroop

SSAI - Inventário de Ansiedade Estado de Spielberger

SST – tarefa *Stop Signal*

STAI – Inventário de Ansiedade Traço de Spielberger

UDED – Unidade de Dependência de Drogas da UNIFESP

WCST - teste Wisconsin de Classificação de Cartas

## RESUMO

A impulsividade caracteriza diversas condições psiquiátricas, tais com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, esquizofrenia e dependência de drogas. Entretanto, a relação da impulsividade com o desenvolvimento e a manutenção destes transtornos, embora já bem estabelecida, ainda não tem seus mecanismos bem esclarecidos. O presente trabalho avaliou a impulsividade e as funções executivas (FEs) na dependência de cocaína e de crack, investigando as correlações entre diferentes medidas deste constructo e também a sua relação com o tratamento com psicoterapia cognitivo-comportamental. Como medidas de impulsividade foram utilizadas a Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11), o Questionário de Desconto do Futuro, o *Stroop Color-Word Test* e o Teste *Stop-Signal*. Para avaliação das FEs foram utilizados o teste Wisconsin de Classificação de Cartas e o teste Procurar Símbolos. Também foi utilizado um exame de Imagem por Ressonância Magnética funcional (IRMf) para avaliara a resposta cerebral à inibição comportamental na tarefa controle inibitório *Go/No-go (GNG)*. A neurobiologia da impulsividade e sua relação com outras medidas foram investigadas no transtorno do jogo, uma dependência comportamental. Isto permitiu uma ampla visão sobre o papel da impulsividade tanto na dependência de substâncias quanto no transtorno do jogo. Entre os resultados encontrados observamos maiores níveis de impulsividade nos dependentes do que em indivíduos saudáveis, porém, este resultado não foi consistente em todas as medidas, sendo mais saliente na medida de autorrelato (BIS-11). Além disto, houve diferença na resposta cerebral diante do desempenho de uma tarefa GNG entre jogadores patológicos (JPs) e sujeitos saudáveis. Tanto nos dependentes de cocaína/crack quanto nos JPs as diferentes medidas de impulsividade apresentaram pouca correlação com medidas de FEs e com o sinal BOLD (da imagem por ressonância magnética funcional). Concluimos que a impulsividade é um traço marcante nos dois tipos de dependência estudado, e que é alterado com o tratamento e abstinência. Porém, é importante o uso de diversas medidas para a avaliação da impulsividade, pois ela não é um constructo unitário.

Palavras-chave: Transtornos Relacionados ao Uso de Cocaína; Jogo Patológico; Comportamento Impulsivo; Imagem por Ressonância Magnética.

## NOTA EXPLICATIVA

Esta tese encontra-se organizada em forma de capítulos, apresentando atividades realizadas no Brasil e na Inglaterra. Inclui uma discussão final acerca de todos os estudos.



## Impulsividade

O conceito de inibição como um processo psicológico remonta a filósofos como Descartes e William James, cujos trabalhos fundamentam grande parte da psicologia moderna. Durante o último século, muitos estudiosos tem se interessado pelo estudo dos processos de inibição e impulsividade (Bari e Robbins, 2013). Atualmente traços impulsivos caracterizam diversas condições psiquiátricas tais como o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), esquizofrenia e dependência de drogas (Moeller *et al.*, 2001).

A impulsividade tem sido definida de diversas formas. Mais próxima do senso comum, a impulsividade por ser definida como ações impensadas, descuidadas ou autodestrutivas, cujos resultados são negativos (ocasionalmente fatais) e são, desta forma ou por estas razões, condenadas pelos outros (Lewis, 2013). Na literatura científica, a impulsividade tem sido definida frequentemente como a incapacidade de reprimir um comportamento que possa ter consequências negativas, a preferência por recompensas imediatas em detrimento de recompensas futuras, a tendência de se engajar em comportamentos de risco, busca exacerbada por novidade, ou mesmo comportar-se sem planejamento ou sem considerar as consequências, dentre outras características (Perry e Carroll, 2008).

No entanto, impulsividade não é um construto unitário, podendo ser subdividida em diferentes domínios, de acordo com as medidas utilizadas para avaliá-lo (Perry e Carroll, 2008). Contudo, não há na literatura um consenso a respeito destes domínios, e diferentes autores propõem classificações distintas. Grant e Potenza (2011), por exemplo, classificam a impulsividade em três domínios: impulsividade motora, impulsividade por reforço e impulsividade reflexiva. Por outro lado, Broos *et al.* (2012) sugerem uma classificação que inclui três domínios, identificados por meio de uma análise de componentes principais (PCA) de medidas distintas: escolha impulsiva, ação impulsiva e impulsividade autorrelatada. Fineberg e colaboradores (2014) classificam a impulsividade em quatro domínios: impulsividade motora, tomada de decisão impulsiva, escolha impulsiva, e impulsividade reflexiva.

A **impulsividade motora** é definida de maneira semelhante por Grant e Potenza (2011) e por Fineberg *et al.* (2014), como “a inabilidade de suprimir respostas prepotentes”, resultando de déficits em mecanismos de inibição comportamental. Este tipo de impulsividade seria medido por meio de tarefas comportamentais como a tarefa *Stop Signal* (SST) e a *Go/No-go* (GNG). Estas tarefas apresentam certa variação na literatura (Simmonds *et al.*, 2008; Verbruggen e Logan, 2009), contudo, o paradigma subjacente a estas tarefas é a interrupção (inibição) de um comportamento que está sendo desempenhado, diante de um sinal.

O conceito de **ação impulsiva** de Broos *et al.* (2012) tem grande intersecção com a **impulsividade motora**, sendo definida como a falha na inibição de uma resposta inadequada a um estímulo prepotente. As tarefas que avaliam este aspecto seriam a “Tarefa de Performance Contínua” e a “Tarefa de Memória Imediata e Atrasada” (*IMT/DMT*). Embora menos fortemente do que as demais, as tarefas SST e GNG também estão relacionadas a este constructo.

A **impulsividade por reforço** é definida como a seleção de recompensas menores, porém imediatas, em detrimento de recompensas maiores mais tardias (Grant e Potenza, 2011). As medidas que avaliam este tipo de impulsividade seriam o paradigma de **desconto do futuro** (*delay discounting*), e as tarefas de aposta como a *Cambridge Gambling Task* (CGT) e a *Iowa Gambling Tas* (IGT). Este conceito é semelhante ao de **escolha impulsiva**, também relacionada ao paradigma de **desconto do futuro** (Broos *et al.*, 2012; Fineberg *et al.*, 2014). Este paradigma emergiu do campo denominado neuroeconomia, que tem suas origens nos pressupostos da economia comportamental (Glimcher e Ernst, 2013). Nesta área, os processos de tomada de decisão são avaliados como “escolhas intertemporais”, que envolvem a escolha entre recompensas de diferentes magnitudes ao longo do tempo (Crean *et al.*, 2000; Bickel *et al.*, 2007). A **tomada de decisão impulsiva** também se sobrepõe ao conceito de **impulsividade por reforço**, sendo definida como aquela relacionada ao excesso de comportamentos de risco no desempenho em tarefas de aposta como a CGT e a IGT (Fineberg *et al.*, 2014).

A **impulsividade reflexiva** é um constructo descrito apenas por (Fineberg *et al.*, 2014), referindo-se ao tipo de impulsividade medida pela “*Cambridge Information Sampling Task*”. Ela seria definida como a tendência de tomar decisões sem coletar informações suficientes do ambiente.

Por fim, a **impulsividade autorrelatada**, também referida como impulsividade-traço, é aquela medida por meio de escalas e questionários (Whiteside e Lynam, 2001; Stanford *et al.*, 2009). Embora as escalas de impulsividade também apresentem tentativas de distinguir diferentes domínios da impulsividade, esta medida frequentemente não apresenta boa correlação com medidas comportamentais (De Wit *et al.*, 2000; Swann *et al.*, 2002; Reynolds *et al.*, 2006). No entanto, esta medida frequentemente correlaciona com a severidade de diversos transtornos mentais (Fischer *et al.*, 2008; Stanford *et al.*, 2009; Tragesser e Robinson, 2009; Coskunpinar *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2014). E, nos estudos sobre dependência, os questionários tem também apresentado correspondência com medidas neurobiológicas como PET (Love *et al.*, 2009; Buckholtz *et al.*, 2010).

A impulsividade também pode ser considerada uma consequência de prejuízos nas funções executivas (FEs) (Bari e Robbins, 2013). Segundo Bickel *et al.* (2012), diversos domínios da impulsividade apresentam uma correspondência com FEs. E, embora haja pouca sobreposição entre estas áreas de estudo, algumas questões levam a crer que os conceitos de FEs e a impulsividade sejam antípodas. Por exemplo, a **impulsividade por déficit de atenção, cujo oposto seria a FE atenção**; da mesma forma, a **impulsividade como desinibição comportamental** corresponde ao conceito de **inibição comportamental**; a **impulsividade reflexiva**, se contrapondo à FE **planejamento**; e a **escolha impulsiva** se opondo à **valorização de eventos futuros**. Além disto, diversas medidas operacionais de FEs e de impulsividade também são similares, e as mesmas regiões cerebrais estão associadas com impulsividade e disfunções executivas.

Assim como a impulsividade, o prejuízo nas FEs é frequente tanto na dependência (de drogas, jogo, etc.), quanto em outras condições psiquiátricas (como o TDAH, o transtorno de

Personalidade Antissocial e o transtorno Bipolar). Mas a correspondência entre FEs e impulsividade parece especialmente coerente nos estudos envolvendo dependência, que incluem evidências do envolvimento das mesmas regiões cerebrais ao mesmo tempo com a impulsividade e com disfunções executivas (Bickel *et al.*, 2012).

### **Dependência de cocaína**

A cocaína é um alcaloide extraído a partir das folhas da planta *Erythroxylon coca*, cujo princípio ativo foi isolado em 1860 (Masur e Carlini, 1993). Ela pode ser encontrada sob a forma de um sal, o cloridrato de cocaína (pó), utilizado por aspiração e absorvido pela mucosa nasal. Os efeitos da droga inalada surgem rapidamente (entre 30 segundos e dois minutos após a administração) e se dissipam em cerca de 40 minutos. A cocaína também pode ser encontrada sob a forma de base, o “crack”, que é fumado em cachimbos e absorvido pelos pulmões, o que leva a um efeito mais imediato e intenso, aproximadamente dez segundos após o início do uso (Masur e Carlini, 1993; Leite e Andrade, 1999).

Conforme ocorre com outras substâncias capazes de induzir dependência, o uso de cocaína leva a um aumento de dopamina (DA) na via cerebral de recompensa (Vetulani, 2001), que se dá por meio do bloqueio da recaptção deste neurotransmissor (Heikkila *et al.*, 1975; Dackis e Gold, 1985). A via de recompensa é composta por neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral e suas projeções para o núcleo accumbens (NAcc), amígdala e córtex pré-frontal (CPF) (Di Chiara e Imperato, 1988).

Acredita-se que, com o uso de drogas psicotrópicas, a estimulação dopaminérgica no NAcc seja responsável pela sensação de prazer, enquanto esta estimulação no CPF esteja relacionada com os processos de tomada de decisão e influenciem no escalonamento do consumo (Dalley e Everitt, 2009). Desta forma, a transição do uso controlado para padrões de uso compulsivo parece envolver uma diminuição no controle do CPF, responsável pelas

decisões mais reflexivas, e uma concomitante dominância do sistema mesolímbico, responsável por decisões predominantemente impulsivas (Bechara, 2005; Koob e Kreek, 2007).

Embora haja certa ambiguidade científica e legal a respeito da distinção entre **uso**, **mau-uso** e **abuso** de drogas (UNODC, 2014), estima-se que entre 16 e 39 milhões de pessoas no mundo façam uso problemático de drogas ilícitas (incluindo usuários regulares e aqueles com transtornos por uso de substâncias ou dependência). Na população brasileira, estima-se que o uso na vida de cocaína apresentou um aumento de 2,3 para 2,9%, nos indivíduos entre 12 e 65 anos de idade de acordo com levantamento anterior (Carlini *et al.*, 2007). Outro estudo apontou que, entre estudantes com idades de 10 a 19 anos, o uso de cocaína na vida também aumentou significativamente de 2004 para 2010 (de 2,0 para 2,8%), na contramão do que foi observado com relação às demais substâncias investigadas (lícitas e ilícitas). O mesmo ocorreu com a prevalência de uso desta substância no último ano, para o qual também se observou um aumento de 1,7 para 1,9% (Carlini, 2010).

### **Transtorno do jogo**

O **transtorno do jogo** (*disordered gambling*) foi reconhecido oficialmente como transtorno psiquiátrico a partir da terceira edição do Manual Estatístico e Diagnóstico de Transtornos Mentais (DSM-III) (APA, 1980), quando era nomeado **jogo patológico** (*pathological gambling*). Foi classificado inicialmente como “Transtorno do Controle de Impulsos” e, no DSM-V (APA, 2014), está classificado sob o escopo dos “Transtornos Relacionados a Substâncias e Transtornos Aditivos”. A classificação atual reflete evidências de que os comportamentos de jogo ativam o sistema de recompensa de maneira semelhante ao que ocorre com drogas de abuso, produzindo também sintomas comportamentais semelhantes (APA, 2014). Segundo critérios do DSM-V (APA, 2014), “a característica essencial do transtorno do jogo é o comportamento de jogo desadaptativo persistente e recorrente que perturba os objetivos pessoais, familiares e/ou profissionais”.

Segundo o levantamento britânico mais recente (Wardle *et al.*, 2010), 73% da população adulta (acima de 16 anos) se envolveu em alguma forma de jogo (de aposta) no último ano. Uma proporção maior de homens do que de mulheres é propensa ao jogo e indivíduos mais velhos (entre 44 e 64 anos) era mais propenso do que indivíduos mais jovens. A prevalência de jogadores problemáticos (“*problem gambling*” - (APA, 1994)) foi de 0,9%, cerca de 451 mil adultos, proporção semelhante a outros lugares do mundo (Wardle *et al.*, 2010). Estudos nos Estados Unidos e Canadá estimaram que a taxa de transtorno do jogo na vida estão entre 1% e 2% (Shaffer *et al.*, 1999; Welte *et al.*, 2002).

Pesquisas epidemiológicas sobre o transtorno do jogo são escassas e não há muitos dados sobre a prevalência deste transtorno na população brasileira, tampouco é claro o perfil dos jogadores. No entanto, um levantamento feito sobre padrões de consumo de álcool no Brasil (Laranjeira *et al.*, 2007), entre os anos de 2005 e 2006 em 143 cidades, avaliou também a prevalência do transtorno do jogo. A amostra deste estudo foi considerada representativa da população brasileira acima de 14 anos de idade. Neste estudo 9,4% dos respondentes foram considerados jogadores sociais, 1,3% jogadores problemáticos e 1,0% jogadores patológicos (Tavares *et al.*, 2010). Este estudo também mostrou, em acordo com dados internacionais, maior prevalência do transtorno entre homens do que em mulheres.

Apesar da falta de estudos epidemiológicos nacionais, há evidências do crescimento do número de jogadores patológicos, a partir da procura por tratamento no “Ambulatório de Jogo Patológico do Programa de Orientação a Atendimento a Dependentes” (Oliveira *et al.*, 2008). Um levantamento indicou que um quarto desses jogadores já havia cometido ato ilícito relacionado ao jogo, 78% contraíram dívidas, 47% já haviam tido ideação suicida e 14% já haviam feito ao menos uma tentativa de suicídio (Silveira e Moreira, 2006).

O transtorno do jogo geralmente apresenta diversas comorbidades que incluem ansiedade e depressão, além da dependência de substâncias (Barnes *et al.*, 2011; Lorains *et al.*, 2011). Estudo brasileiro com dependentes de álcool e outras drogas em tratamento

constatou que 10,8% foram considerados jogadores problemáticos e 18,9% deles preenchiam critério para transtorno do jogo (Carvalho *et al.*, 2005).

### **Impulsividade na dependência de cocaína e no transtorno do jogo**

A associação entre o transtorno por uso de substâncias e a impulsividade já é bem estabelecida e foi extensamente revisada por diversos estudos ao longo da última década (Bechara, 2005; Bickel *et al.*, 2007; Perry e Carroll, 2008; Verdejo-Garcia *et al.*, 2008; Dalley *et al.*, 2011). A mesma relação pode ser observada no transtorno do jogo (Goudriaan *et al.*, 2004; Van Holst *et al.*, 2010; Maclaren *et al.*, 2011; Conversano *et al.*, 2012), que era classificado como um transtorno do controle de impulsos no DSM-III e no DSM-IV (APA, 1980; 1994). A impulsividade, além de outras características neurobiológicas, foi fator importante na reclassificação do transtorno do jogo como uma dependência comportamental (Clark, 2014), no DSM-V (APA, 2013).

A provável intersecção entre os transtornos por uso de substâncias e o transtorno do jogo têm sido alvo de estudos de neuroimagem (Reynolds, 2006; Albein-Urios *et al.*, 2012; Leeman e Potenza, 2012). A comparação entre estes transtornos pode ser uma importante ferramenta na elucidação dos mecanismos subjacentes ao controle inibitório na dependência, principalmente por possibilitar distinção entre os prejuízos provocados especificamente pela toxicidade das drogas (Clark, 2014).

Há duas principais linhas de hipótese sobre o envolvimento da impulsividade na dependência. A primeira propõe que a impulsividade seja consequência do uso crônico de substâncias, que provocariam danos ao cérebro e, conseqüentemente, prejuízo no controle de impulsos. A segunda vertente considera a impulsividade como fator predisponente do desenvolvimento de comportamentos de dependência. Há evidências nos dois sentidos, sendo que os estudos genéticos, estudos entre irmãos e estudos prospectivos com adolescentes, indicam que a impulsividade é um fator anterior ao desenvolvimento destes transtornos

(Verdejo-Garcia *et al.*, 2008). Por outro lado, alguns estudos também apontam para a relação entre os prejuízos provocados pelo uso crônico de drogas, por exemplo, e maiores níveis de impulsividade (Ersche *et al.*, 2013), além de menores níveis de impulsividade após abstinência das substâncias (Petry, 2001; Bell *et al.*, 2014). Porém, alguns estudos também não encontraram diferenças entre dependentes abstinentes e ativos (Heil *et al.*, 2006; Williams *et al.*, 2009). Portanto, a relação da impulsividade com o desenvolvimento e a manutenção destes transtornos, embora já bem estabelecida, ainda não tem seus mecanismos bem esclarecidos. Desta forma, mais estudos prospectivos acerca dos efeitos de tratamento e abstinência da droga, bem como comparativos entre diferentes transtornos são necessários.

**Comparação da impulsividade e de funções executivas entre indivíduos com dependência de cocaína ou de crack e sujeitos saudáveis**

## 1. JUSTIFICATIVA

A impulsividade, seja expressa pela escolha impulsiva ou pela falha inibitória, desempenha um papel em fases cruciais da dependência de drogas. Há evidências do envolvimento da impulsividade tanto no desenvolvimento do abuso de drogas, quanto da contribuição das drogas de abuso no aumento da impulsividade (Perry e Carroll, 2008).

Sugere-se que o maior nível de impulsividade e os prejuízos cognitivos observados em dependentes de substâncias seja, ao menos em parte, decorrente da toxicidade da própria droga sobre o sistema nervoso central (Liu *et al.*, 2014). No caso da cocaína, além da ação da própria substância, pode-se observar que diferentes padrões de uso podem influenciar os efeitos reforçadores da droga. A cocaína fumada (crack) parece ter um potencial reforçador maior do que a cocaína aspirada (pó), mesmo com concentrações plasmáticas equivalentes (Volkow *et al.*, 2000). Maiores problemas sociais e de saúde também tem sido reportados com mais frequência para usuários de crack do que de cocaína na forma aspirada (Gossop *et al.*, 2006).

Por outro lado, poucos estudos investigaram objetivamente as diferenças entre indivíduos que fazem uso de cocaína e usuários de crack. Também não existem estudos que avaliam a impulsividade especificamente em dependentes de crack, comparando-os com dependentes de cocaína e a sujeitos saudáveis. Uma vez que muitos estudos incluem no mesmo grupo usuários das duas formas da droga, muitas vezes com proporções distintas entre usuários da forma aspirada e fumada, pode-se considerar essencial comparar estas populações de modo a reduzir possíveis vieses na interpretação dos dados. Além disto, os serviços de saúde, em especial no Brasil, tendem a tratar de maneira diferente usuários de cocaína e de crack. Há uma tendência a acreditar que os dependentes de crack são mais impulsivos. Portanto, esclarecer se os dependentes de cocaína e crack apresentam níveis distintos de impulsividade e prejuízos cognitivos, pode contribuir para a interpretação de dados de pesquisa

na área, bem como auxiliar no desenvolvimento de melhores estratégias de tratamento para estes indivíduos.

## **2. OBJETIVOS**

Investigar a impulsividade e o controle inibitório, por meio de medidas de impulsividade e de funções executivas (FEs), em dependentes de cocaína ou de crack, comparando-os com voluntários saudáveis (sem dependência de drogas). Verificar a correlação entre os instrumentos de avaliação da impulsividade e de FEs nos dependentes de cocaína e crack. Além disso, avaliar a correlação entre a impulsividade e medidas de consumo e compulsão pela droga.

## **3. MÉTODO**

### **3.1. Sujeitos**

Foram incluídos neste estudo 84 homens adultos (idades entre 18 e 51 anos). Destes, 39 indivíduos dependentes de cocaína, 27 dependentes de crack e 18 sujeitos saudáveis. A dependência de cocaína/crack foi considerada de acordo com os critérios do DSM-IV (APA, 1994). Todos os sujeitos foram submetidos a uma entrevista de avaliação psiquiátrica, feita por um profissional qualificado, e os dados sobre o uso de drogas foram coletados. Para todos os grupos, dependência de álcool e outras drogas (exceto tabaco) e, também de cocaína ou de crack para grupo controle, foi critério de exclusão. Também foi critério de exclusão o uso regular de medicamentos psicoativos e/ou diagnóstico de transtornos psiquiátricos. Porém, foram inclusos voluntários que apresentavam abuso de álcool e de maconha, além de histórico de

transtornos de ansiedade e depressão, por serem muito frequentes entre a população-alvo. Foram incluídos apenas voluntários com escolaridade acima de oito anos (Ensino Fundamental completo).

Os voluntários saudáveis foram recrutados da comunidade por meio de divulgação da assessoria de imprensa da UNIFESP, e-mails e cartazes. Os dependentes de cocaína e de crack foram recrutados por meio de serviços de tratamento ambulatorial (Unidade de dependência de drogas da UNIFESP – UDED) e de tratamento em Comunidades Terapêuticas (CTs). Os indivíduos que procuraram o serviço ambulatorial passaram por uma pré-triagem por telefone, realizada por secretárias treinadas. Em seguida, os indivíduos passaram por uma triagem presencial, incluindo entrevista psiquiátrica. Os indivíduos em tratamento nas CTs foram pré-selecionados por meio da triagem feita pela equipe das CTs e posteriormente passaram pela avaliação psiquiátrica idêntica à feita com os pacientes do serviço ambulatorial.

Todos os sujeitos elegíveis para participação no projeto foram convidados a assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação na pesquisa. Os sujeitos dependentes de cocaína e de crack também foram convidados a participar de um tratamento com psicoterapia cognitivo-comportamental por oito semanas. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP (CEP 0961/11) (anexo 1).

## **3.2. Locais**

### *3.2.1. Serviço ambulatorial – Unidade de Dependência de Drogas da UNIFESP*

A Unidade de Dependência de Drogas da UNIFESP (UDED) é um serviço especializado no atendimento a pessoas com transtornos por uso de substâncias, vinculado ao Departamento de Psicobiologia da UNIFESP. A UDED conta com uma equipe multidisciplinar, composta por psicólogos, assistentes sociais e médicos psiquiatras. Os agendamentos, o tratamento psicológico e a coleta de dados foram realizados neste local.

### 3.2.2. Comunidades terapêuticas

Parte dos dados foi coletada em duas CTs na região metropolitana da cidade de São Paulo. Uma das CTs tinha modelo de tratamento fechado, com admissão voluntária e involuntária. A outra CT era de modelo aberto, apenas com admissão voluntária. Os pacientes passaram por uma pré-triagem pelos profissionais das comunidades terapêuticas e depois foram triados e convidados a participar do estudo pelo psicólogo do projeto.

## 3.3. Instrumentos

### 3.3.1. Escala de “fissura” por cocaína de Minnesota

O *craving* ou “fissura” é um fenômeno subjetivo considerado um elemento crucial na caracterização médica e psicológica do abuso de álcool e outras substâncias. Pode ser considerado um fenômeno análogo a outros fenômenos subjetivos, no espectro da experiência humana, tal qual dor, fome, tontura e tristeza. Por meio de repetidas testagens, tornou-se aparente que os pacientes são capazes de descrever quão intensa é a urgência de utilizar a cocaína em diferentes ocasiões. Isso indica que a fissura é um fenômeno episódico, que pode se intensificar ou reduzir ao longo do tempo. (Halikas *et al.*, 1991) identificaram três dimensões básicas na fissura por cocaína, que são medidas por esta escala: intensidade, frequência e duração. A escala de “fissura” por cocaína de Minnesota é uma escala de autoaplicação.

### 3.3.2. Questionário sobre consumo de Cocaína/Crack.

Este questionário consiste de dez itens, com a finalidade de avaliar o padrão de consumo da droga, abrangendo aspectos de quantidade e frequência de uso nos últimos 30

dias. A quantidade de droga consumida foi baseada no número de cápsulas/papelotes de cocaína ou pedras de crack (uma dose, equivalente a aproximadamente um grama) (Dieckmann *et al.*, 2014).

### 3.3.3. Escala de Impulsividade de Barratt

A “Barratt Impulsiveness Scale” versão 11 (BIS-11) ou Escala de Impulsividade de Barratt é um instrumento de autorrelato que consiste de 30 itens, com finalidade de avaliar a impulsividade como um construto comportamental e de personalidade (Stanford *et al.*, 2009). Foi originalmente desenvolvida por Ernest Barrat (Patton *et al.*, 1995), traduzida e validada para uso em adultos brasileiros por (Malloy-Diniz *et al.*, 2010). Ela está validada em diferentes idiomas e tem sido amplamente utilizada na investigação da impulsividade relacionada a vários transtornos mentais (Antonini *et al.*, 2011; Evren *et al.*, 2011). Esta escala distingue a impulsividade em três componentes: impulsividade motora (BIS motor), atencional (BIS atencional) e de não-planejamento (BIS não-planejamento).

### 3.3.4. Questionário de Desconto de Futuro

O paradigma de **desconto do futuro** faz parte do campo da neuroeconomia, que estuda os processos de tomada de decisão envolvendo “escolhas intertemporais”, nas quais recompensas “atrasadas” são descontadas em relação às recompensas imediatas. Este processo pode ser medido por uma “função exponencial de desconto” (Glimcher e Ernst, 2013).

No presente estudo utilizou-se o Questionário de Desconto do Futuro (QDF), desenvolvido por (Kirby e Marakovic, 1996), com discreta modificação da tradução de (Ornelas, 2010). O QDF consiste de 21 itens, dentre os quais há sempre a escolha entre um valor de recompensa (hipotético) menor e imediato e outro valor mais alto, porém, mais tardio. As escolhas realizadas entre as opções revelam quando os participantes começam a preferir as

maiores e futuras recompensas. As taxas individuais de desconto são calculadas através da média geométrica dos valores envolvidos na mudança de preferência da recompensa próxima para a distante. A taxa de desconto então é analisada como uma variável métrica, o parâmetro de desconto (Kirby e Marakovic, 1996). É possível encontrar na literatura vários estudos que utilizam este tipo de medida, com modificações discretas do questionário e com aplicações diversas, mas mantendo o parâmetro de desconto (Bickel *et al.*, 2007; Crean *et al.*, 2000).

### 3.3.5. Teste Stroop

O *Stroop Color-word test* (SCT) ou teste Stroop mede flexibilidade cognitiva, concentração, atenção e controle inibitório (Lezak, 1995). Há inúmeras versões do SCT, a versão utilizada neste estudo foi a “versão Victoria”. Nesta versão há três cartões-estímulo, sempre apresentados na mesma ordem: *Dots* (D - pontos), *Words* (W - palavras) e *Colors* (C - cores). No primeiro cartão o sujeito nomeia as cores nas quais os pontos estão impressos, no segundo cartão o sujeito nomeia as cores nas quais palavras neutras (não representando cores) estão impressas, no terceiro cartão o sujeito nomeia as cores nas quais as palavras representando nomes de cores estão impressas. A aplicação do teste tem duração aproximada de cinco minutos. Foram registrados o tempo e o número de erros em cada cartão. A principal medida neste teste é a do cartão C, no qual o sujeito tem que controlar o primeiro impulso, que é o da leitura, e falar a cor de que a palavra está pintada. Neste observa-se um aumento do tempo de execução total da resposta a cada estímulo, além de uma maior frequência de erros nas respostas, que seriam decorrentes de um “conflito” entre as duas informações (Jensen e Rohwer, 1966; Dyer e Severance, 1973; Holst e Vilkki, 1988). O escore utilizado neste estudo foi o escore de interferência, mais frequentemente utilizado em diferentes estudos, calculado como a diferença entre o tempo de reação (em segundos) no cartão C e no cartão D (Macleod, 1991).

### 3.3.6. *Teste Wisconsin de Classificação de Cartas*

O *Wisconsin Card Sorting test* (WCST) ou teste Wisconsin de Classificação de Cartas, foi desenvolvido originalmente por (Grant e Berg, 1948) com o objetivo de avaliar a habilidade de abstração e a habilidade de modificar estratégias cognitivas em resposta à mudança de contingências ambientais. O teste é considerado uma medida de FEs, pois requer planejamento estratégico, busca organizada, a habilidade de utilizar *feedback* ambiental para modificar contextos cognitivos, comportamento orientado a objetivos, e a habilidade de modular respostas impulsivas (Spreeen e Strauss, 1991).

O teste consiste de quatro cartas-estímulo, cada uma é composta por padrões de cor, número e forma distintos. Estas cartas são dispostas à frente do participante e lhe é entregue um maço de cartas-resposta. Na versão aplicada neste estudo (versão abreviada ou WCST-64), foi utilizado um maço de 64 cartas-resposta, que contém desenhos similares às cartas-estímulo, com variações de cor, forma geométrica e número (Spreeen e Strauss, 1998). O participante é instruído a combinar cada uma das cartas no maço a apenas uma das cartas-estímulo, porém a regra é implícita. A cada resposta o participante obtém um *feedback* sobre se sua resposta, para que saiba de está correta ou incorreta, de modo a ajustar sua estratégia. A cada dez acertos consecutivos a regra é modificada, sem que seja anunciada a mudança. Avalia-se o número de tentativas necessárias para a realização da tarefa, o número de categorias completas e o número total de erros, sendo esses classificados em erros perseverativos (aqueles em que o avaliando não modifica a estratégia ineficiente) e não perseverativos (aqueles em que o sujeito vai alterando a estratégia de organização, tentando descobrir a correta). Não há limite de tempo para a conclusão do teste (Spreeen e Strauss, 1991; Lezak, 1995).

### 3.3.7. *Teste Procurar Símbolos (WAIS-III)*

O teste Procurar Símbolos é um subteste do *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)*, do *Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)*, e do *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)*. Este subteste foi desenvolvido para avaliar velocidade de processamento de informação e percepção visual. É similar a outras medidas de velocidade de processamento (como, por exemplo, o teste de símbolos e dígitos), no qual um escore alto requer processamento rápido e preciso de informações não verbais (Wechsler, 1997).

O teste Procurar Símbolos contém 60 itens. Para cada item deste subteste, o examinando analisa visualmente dois grupos de símbolos: um grupo modelo (composto de dois símbolos) e um grupo de procura (composto de cinco símbolos). A tarefa do examinando é indicar (assinalando “sim” ou “não”) se um dos símbolos do grupo modelo também faz parte do grupo de procura. O examinando responde ao maior número de itens (linhas) possíveis dentro de um tempo limite de 120 s. O escore neste teste é composto pelo número de respostas corretas dentro do limite de tempo (Wechsler, 1997).

### **3.4. Análise estatística**

As comparações entre grupos foram feitas por meio da análise de variância (ANOVA), seguida de teste *post-hoc* de Bonferroni quando pertinente. Nos casos em que os pressupostos para realização do teste paramétrico não foram satisfeitas, o teste correspondente não-paramétrico (Kruskal-Wallis) foi utilizado, seguido por testes U de Mann-Whitney para comparações dois a dois. No caso de variáveis categóricas as comparações foram realizadas por meio do teste chi-quadrado. Os testes de correlação foram realizados por meio do teste de correlação de Spearman. As análises foram consideradas significantes quando  $p < 0,05$ . As correlações foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$  e confirmadas por meio de “bias corrected accelerated” (Bca) *bootstrapping* (1.000 replicações). As análises foram feitas nos softwares IBM SPSS Statistics 22.0 e STATISTICA 7.0 para Windows 7.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Dados sociodemográficos e de uso da droga.

Os dados sócio-demográficos e relativos ao uso da droga estão sintetizados na tabela 1. Os grupos não diferiram quanto à idade ( $p > 0,05$ ). Houve diferença significativa na escolaridade entre o grupo controle e os grupos crack e cocaína ( $X^2 = 16,164$ ;  $gl = 8$ ;  $p = 0,040$ ). O grupo controle apresentou maior nível de escolaridade com 52,94% com ensino superior completo, enquanto os grupos cocaína e crack tiveram maior proporção de indivíduos apenas com nível médio. O grupo cocaína e crack não diferiram entre si quanto à escolaridade ( $p > 0,05$ ). Os grupos cocaína e crack não diferiram quando ao tempo de uso da droga, consumo e fissura ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 1. Dados sociodemográficos e de uso da droga: comparação entre os grupos cocaína, crack e controle.**

	CTL (n=17)		CRA (n=27)		COC (n=39)		Nível de significância
	Média	± DP	Média	± DP	Média	± DP	
Idade (anos)	29,59	8,11	33,78	7,15	29,97	6,84	$p = 0,072$
Tempo de uso (anos)	-		9,93	6,05	10,28	6,60	$p = 0,824$
Consumo (unidades)	-		100,67	92,10	75,54	94,67	$p = 0,287$
Fissura (intensidade)	-		6,11	2,28	5,90	2,34	$p = 0,713$

CTL= grupo controle; CRA=grupo crack; COC=grupo cocaína; DP=desvio padrão.

## 4.2. Medidas de impulsividade e de funções executivas

O escore nas subescalas “BIS motor” e “BIS não-planejamento”, o escore de interferência do SCT e os parâmetros de desconto no QDF (pequeno, médio, grande e total) não apresentaram distribuição normal, de acordo com o teste de Kolmogorov-smirnov (KS), e também não apresentaram distribuição homogênea, de acordo com o teste de Levene. As variáveis do WCST também não apresentaram distribuição normal (teste KS). Estas variáveis foram analisadas por meio de testes não paramétricos.

Os grupos diferiram significativamente no escore total da BIS-11 ( $F= 13,746$ ;  $gl=80, 2$ ;  $p=0,000$ ), sendo que os grupos cocaína e crack apresentaram médias superiores às do grupo controle, o que indica maior impulsividade (tabela 2, figura 1A). O teste *post-hoc* apontou que o grupo controle diferiu dos grupos cocaína ( $p<0,001$ ) e crack ( $p<0,001$ ). Os grupos cocaína e crack não diferiram entre si ( $p>0,05$ ). Os grupos também diferiram significativamente nas subescalas “BIS não-planejamento” ( $p<0,001$ ) e “BIS motor” ( $p<0,001$ ) da BIS-11, de acordo com o teste de Kruskal-Wallis (tabela 2, figura 1A e 1B). Testes de Mann-Whitney foram realizados para comparações pareadas, segundo o quais foi observada diferença significativa entre o grupo controle e o grupo crack ( $p<0,001$ ) e entre o grupo controle e o grupo cocaína ( $p<0,001$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos cocaína e crack ( $p>0,05$ ). Os grupos também não diferiram quanto ao escore na subescala “BIS atencional” ( $p>0,05$ ).

No teste Procurar Símbolos houve diferença significativa entre os grupos ( $F= 4,063$ ;  $gl=81, 2$ ;  $p=0,021$ ), de acordo com o teste ANOVA (tabela 2, figura 1C). O grupo controle apresentou maior média no escore do teste, o que indica melhor desempenho. O teste *post-hoc* apontou que houve diferença significativa apenas entre o grupo controle e o grupo cocaína ( $p<0,05$ ).

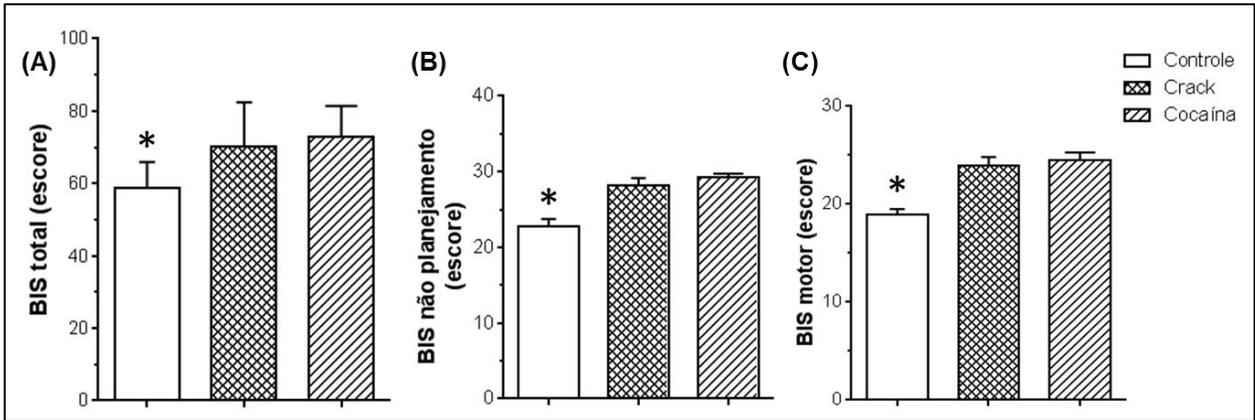
Os grupos não diferiram significativamente em nenhuma das medidas do QDF ( $p>0,05$ ); tampouco diferiram no escore de interferência do SCT ( $p<0,05$ ). Os grupos foram comparados quanto ao número de categorias completadas, número total de erros e número de erros

perseverativos no WCST, mas não houve diferença significativa entre os grupos de acordo com o teste Kruskal-Wallis ( $p>0,05$ ) (tabela 2).

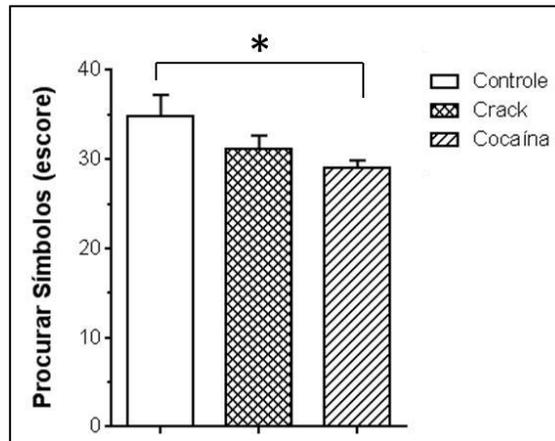
**Tabela 2. Dados sociodemográficos e de uso da droga: comparação entre os grupos cocaína, crack e controle.**

	CTL (n=18)			CRA (n=27)			COC (n=39)			Nível de significância
	Média	±	DP	Média	±	DP	Média	±	DP	
BIS atencional	16,78		3,04	18,19		4,64	19,37		4,00	p=0,083
BIS motor	18,89		2,61	23,93		4,55	24,53		4,65	p=0,000**
BIS não-planejamento	22,83		3,90	28,19		5,01	29,26		3,01	p=0,000**
BIS total	58,61		7,34	70,30		12,11	72,89		8,59	p=0,000**
QDF pequeno	0,05		0,04	0,03		0,02	0,04		0,03	p=0,160
QDF médio	0,05		0,04	0,03		0,02	0,04		0,03	p=0,349
QDF grande	0,04		0,03	0,02		0,02	0,03		0,02	p=0,072
QDF total	0,04		0,03	0,02		0,01	0,03		0,02	p=0,201
SCT	7,56		3,96	12,07		9,26	10,49		7,11	p=0,236
WCST categorias	2,89		1,78	2,26		1,56	1,95		1,34	p=0,162
WCST erros p.	5,56		5,36	10,93		10,79	11,00		10,33	p=0,089
WCST erros	20,28		10,92	27,15		11,81	28,00		12,37	p=0,082
Procurar Símbolos	34,89		9,99	31,22		7,53	29,00		5,40	p=0,021*

CTL= grupo controle; CRA=grupo crack; COC=grupo cocaína; DP=desvio padrão; BIS=Escala de impulsividade de Barratt; QDF=Questionário de Desconto do Futuro; WCST= teste Wisconsin de Classificação de Cartas; erros p.= erros perseverativos. \*Significante em  $p<0,05$ ; \*\*Significante em  $p<0,001$ .



**Figura 1. Comparação da impulsividade na BIS-11 entre os grupos cocaína, crack e sujeitos controle.** BIS=Escala de impulsividade de Barratt. \* Diferença significativa com relação ao grupo cocaína e crack, de acordo com o teste Kruskal-Wallis ( $p > 0,001$ ).



**Figura 2. Comparação entre os grupos cocaína, crack e controle quanto às Funções Executivas, por meio do teste Procurar Símbolos.** \*Diferença entre os grupos cocaína e controle, de acordo com o teste ANOVA ( $p < 0,05$ ).

#### 4.3. Correlação entre as medidas de impulsividade e de funções executivas nos dependentes de cocaína/crack.

Foi realizado um teste de correlação de Spearman entre os dados de impulsividade (BIS-11 e QDF) e de FEs (WCST e Procurar Símbolos). Como o SCT é considerado tanto uma medida de inibição comportamental quanto de FEs, o escore neste teste foi correlacionado tanto com as medidas de impulsividade quanto de FEs. Nesta análise foram utilizados os dados dos grupos cocaína e crack como um único grupo (tabela 3).

O escore da subescala “BIS motor” da BIS-11 correlacionou significativamente com o escore de interferência do SCT ( $r_s = 0,24$ ; BCa95%CI= 0,04–0,44;  $p=0,031$ ). Nenhum dos demais escores da BIS-11 correlacionou com as medidas de FEs ( $p>0,05$ ).

As medidas de desconto para valores médios ( $r_s = -0,33$ ; BCa95%CI= -0,53– -0,12;  $p=0,006$ ), grandes ( $r_s = -0,26$ ; BCa95%CI= -0,48 – -0,03;  $p=0,036$ ) e o escore total no QDF ( $r_s = -0,27$ ; BCa95%CI= -0,49 – -0,04;  $p=0,025$ ) correlacionaram negativamente com o escore no teste Procurar Símbolos. A medida de desconto para valores grandes no QDF também correlacionou negativamente com o número de categorias completas no WCST ( $r_s = -0,27$ ; BCa95%CI= -0,47 – -0,04;  $p=0,027$ ) e positivamente com o número de erros perseverativos no WCST ( $r_s = 0,26$ ; BCa95%CI= 0,01–0,47;  $p=0,038$ ).

O tempo no SCT correlacionou negativamente com o número de categorias no WCST ( $r_s = -0,32$ ; BCa95%CI= -0,49 – -0,14;  $p=0,003$ ) e com o escore no teste Procurar Símbolos ( $r_s = -0,28$ ; BCa95%CI= -0,47 – -0,04;  $p=0,009$ ). O SCT também correlacionou positivamente com o número de erros perseverativos ( $r_s = 0,35$ ; BCa95%CI= 0,14 – 0,53;  $p=0,001$ ) e o número total de erros ( $r_s = 0,36$ ; BCa95%CI= 0,16 – 0,55;  $p=0,001$ ) no WCST.

**Tabela 3. Correlação de Spearman entre as medidas de impulsividade e de funções executivas nos dependentes de cocaína/crack (n=65)**

	WCST categorias		WCST erros perseverativos		WCST erros		Procurar Símbolos		SCT	
	Coefic.	Nível de sig.	Coefic.	Nível de sig.	Coefic.	Nível de sig.	Coefic.	Nível de sig.	Coefic.	Nível de sig.
BIS total	-0,02	p=0,879	-0,13	p=0,298	-0,02	p=0,879	-0,06	p=0,612	0,14	p=0,212
BIS atencional	0,02	p=0,889	-0,06	p=0,650	-0,03	p=0,782	0,04	p=0,733	-0,00	p=0,972
BIS motor	0,00	p=0,977	-0,17	p=0,166	-0,09	p=0,477	-0,07	p=0,583	<b>0,24</b>	<b>p=0,031*</b>
BIS não-planejamento	-0,02	p=0,857	-0,06	p=0,614	0,05	p=0,667	-0,11	p=0,398	0,12	p=0,290
BIS total	-0,02	p=0,879	-0,13	p=0,298	-0,02	p=0,879	-0,06	p=0,612	0,14	p=0,212
QDF pequeno	-0,09	p=0,479	0,09	p=0,485	0,04	p=0,716	-0,17	p=0,177	0,05	p=0,662
QDF médio	-0,14	p=0,257	0,17	p=0,171	0,15	p=0,222	<b>-0,33</b>	<b>p=0,006*</b>	-0,05	p=0,648
QDF grande	<b>-0,27</b>	<b>p=0,027*</b>	<b>0,26</b>	<b>p=0,038*</b>	0,20	p=0,100	<b>-0,26</b>	<b>p=0,036*</b>	-0,11	p=0,312
QDF total	-0,15	p=0,233	0,16	p=0,205	0,12	p=0,338	<b>-0,27</b>	<b>p=0,025*</b>	-0,05	p=0,657
SCT	<b>-0,32</b>	<b>p=0,003**</b>	<b>0,35</b>	<b>p=0,001**</b>	<b>0,36</b>	<b>p=0,001**</b>	<b>-0,28</b>	<b>p=0,009*</b>	-	-

BIS=Escala de Impulsividade de Barratt; QDF=questionário de desconto do futuro; SCT= teste Stroop. WCST=teste Wisconsin de Classificação de Cartas; Coefic.=coeficiente de correlação; Sig.=significância; \*Significante em p<0,05; \*\*Significante em p<0,001.

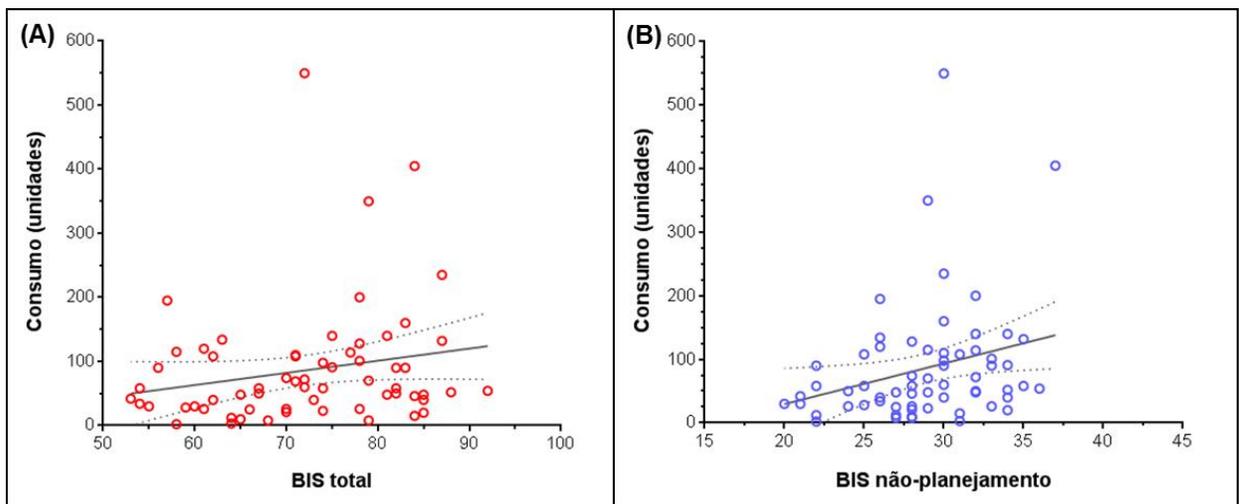
#### 4.4. Correlação entre as medidas de impulsividade e as medidas relativas ao uso da droga.

Foi realizado um teste de correlação de Spearman entre os dados de impulsividade, consumo e fissura, com os dados agrupados dos grupos cocaína e crack (tabela 3). O escore total ( $r_s= 0,25$ ; BCa95%CI= 0,01 – 0,46;  $p=0,048$ ) e o escore de não-planejamento ( $r_s= 0,32$ ; BCa95%CI= 0,13 – 0,49;  $p=0,009$ ) da BIS-11 correlacionaram positivamente com o consumo de cocaína/crack (figura 3A e 3B). O escore atencional da BIS-11 correlacionou positivamente com a intensidade da fissura por cocaína/crack ( $r_s= 0,37$ ; BCa95%CI= 0,15 – 0,54;  $p=0,003$ ) (figura 4). As demais medidas de impulsividade não correlacionaram com o consumo ou com a fissura ( $p>0,05$ ).

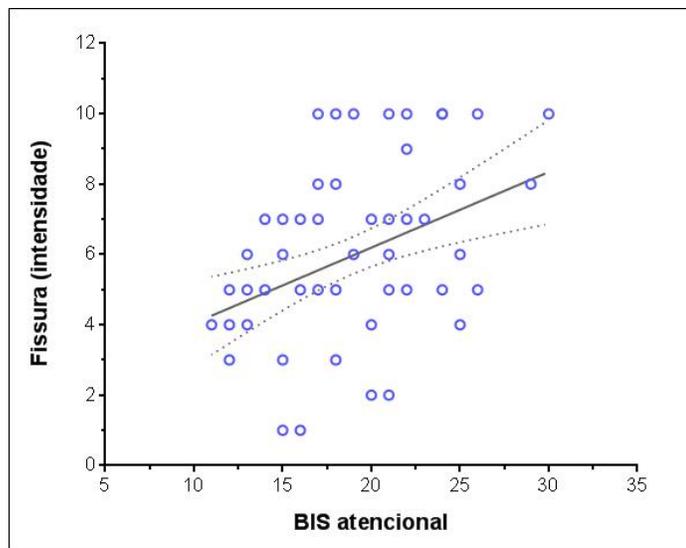
**Tabela 4. Correlação de Spearman entre a impulsividade, o consumo e a fissura por cocaína (n=65).**

	Consumo		Fissura	
	Coefficiente de correlação	Nível de significância	Coefficiente de correlação	Nível de significância
BIS atencional	0,13	$p=0,287$	<b>0,37</b>	<b><math>p=0,003^{**}</math></b>
BIS motor	0,13	$p=0,301$	0,00	$p=0,982$
BIS planejamento	<b>0,32</b>	<b><math>p=0,009^{**}</math></b>	0,18	$p=0,155$
BIS total	<b>0,25</b>	<b><math>p=0,048^*</math></b>	0,22	$p=0,074$
QDF pequeno	0,13	$p=0,282$	0,18	$p=0,150$
QDF médio	0,15	$p=0,217$	0,02	$p=0,881$
QDF grande	0,17	$p=0,170$	0,16	$p=0,185$
QDF total	0,18	$p=0,140$	0,14	$p=0,253$
SCT	0,06	$p=0,636$	0,03	$p=0,789$

BIS=Escala de Impulsividade de Barratt; QDF=questionário de desconto do futuro; SCT= teste Stroop.  
\*Significante em  $p<0,05$ ; \*\*Significante em  $p<0,001$ .



**Figura 3.** Gráfico de correlação entre o consumo de cocaína/crack e os escores (A) total ( $r_s = 0,25$ ;  $p < 0,05$ ) e (B) não-planejamento ( $r_s = 0,32$ ;  $p < 0,01$ ) da BIS-11. A linha em traço cheio representa a reta de regressão linear, acompanhada do intervalo de confiança de 95% (linha pontilhada).



**Figura 4.** Correlação entre a fissura por cocaína/crack e o escore atencional da BIS-11 ( $r_s = 0,37$ ;  $p < 0,01$ ). A linha em traço cheio representa a reta de regressão linear, acompanhada do intervalo de confiança de 95% (linha pontilhada).

## 5. DISCUSSÃO

Os grupos cocaína e crack apresentaram maior nível de impulsividade do que os indivíduos-controle na BIS-11. Este resultado está de acordo com estudos anteriores, que relatam escores mais altos na BIS-11 em populações com transtornos mentais, incluindo dependentes de substâncias (Stanford *et al.*, 2009). Entre dependentes de cocaína diversos estudos também apontam escores mais altos nesta escala em comparação a controles saudáveis (não-dependentes) (Moeller *et al.*, 2004; Moeller *et al.*, 2005; Lane *et al.*, 2007; Stevens *et al.*, 2015).

Os escores na BIS-11, total e não-planejamento também correlacionaram com o consumo de cocaína/crack e o escore atencional correlacionou com a fissura pela droga. Estes resultados estão de acordo com outros, como o de (Moeller, Dougherty, *et al.*, 2001) que descreveram correlações significativas de medidas de consumo, fissura e sintomas de retirada da droga com os escores da BIS-11. Outros estudos também descreveram correlação da impulsividade autorrelatada com a fissura por cocaína (Roozen *et al.*, 2011; Tziortzis *et al.*, 2011) e também com o desfecho no tratamento (Patkar *et al.*, 2004).

Os grupos também diferiram no teste Procurar Símbolos. Porém apenas o grupo cocaína diferiu do grupo controle, apresentando prejuízo neurocognitivo com relação ao grupo controle. Embora haja poucos estudos utilizando esta medida para avaliar dependentes de cocaína, (O'malley *et al.*, 1992) e (Jovanovski *et al.*, 2005) encontraram déficits neurocognitivos em dependentes de cocaína utilizando testes análogos ao Procurar Símbolos. Pode-se hipotetizar que a falta de diferença entre o grupo crack e o grupo controle nesta medida pode ser devido a um número menor de participantes, além de maior variabilidade neste grupo do que no grupo cocaína. É possível que seja um prejuízo específico no grupo cocaína, no entanto é pouco provável, uma vez que não houve diferença entre estes dois grupos e suas médias foram muito mais próximas e inferiores à do grupo controle.

Os grupos não diferiram no QDF, no SCT e no WCST. Porém, foi observada correlação do QDF e do SCT com as medidas de FEs. A falta de diferença entre os grupos cocaína, crack e controle no QDF não era esperada, uma vez que diversos estudos relataram maiores níveis de desconto em dependentes de cocaína com relação a controles não dependentes (Coffey *et al.*, 2003; Kirby e Petry, 2004; Heil *et al.*, 2006). Por outro lado, foi observada neste estudo uma correlação negativa entre os parâmetros de desconto e as medidas de FEs (que também não diferiram entre dependentes e controles). Este resultado pode indicar que parâmetros de desconto mais altos em dependentes de cocaína dependem de prejuízos cognitivos mais pronunciados. (Stevens *et al.*, 2015), por exemplo, encontraram maiores níveis de desconto do futuro, em comparação com controles saudáveis, em dependentes de cocaína com transtorno por déficit de atenção e hiperatividade, mas não em dependentes da droga sem esta comorbidade.

Os resultados com relação ao SCT e o WCST, bem como de outras medidas de FEs são mais controversos na literatura de dependência de substâncias. É importante destacar que ambos os testes apresentam variação, que no caso do SCT é bastante ampla (Macleod, 1991), e podem contribuir para as diferenças nos resultados. Embora estudos de neuroimagem apontem diferenças cerebrais na performance do SCT, indicando prejuízos no controle inibitório e nas FEs, nem sempre há correspondente diferença comportamental entre usuários de cocaína e controles saudáveis (Marhe *et al.*, 2013; Worhunsky *et al.*, 2013). Há ainda diversos estudos comportamentais que igualmente não encontraram diferenças entre dependentes de cocaína e controles não dependentes da droga (Hoff *et al.*, 1996; Selby e Azrin, 1998; Goldstein *et al.*, 2001; Cunha *et al.*, 2004).

O WCST também apresenta variabilidade tanto no tipo de medida e análise do teste quanto dos resultados em estudos com dependentes de substâncias. (Goldstein *et al.*, 2004) reportaram diferença na porcentagem de erros perseverativos no WCST entre dependentes de cocaína e controles, no entanto o escore foi analisado em conjunto com outras medidas de FEs. Outro estudo encontrou diferenças entre todas as variáveis do WCST entre dependentes de

cocaína e controles, porém os resultados apontam que o desempenho no teste difere mais em função do indivíduo ter completado ou não os seis blocos do teste, independente do grupo (Woicik *et al.*, 2011). O uso recente de cocaína também parece afetar os resultados, de modo que os dependentes com uso mais recente (e menos sintomas de retirada) apresentaram melhor desempenho do que aqueles que não tiveram uso recente (Woicik *et al.*, 2009). No caso do presente estudo, embora os níveis de fissura tenham sido altos, a maior parte dos dependentes inclusos havia feito o último uso há no máximo 15 dias e no mínimo 24 horas. Além disto, embora estudos apontem equivalência entre os escores do WCST e a versão reduzida utilizada neste estudo (WCST-64) (Spreeen e Strauss, 1991; Greve, 2001), não há evidências desta equivalência na população estudada.

Embora os grupos compostos por indivíduos diagnosticados com dependência de cocaína ou de crack tenham diferido dos indivíduos-controle nas medidas de impulsividade, destaca-se neste estudo a ausência de diferenças significativas entre os dependentes da cocaína nestas duas formas de uso em todas as medidas utilizadas. Até onde temos conhecimento este é o primeiro estudo a comparar dependentes de cocaína e de crack quanto às medidas de impulsividade. Considerando que a avaliação da impulsividade possa ser de grande importância para individualizar e aperfeiçoar abordagens de prevenção e tratamento da dependência de drogas (Bickel *et al.*, 2007), os resultados obtidos neste estudo acrescentam informações que podem contribuir de maneira significativa com melhores abordagens para o tratamento desta dependência. O estudo também contribui para a interpretação dos resultados em estudos nos quais os dados de dependentes de cocaína e de crack são agrupados sem distinção (Ersche *et al.*, 2008).

Por outro lado, outros fatores não contemplados neste estudo podem explicar diferenças apontadas previamente sobre os usuários da substância nestas duas formas de uso (aspirada ou fumada). Fatores socioeconômicos como o contexto de uso e o preço da droga, podem contribuir para alguns prejuízos observados em maior magnitude para alguns dependentes do que para outros (Ferreira Filho *et al.*, 2003; Obid/Senad, 2013). Por exemplo, (Dave, 2006)

encontrou uma forte correlação entre o preço da droga e as consequências do uso (internações hospitalares, crimes, etc.). Se considerarmos esta variável, sabe-se que o preço do crack, por unidade, é geralmente inferior ao preço da unidade de cocaína (pó) (Jorge *et al.*, 2013). Portanto, seria importante investigar a influência deste fator sobre a forma de consumo e a severidade da dependência. Além disto, o uso do crack geralmente ocorre em contexto de isolamento social, enquanto a cocaína parece ser mais frequentemente usada em grupos, principalmente por ser socialmente mais tolerada (Jorge *et al.*, 2013). Isto pode ser tanto um fator de confusão para a quantidade real de uso (uma vez que as pessoas têm dificuldade de estimar o próprio uso, separando-o do uso dos outros indivíduos no grupo), quanto um fator de influência no prejuízo social mais acentuado relatado com relação aos dependentes de crack.

Ademais, algumas explicações alternativas podem ser enumeradas. Em primeiro lugar, neste estudo não foram inclusos poli usuários, como ocorre em grande parte dos estudos com cocaína e/ou crack. De fato, grande parte dos dependentes de cocaína e, em especial, os de crack são poli usuários, considerando que a maior parte faz uso concomitante de álcool, tabaco e maconha, dentre outras (Jorge *et al.*, 2013; Obid/Senad, 2013). Embora a maior parte dos pacientes inclusos na amostra tenha reportado já ter feito uso na vida de diversas substâncias, no momento em que os dados foram coletados a maioria fazia uso principalmente de cocaína ou de crack, não apresentando critérios para dependência de outras drogas (exceto tabaco).

Uma limitação para a interpretação dos dados do presente estudo é a diferença na escolaridade entre os grupos com dependência de cocaína/crack e controle. No entanto, as medidas que mais poderiam ser influenciadas em função da escolaridade são as medidas de FEs, que não apresentaram diferença entre os grupos.

Por fim, é importante destacar que para dependentes de cocaína ou de crack sem comorbidades psiquiátricas ou dependência de outras drogas, o instrumento mais sensível às diferenças na impulsividade foi a BIS-11. Este instrumento não apenas distinguiu dependentes de indivíduos que não fazem uso da droga, como mostrou correlação com o consumo e a fissura pela droga, sem apresentar equivalentes correlações com as FEs.

**Impacto da impulsividade na adesão ao tratamento e avaliação da impulsividade antes e após o tratamento com psicoterapia cognitivo-comportamental em dependentes de cocaína/crack**

## 1. JUSTIFICATIVA

Diversos estudos mostram o impacto da impulsividade no tratamento da dependência. Por exemplo, em fumantes a impulsividade mostrou-se preditora de recaída após o tratamento (Mackillop e Kahler, 2009). Em jogadores patológicos (JPs), considerada uma dependência comportamental no DSM-V, maiores níveis de impulsividade e prejuízo nas funções executivas (FEs) foram preditores de desistência do tratamento (Alvarez-Moya *et al.*, 2011). Em dependentes de cocaína a impulsividade também foi preditora da adesão ao tratamento com bupirona (Moeller, Dougherty, *et al.*, 2001) e ao tratamento psicoterápico intensivo (Patkar *et al.*, 2004).

Há evidências de que a impulsividade é menor em ex-fumantes do que em fumantes ativos (Bickel *et al.*, 1999). Efeito semelhante foi observado em dependentes de álcool que, abstinentes há pelo menos 30 dias, apresentaram menores níveis de impulsividade do que dependentes ativos (Petry, 2001). Em dependentes de cocaína, sujeitos abstinentes da droga apresentaram diferenças na função cerebral (avaliada por meio de ressonância magnética funcional) com relação a controles que nunca haviam feito uso da droga, ao realizar tarefas de controle inibitório (Connolly *et al.*, 2012). Porém, estas diferenças não foram acompanhadas de pior performance comportamental. Por outro lado, outro estudo não encontrou diferenças na função cerebral e também não observou diferenças comportamentais em tarefa de controle inibitório (Bell *et al.*, 2014). Estes estudos também não fazem comparação entre dependentes ativos e abstinentes.

Portanto, há indicativos de que a impulsividade tem um impacto nos resultados do tratamento e que ela é alterada na impulsividade com a abstinência da droga. No entanto, não está claro se as diferenças observadas entre indivíduos dependentes e abstinentes significam que indivíduos menos impulsivos têm um melhor prognóstico ou se a impulsividade é reduzida após um período de abstinência da substância. Desta forma é importante realizar estudos prospectivos com o intuito de esclarecer se a impulsividade é uma variável que apenas favorece

a abstinência ou é um comportamento/traço que pode ser reduzido com tratamento e abstinência da substância.

## **2. OBJETIVOS**

Verificar o impacto da impulsividade na adesão ao tratamento com psicoterapia cognitivo- comportamental breve. Avaliar possíveis modificações nos níveis de impulsividade dos dependentes de cocaína/crack após o tratamento.

## **3. MÉTODO**

### **3.1. Sujeitos e local**

Participaram deste estudo 65 indivíduos dependentes de cocaína (n=38) ou de crack (n=27), de acordo com os critérios do DSM-IV (APA, 1994). Todos os participantes eram do sexo masculino, com idades entre 18 e 51 anos. Para informações mais detalhadas sobre critérios de inclusão e de exclusão do estudo, consultar o CAPÍTULO 01 desta tese.

Os dependentes de cocaína e de crack foram recrutados a partir de serviços especializados no tratamento de dependência de substâncias. Um dos serviços foi a Unidade de dependência de drogas da UNIFESP (UDED), que oferece tratamento ambulatorial a pessoas com transtornos por uso de substâncias. O serviço conta com uma equipe multidisciplinar, composta por psicólogos, assistentes sociais e médicos psiquiatras. Também foram coletados dados em duas Comunidades Terapêuticas (CTs), localizadas na região metropolitana da cidade de São Paulo. Uma das CTs tinha modelo de tratamento fechado, com

admissão voluntária e involuntária. A outra CT era de modelo aberto, apenas com admissão voluntária.

Os indivíduos que procuraram o serviço ambulatorial passaram por uma pré-triagem por telefone, realizada por secretárias treinadas. Em seguida, passaram por uma triagem presencial, incluindo entrevista psiquiátrica realizada na UDED. Os indivíduos em tratamento nas CTs foram pré-selecionados por meio da triagem feita pela equipe das CTs e posteriormente passaram pela avaliação psiquiátrica idêntica à feita com os pacientes do serviço ambulatorial.

Todos os sujeitos elegíveis para participação no projeto foram convidados a assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação na pesquisa. Os sujeitos dependentes de cocaína e de crack também foram convidados a participar de um tratamento com psicoterapia cognitiva e comportamental por oito semanas. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP (CEP 0961/11) (anexo 1).

### **3.2. Instrumentos**

Foram utilizados neste estudo a “Escala de ‘fissura’ por cocaína de Minnesota” (Halikas *et al.*, 1991) e o “Questionário sobre consumo de Cocaína/Crack” (Dieckmann *et al.*, 2014) como variáveis relacionadas ao uso da droga. Como medidas de impulsividade foram aplicadas: a Escala de Impulsividade de Barratt versão 11 (BIS-11) (Patton *et al.*, 1995); o Questionário de Desconto do Futuro (QDF) (Kirby e Marakovic, 1996); e o teste Stroop (STC), “versão Victoria” (Spreen e Strauss, 1998). Todos os instrumentos foram descritos em detalhe no CAPÍTULO 01 desta tese.

Todos os instrumentos foram aplicados antes do início do tratamento e reaplicados após a última sessão de tratamento.

### 3.3. Protocolo de tratamento com psicoterapia

A expressão “Terapia Comportamental e Cognitiva”, ou “Terapia Cognitivo-comportamental” (TCC), como é mais conhecida, concilia os procedimentos utilizados nas técnicas comportamentais com aqueles utilizados na modificação de processos cognitivos (Rangé, 2001). Originalmente, a TCC foi descrita e utilizada em formato individual, porém diversas variáveis contribuíram para o desenvolvimento e consolidação do modelo grupal, que tem algumas vantagens sobre o modelo individual. Entre as vantagens estão os custos do tratamento, a eficiência é o maior argumento para o uso da TCC em grupo, além disto, sua eficácia para diversos transtornos também já foi confirmada (Bieling *et al.*, 2008).

As abordagens da TCC compreendem a dependência de substâncias a partir da teoria do aprendizado social. De forma que o transtorno se desenvolveria como resultado de uma combinação entre fatores biológicos e ambientais, os quais envolvem processos de reforço positivo e negativo (Bieling *et al.*, 2008).

O emprego da TCC na dependência de drogas, seja no formato individual ou grupal, tem sido apontado como bastante eficaz (Mchugh *et al.*, 2010). Além disto, o *National Institute on Drug Abuse* (NIDA) propõe como melhores formas de tratamento o uso de medicação e de terapia comportamental, especialmente quando combinados (NIDA, 2009).

No presente estudo, o protocolo aplicado foi de TCC breve no formato grupal. O tratamento breve envolve procedimentos de ensino de métodos de autocontrole para atingir os objetivos de abstinência ou moderação. Comumente envolve o estabelecimento de metas, automonitorização do consumo, identificação de situações de risco e instruções para evitar situações de consumo excessivo (Formigoni, 1992).

O tratamento consistiu de oito sessões com frequência semanal e duração de duas horas. Na UDED, os grupos foram formados de acordo com a procura dos dependentes ao serviço, não excedendo duas semanas entre a procura e o início do tratamento. Nas CTs os grupos foram formados logo após o término da avaliação inicial dos participantes, não

excedendo duas semanas entre a avaliação inicial e o início do tratamento. Em todos os serviços os grupos foram formados de cinco a dez participantes cada, não sendo permitida a entrada de novos participantes após a primeira sessão de tratamento.

### **3.4. Análise estatística**

Os dados sociodemográficos, de uso da droga e das medidas de impulsividade foram comparados entre pacientes provenientes da UDED e das CTs por meio de testes t de Student ou de testes U de Mann-Whitney (para amostras que não atendessem aos pressupostos de normalidade e/ou homogeneidade). A escolaridade foi comparada por meio do teste de chi-quadrado. As análises foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

A adesão ao tratamento foi avaliada de um modelo de regressão linear, método *stepwise (forward)*. Foram inclusos nesta análise as variáveis de consumo e fissura pela droga, bem como as medidas de impulsividade. Fizeram parte do modelo final as variáveis que atingiram nível de significância de  $p < 0,05$ .

Os dados pré e pós tratamento foram analisados por meio de testes t de Student pareados ou testes de Wilcoxon, para variáveis que não satisfizeram os pressupostos de normalidade e/ou homocedasticidade. As diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ ). Todas as análises foram realizadas no IBM SPSS Statistics 22.0 ou STATISTICA 7.0 para Windows 7.

## **3. RESULTADOS**

### **3.1. Dados sóciodemográficos, de uso da droga e das medidas de impulsividade: comparação entre os pacientes da UDED e das CTs**

Os dados sócio-demográficos, de uso da droga e das medidas de impulsividade estão sintetizados na tabela 5. As variáveis de uso da droga, bem como o escore no SCT e os parâmetros de desconto no QDF não apresentaram distribuição normal e por isto foram analisados por meio do teste U de Mann-Whitney.

Os dependentes de cocaína/crack recrutados na UDED e em CTs não diferiram quanto à idade, escolaridade, tempo de uso e consumo da droga ( $p > 0,05$ ). A maior parte dos sujeitos apresentou como nível de escolaridade o Ensino Médio (EM) completo (UDED=53,06% EM; CTs= 35,29%). Houve diferença significativa na intensidade da fissura ( $U=266,50$ ;  $gI=63$ ;  $p=0,027$ ), com maior média no grupo proveniente da UDED. Não foi observada diferença em nenhuma das medidas de impulsividade ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 5. Dados descritivos e medidas de impulsividade: comparação entre dependentes de cocaína/crack recrutados na Unidade de Dependência de Drogas da UNIFESP (UDED) e em Comunidades Terapêuticas (CTs).**

	UDED(n=48)			CTs(n=17)			Nível de Sig.
	Média	±	DP	Média	±	DP	
Idade (anos)	32,00	6,72		30,17	8,37		$p=0,249$
Tempo de uso (anos)	10,75	6,50		8,35	5,60		$p=0,184$
Consumo	66,04	48,92		142,82	154,47		$p=0,094$
Fissura	6,30	2,19		5,05	2,41		$p=0,027^*$
BIS atencional	19,29	4,20		17,70	4,41		$p=0,582$
BIS motor	24,41	4,57		23,88	4,70		$p=0,529$
BIS não-planejamento	28,52	3,78		29,64	4,45		$p=0,549$
BIS total	72,04	9,62		71,17	11,95		$p=0,544$
QDF pequeno	0,04	0,02		0,03	0,03		$p=0,315$
QDF médio	0,04	0,02		0,03	0,02		$p=0,581$
QDF grande	0,03	0,02		0,03	0,02		$p=0,561$
QDF total	0,03	0,02		0,03	0,02		$p=0,467$
STC	10,57	8,41		12,76	6,77		$p=0,281$

DP=desvio padrão; Sig.=significância; BIS=Barrat impulsiveness scale; QDF=questionário de desconto do futuro; STC=Stroop Color test. \*Significante em  $p < 0,05$ .

### 3.2. Relação entre a impulsividade e a adesão ao tratamento

Foram utilizados nesta análise apenas os dados provenientes dos pacientes recrutados a partir do serviço ambulatorial (UDED), totalizando 48 indivíduos (31 dependentes de cocaína e 17 dependentes de crack).

Por meio de um modelo de regressão linear testamos a relação das medidas de consumo e fissura pela droga, além das medidas de impulsividade (da BIS-11, do QDF e o SCT) com o número de sessões de tratamento completas pelos dependentes de cocaína/crack (tabela 6). Uma análise inicial de multicolinearidade mostrou que os escores totais da BIS-11 e o QDF, apresentavam uma tolerância muito baixa (<0,10) devido à alta correlação com as subescalas. Estas variáveis foram, portanto, removidas da análise final.

As variáveis que foram significativamente preditoras do número de sessões de tratamento atendidas pelos pacientes foram o consumo da droga e o escore atencional da BIS-11. A relação entre o consumo e o número de sessões frequentadas foi negativa, significando que quanto maior o consumo inicial menor o número de sessões. Já a relação com o escore atencional da BIS-11 foi positiva, indicando que um escore maior nesta escala significou maior número de sessões frequentadas.

**Tabela 6. Regressão linear (método *stepwise-forward*) para o número de sessões de tratamento completas.**

	R	R <sup>2</sup> Ajustado	β	t	Sig.
BIS atencional	0,31	0,07	0,37	2,79	p=0,009
Consumo	0,44	0,16	-0,33	-2,41	p=0,020

BIS=Escala de impulsividade de Barratt; Sig.=Nível de significância

### 3.3. Comparação da impulsividade pré e pós-tratamento

Nesta fase todos os pacientes que iniciaram e concluíram o tratamento foram combinados formando apenas um grupo, ou seja, foram incluídos na amostra final 19 dependentes de cocaína (n=11) ou de crack (n=8), provenientes tanto da UDED quanto das CTs. Os pacientes foram comparados quanto às medidas de consumo, fissura e impulsividade antes e após dois meses de tratamento (tabela 7).

As medidas de consumo e fissura foram analisadas por meio do teste de Wilcoxon, por não apresentarem distribuição normal. Ambas as medidas mostraram redução significativa entre o início e o final do tratamento. O consumo foi reduzido de 71,36 para 1,63 ( $Z=3,742$ ;  $df=18$ ;  $p=0,000$ ) e a fissura mostrou redução de 4,73 para 1,84 ( $Z=3,505$ ,  $df=18$ ;  $p=0,000$ ).

Os escores na escala BIS-11 e o escore de interferência no SCT foram comparados por meio do teste t de Student. Todos os escores na BIS-11 apresentaram redução. Porém, apenas o escore na subescala de não-planejamento mostrou redução significativa ( $t=2,006$ ;  $df=18$ ;  $p=0,015$ ). Não houve diferença significativa no SCT ( $p>0,05$ ). As taxas de desconto no QDF foram comparadas por meio do teste de Wilcoxon, por não apresentarem distribuição normal. Houve redução também em todos os parâmetros de desconto, sendo que a redução no parâmetro médio ( $Z= 2,311$ ;  $df=18$ ;  $p=0,021$ ) e total ( $Z= 2,293$ ;  $df=18$ ;  $p=0,022$ ) foi significativa.

**Tabela 7. Comparação da impulsividade pré e pós-tratamento (n=19).**

	Pré		Pós		Nível de significância
	Média	DP	Média	DP	
Consumo	71,36	124,46	1,63	3,53	p=0,000**
Fissura	4,73	1,82	1,84	1,30	p=0,000**
BIS atencional	18,26	3,75	17,58	3,23	p=0,350
BIS motor	23,63	4,62	22,68	5,01	p=0,260
BIS não- planejamento	28,89	4,13	26,68	4,51	p=0,015*
BIS total	70,79	10,26	66,94	11,32	p=0,060
QDF pequeno	0,03	0,02	0,02	0,02	p=0,093
QDF médio	0,03	0,02	0,020	0,02	p=0,021*
QDF grande	0,02	0,02	0,02	0,02	p=0,202
QDF total	0,02	0,01	0,02	0,01	p=0,022*
SCT	27,88	8,38	26,44	7,98	p=0,405

DP=desvio padrão; BIS=Escala de impulsividade de Barratt; QDF=questionário de desconto do futuro; SCT=teste Stroop. \*Significante em  $p<0,05$ ; \*\*Significante em  $p<0,001$ .

## 5. DISCUSSÃO

Neste estudo, dependentes de cocaína/crack em tratamento ambulatorial e em CTs apresentaram diferença apenas no nível inicial de fissura pela droga. Não diferiram em nenhuma das demais medidas demográficas, de uso da droga e de impulsividade. A diferença nos níveis de fissura pode ser explicada principalmente pelo contexto no momento da coleta dos dados. Uma vez que os dependentes que procuraram o tratamento ambulatorial ainda estavam em contato mais próximo com o contexto de uso da droga, enquanto nas comunidades terapêuticas os indivíduos já estavam isolados do contexto original de uso (Stewart *et al.*, 1984; Kilgus e Pumariéga, 1994).

Conforme previamente estabelecido na literatura (Poling *et al.*, 2007; Ahmadi *et al.*, 2009), o consumo da droga foi correlacionado com a adesão ao tratamento, sendo que quanto maior o consumo, menor o número de sessões frequentadas. Por outro lado, a fissura, frequentemente correlacionada às recaídas durante e após o tratamento (Da Silveira *et al.*, 2006; Pahwal *et al.*, 2008), não se mostrou significativa neste estudo. Este resultado, porém, é consistente com o estudo de (Ahmadi *et al.*, 2009), que encontrou impacto do consumo, mas não da fissura por cocaína, no tratamento.

A impulsividade também tem sido frequentemente correlacionada com a adesão ao tratamento e a manutenção da abstinência em dependentes de álcool (Rubio *et al.*, 2008), bem como de cocaína (Moeller, Dougherty, *et al.*, 2001; Patkar *et al.*, 2004). Neste estudo, apenas o escore na subescala atencional da BIS-11 mostrou-se preditora do número de sessões de tratamento frequentadas. Contudo, a direção desta correlação não está de acordo com o observado em outros estudos (Moeller, Dougherty, *et al.*, 2001; Evren *et al.*, 2011). Por outro lado, (Siqueland *et al.*, 2002) encontraram uma relação no mesmo sentido, também com dependentes de cocaína, no qual a severidade de sintomas psiquiátricos estava correlacionada com maior adesão ao tratamento. Algumas hipóteses podem ser levantadas com relação a este resultado. É possível que a impulsividade atencional esteja ligada a traços que gerem dificuldades mais perceptíveis aos pacientes, possivelmente motivando-os a procurar e permanecer mais tempo no tratamento. Já foi relatado, por exemplo, que dependentes de cocaína com sintomas de depressão, tiveram melhor resposta ao tratamento do que aqueles sem os sintomas (Carroll *et al.*, 1994). Além disto, é muito provável que maiores escores nesta escala reflitam também um maior nível de autoconhecimento. Há evidências de que lesões no córtex pré-frontal, especialmente no córtex órbito-frontal (OFC), provocam prejuízos na auto percepção, além de comportamento antissocial (Bramham *et al.*, 2009). Alterações na função do OFC, bem como prejuízos no autoconhecimento, também têm sido amplamente correlacionadas com a dependência de substâncias (Verdejo-Garcia e Perez-Garcia, 2008; Bramham *et al.*, 2009; Goldstein *et al.*, 2009). Embora não haja estudos específicos

correlacionando os níveis de autoconhecimento e o resultado do tratamento, a “falta de crítica” sobre o próprio problema é uma característica marcante na dependência de drogas. Desta forma, é possível que este resultado expresse, em vez de maior impulsividade, um maior nível de autoconhecimento, que por sua vez tenha contribuído para o melhor aproveitamento do tratamento.

O principal resultado deste estudo foi a redução da impulsividade após dois meses de tratamento. Tanto a medida de impulsividade por meio de uma escala, no caso da BIS-11, quanto na medida de desconto do futuro. Estes resultados estão de acordo com o que já foi observado previamente na literatura, com menores níveis de impulsividade sendo observados em dependentes de cocaína e outras substâncias após um período de abstinência da droga (Bickel *et al.*, 1999; Petry, 2001; Connolly *et al.*, 2012). Porém, diferente de estudos transversais, nos quais a comparação é feita com sujeitos não dependentes ou com dependentes ativos, no presente estudo pudemos comparar esta diferença nos mesmos indivíduos após um curto período de tratamento. Desta forma, nosso estudo corrobora a hipótese de que é possível reduzir os níveis de impulsividade mesmo após um tratamento breve e sem o uso de medicamentos. Uma vez que o tratamento foi breve e com foco no controle da fissura e na abstinência total da droga, é possível argumentar que este resultado se deve principalmente à abstinência da droga, mas do que um efeito sistemático do tratamento.

Uma das limitações deste estudo é o alto nível de desistência do tratamento, algo que é comum nos tratamentos da dependência de cocaína (Mulvaney *et al.*, 1999). Inclusive a média de consumo inicial dos pacientes que completaram o tratamento foi menor do que a média de consumo observada nos dados de todos os dependentes que foram incluídos no estudo (conforme descrito no capítulo 01). Além disto, não é possível destacar os efeitos exclusivos da TCC sobre a abstinência da droga, uma vez que a amostra final foi composta também por pacientes em tratamento em CTs, os quais recebiam tratamento social e psicoterapêutico adicional durante o período do estudo.

Embora o número final de participantes seja pequeno, reduzindo o poder de generalização dos resultados, esta é uma importante evidência de que a impulsividade, seja como comportamento ou traço de personalidade, apresenta modificações ao longo do tempo. Também é importante salientar que não existem evidências da correlação destas medidas com medidas neurobiológicas, o que também limita a interpretação dos resultados. Porém, é um importante passo para demonstrar tanto a eficácia do tratamento com psicoterapia, mesmo sem ser combinada com medicação, na redução do consumo e da fissura pela droga, como na redução dos níveis de impulsividade.

**Avaliação da impulsividade no transtorno do jogo: neurobiologia e comportamento**

## 1. JUSTIFICATIVA

O transtorno do jogo, classificado como “Transtorno do Controle de Impulsos” na quarta versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), foi recentemente reclassificado. No DSM-V este transtorno foi incluído na categoria “Transtornos Relacionados a Substâncias e Transtornos Aditivos”. Esta reclassificação pode ser atribuída ao acúmulo de evidências científicas da grande intersecção entre o transtorno do jogo e os transtornos por uso de substâncias, tanto em aspectos clínicos quanto neurobiológicos (APA., 2013; Clark, 2014).

Uma das características que mais se sobrepõem entre o transtorno do jogo e os transtornos por uso de substâncias é déficit no controle de impulsos, traço que tem sido considerado um aspecto fundamental no desenvolvimento e manutenção destes transtornos (Bechara, 2005; Verdejo-Garcia *et al.*, 2008; Lawrence *et al.*, 2009). Estudar a impulsividade no transtorno do jogo é também de grande importância para a compreensão dos mecanismos neurobiológicos desta característica para além dos prejuízos provocados pelo uso de substâncias (Albein-Urios *et al.*, 2012).

Embora frequentemente utilizado como um constructo unitário a impulsividade é uma característica bastante heterogênea, que engloba diversos traços e comportamentos distintos (Grant e Potenza, 2011; Broos *et al.*, 2012). Ademais, há evidências de que diferentes tipos de impulsividade, frequentemente mensurados por meio de testes e questionários distintos, podem ter distintos substratos neurobiológicos (Whiteside e Lynam, 2001; Grant e Potenza, 2011; Broos *et al.*, 2012; Fineberg *et al.*, 2014). Tanto testes neuropsicológicos quanto comportamentais de impulsividade mostram diferenças entre jogadores patológicos (JPs) e sujeitos controle (Van Holst *et al.*, 2010). Portanto, além de investigar a neurobiologia da impulsividade em JPs é importante avaliar a relação entre as diversas medidas de impulsividade, sejam escalas ou testes comportamentais.

## 2. OBJETIVOS

Comparar a diferença nos níveis de impulsividade em JP e voluntários saudáveis, por meio de escalas, testes comportamentais e avaliação da resposta cerebral por meio de imagem por ressonância magnética funcional (IRMf). Correlacionar as medidas de autorrelato, comportamentais e de imagem nos JPs.

## 3. MÉTODO

### 3.1. Sujeitos e local

Participaram deste estudo 42 homens, com idades entre 25 e 52 anos. Destes, 20 JP e 22 voluntários saudáveis. Alguns dos voluntários deste estudo também participaram de outros estudos conduzidos pelo mesmo grupo de pesquisa. O objetivo do estudo foi explicado e o folheto informativo foi lido com o participante. Além disto, a Termo de Consentimento Livre e Esclarecido também foi lido e assinado pelo participante antes do início da anamnese e dos testes. Todos os procedimentos foram aprovados quanto à ética em pesquisa pelo comitê *West London & GTAC NRES*, pelos órgãos governamentais competentes e o *Participant Identification Centre*.

Transtorno por jogo foi definido de acordo com os critérios do DSM-IV. Os JPs foram recrutados da *National Problem Gambling Clinic (Central and North West London NHS Foundation Trust and associated services)*, em Londres, Reino Unido. Foram admitidos JPs que estivessem ingressando no tratamento ou tivessem iniciado o tratamento há no máximo um mês. Os JPs deveriam estar abstinentes por, no mínimo, duas semanas antes da realização dos testes.

Os voluntários saudáveis foram recrutados por meio de uma base de dados pré-existente (“Sir John McMichael Centre”), de divulgação boca-a-boca, pôsteres, anúncios em jornal e listas de e-mail. Os voluntários foram considerados saudáveis conforme avaliação de um médico, incluindo histórico médico, exame físico, testes laboratoriais e avaliação psiquiátrica. Participantes com alguma anormalidade clínica ou com exames laboratoriais fora dos parâmetros estabelecidos para a população estudada foram incluídos apenas se concluído que isto não prejudicaria a segurança do participante ou a confiabilidade do estudo.

Todos os participantes foram avaliados quanto ao histórico médico e passaram por um exame médico (incluindo sinais vitais, peso e altura) e um eletrocardiograma. Presença de diagnóstico neurológico ou trauma de cabeça significativo foram critério de exclusão; porém, histórico de convulsões decorrentes de síndrome de abstinência do álcool foram permitidas nos JPs. A avaliação psiquiátrica incluiu a “Mini Psychiatric Interview International” (MINI-5) (Sheehan *et al.*, 1998) e levantamento do histórico familiar de doenças mentais. Presença de diagnóstico psiquiátrico listado no eixo I do DSM-IV para os JPs, além de histórico ou presença de dependência de substâncias (exceto nicotina), foram considerados critérios de exclusão. O uso recreativo de substâncias foi permitido, contudo, não foi permitido uso de nenhuma substância ilegal ou consumo de álcool (em quantidade maior que 21 unidades por semana) durante duas semanas antes das avaliações. Os participantes foram submetidos a um *screening* de drogas na urina e um teste de verificação da concentração de álcool no ar expirado (bafômetro) antes das avaliações. Aqueles que apresentaram resultado positivo no teste para drogas (incluindo anfetamina, cocaína, opiáceos, canabinoides ou benzodiazepínicos) ou álcool foram excluídos do estudo. Também não foi permitido o uso de medicação psicotrópica ou outras que pudessem interferir com os resultados do estudo.

Participantes que sofressem de claustrofobia ou fossem incapazes de permanecer no scanner de ressonância magnética (RM) por um período de duas horas também foram excluídos do estudo. Além de participantes que possuíssem marca-passo ou outro aparelho

eletrônico ou objetos metálicos ferromagnéticos, acessado por meio de um questionário pré-RM.

### 3.2. Instrumentos

Instrumentos para avaliação de sintomas psiquiátricos incluíram: Inventário de Depressão de Beck (BDI) (Beck *et al.*, 1996) e Inventário de Ansiedade Traço/Estado de Spielberger (STAI e SSAI) (Spielberger *et al.*, 1983). Também foram aplicados o Teste de Identificação de Problemas Decorrentes do Uso de Álcool (“Alcohol Use Disorders Identification Test” – AUDIT) (Saunders *et al.*, 1993), o Teste Fagerström para Dependência de Nicotina (Heatherton *et al.*, 1991), além do Inventário Canadense de Jogo patológico (CPGI) (Ferris e Wynne, 2001). Os participantes ainda foram submetidos a um teste de inteligência (QI), estimado pelo escore no WASI (Wechsler Abbreviated Scale for Intelligence (Wechsler, 1999)).

Para avaliação da impulsividade foram utilizados a Escala de Impulsividade de Barratt versão 11 (BIS-11) (Patton *et al.*, 1995) e o Questionário de Desconto do Futuro (QDF) (Kirby *et al.*, 1999) (descrição detalhada no capítulo 01). Também foi utilizado o teste comportamental computadorizado *Stop Signal* (SST) (Logan *et al.*, 1984). O SST utilizado neste estudo foi a versão da *Cantab ADHD Battery* (Cambridge Cognition Ltd). Nesta tarefa o sujeito deve responder a um estímulo em formato de flecha, tocando uma das duas opções dependendo da direção em que a flecha aponta. Se um som é apresentado, o sujeito deve inibir a resposta. A tarefa é apresentada em duas partes: treino (um bloco) e teste (20 blocos), cada bloco consistindo de 16 tentativas. Os resultados do teste podem cobrir até cinco aspectos: erros de direção, proporção de inibições (*stops*) bem-sucedidas, tempo de reação nas tentativas do tipo “go”, *stop signal delay* (50%), e o tempo de reação diante do sinal de parada (SSRT). Neste estudo serão apresentados apenas a proporção de inibições bem-sucedidas (SST-stops) e o tempo de reação diante do sinal de parada (SSRT).

### **3.3. Análise estatística**

Os dados demográficos, de sintomas psiquiátricos e das medidas de impulsividade foram comparados entre os grupos JPs e controle por meio de testes t de Student ou de testes U de Mann-Whitney (para amostras que não atendessem aos pressupostos de normalidade e/ou homogeneidade). O *status* de fumante foi comparado por meio do teste de chi-quadrado. As análises foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

### **3.4. Protocolo de ressonância magnética**

#### *3.4.1. Aquisição e análise de imagens*

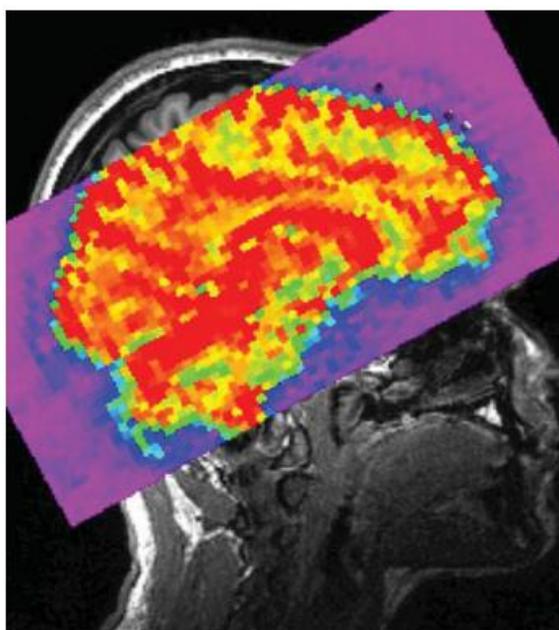
Todos os exames de RM foram realizados no “Imanova – Centre for Imaging Sciences” (Londres, Reino Unido) em parceria com o Imperial College London. As imagens de RM foram coletadas em um scanner Magnetom TIM Trio (Siemens Medical, Alemanha) de 3 Tesla (T), com bobina de crânio Siemens dedicada de 32 elementos.

As imagens T1 de alta-resolução foram adquiridas utilizando uma sequência gradiente eco rápido preparado para magnetização (TR = 2300 ms, TE = 2.98 ms, TI = 900 ms, ângulo = 9°, campo de visão = 256 mm, matrix = 240 x 256), com resolução isotrópica de 1 mm.

Para detecção do efeito BOLD, utilizou-se a sequência Echo Planar Image (EPI) em gradiente eco (GRE). O contraste BOLD (que é a sigla para “blood oxygenation level-dependent”) tem origem no princípio de que a presença de desoxihemoglobina no sangue modifica o sinal do próton das moléculas de água em torno dos vasos sanguíneos na RM (Ogawa *et al.*, 1990). O sinal BOLD é considerada uma medida indireta da função neuronal. Foram 36 cortes oblíquos de 3.000mm de espessura e resolução “in-plane” de 3.516 x 3.516 mm (TR = 2000 ms, TE = 13 & 31 ms, ângulo= 80°, campo de visão = 225 mm, matrix = 64 x

64). Os cortes foram coletados de maneira ascendente, dispostos em torno de 30° na angulação das comissuras anterior e posterior. Esta posição resulta em uma cobertura um pouco menor que o cérebro todo, com a maior parte dos 9mm da extremidade superior não sendo coletada na maior parte dos sujeitos (figura 5).

A análise estrutural e funcional foi realizada utilizando “Analysis of Functional Neuroimages” (AFNI), “FreeSurfer”, “Advanced Normalization Tools” (ANTs), e a ferramenta “fMRI Expert Analysis Tool” (FEAT, versão 6.00) da “FMRIB Software Library’s” (FSL, versão 5.0.6). Todas as análises foram realizadas em software Linux.



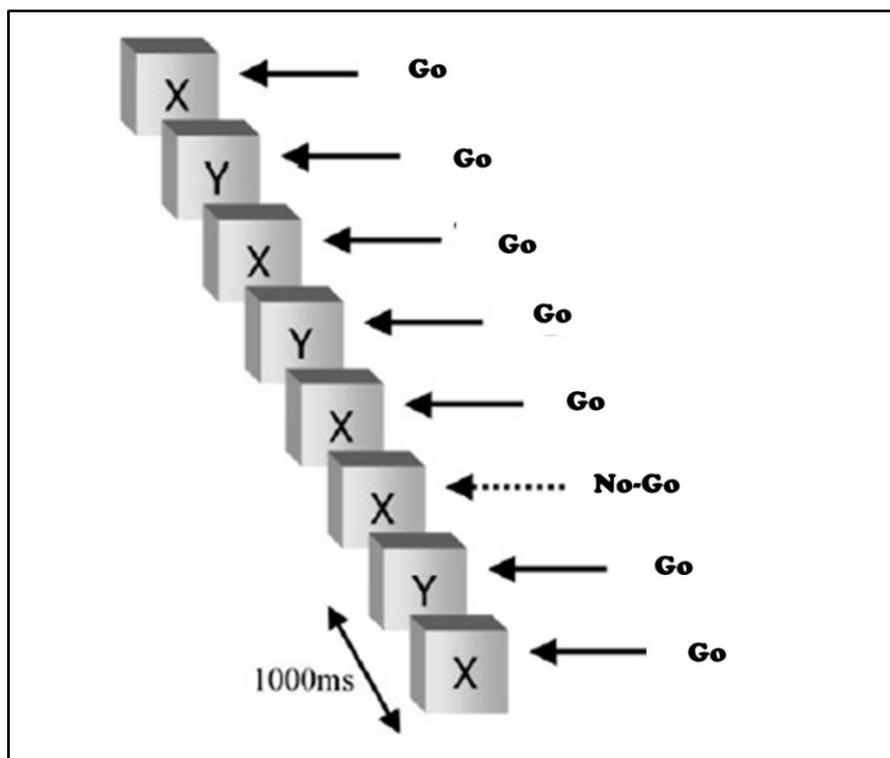
**Figura 5. Cobertura da imagem por ressonância magnética funcional.**

As imagens T1 foram primeiramente corrigidas para a não uniformidade do campo magnético e de interações de movimento antes de ter tecidos extra-cerebrais removidos (como parte da linha de comandos do FreeSurfer). As imagens foram então registradas de maneira não linear a um cérebro-modelo MNI ICBM152 (*symmetric average brain stereotaxic registration model*) em um espaço de voxel isotrópico de 2mm utilizando o ANTs' (antsRegistration).

### 3.4.2. Tarefa de IRMf: Go/No-go

A tarefa denominada *Go/No-go* (GNG) foi elaborada para avaliar impulsividade. A versão utilizada neste estudo foi modificada e adaptada de (Garavan *et al.*, 2002). Foi apresentado aos participantes uma série de letras “X” e letras “Y” e solicitou-se a eles que respondessem (pressionando um botão) o mais rápido que pudessem a cada letra apresentada, exceto quando a letra fosse a mesma apresentada imediatamente antes (figura 6). Durante cada “corrida”, 262 volumes eram coletados, para uma corrida de duração de 4min e 22s.

Esta tarefa utilizou um desenho relacionado a eventos (*event-related design*) e foi realizado em duas corridas. Cada corrida continha 250 *trials*, sendo que 220 eram “go” *trials* (quando o participante deveria responder) e 30 “no-go” *trials* (quando os participantes deveriam reprimir a resposta). No total, considerando as duas corridas, a tarefa consistia de 60 “no-go” *trials* e 440 “go” *trials*. Cada letra foi apresentada na tela por 900ms, seguida de um intervalo entre estímulos de 100ms, que consistia em uma tela em branco. Havia 12 minutos de fixação no começo de cada corrida.



**Figura 6. Representação esquemática da tarefa Go/NoGo.** Foi solicitado aos participantes que respondessem o mais rápido possível diante de cada apresentação na tela das letras “x” e “y”, exceto quando a letra fosse a mesma que a apresentada na tentativa imediatamente anterior.

A modelagem e processamento da tarefa foram feitos utilizando E-prime (versão 2.0.8.90), Microsoft Office Excel 2007, Python (versão 2.7.6) e FSL. As respostas à tarefa (dados comportamentais) foram processadas em formatos utilizáveis (E-Prime’s E-DataAid) antes que os dados temporais e comportamentais fossem extraídas (Excel) e posteriormente processadas (Python) em um formato de arquivos de texto de três colunas para cada tipo de evento para compatibilidade com o FEAT. As imagens foram realinhadas para correção de movimento utilizando a primeira imagem como referência. A imagem estrutural (*T1-weighted*) e funcional foram corregistradas, especialmente normalizadas e suavizadas (*smoothed*) utilizando um filtro Gaussian kernel de  $8\text{mm}^3$ .

As análises de primeiro nível foram feitas a partir do contraste entre as tentativas “No-go” (inibições) bem-sucedidas e uma linha de base formada pelas tentativas “Go” (respostas). Os erros foram modelados como um contraste desinteressante, uma vez que a tarefa é desenhada para reduzir os erros, portanto não há poder suficiente para avaliá-los

separadamente. A ferramenta FEAT foi usada para realizar uma análise GLM (*general linear model*) com as variáveis descritas. Como a tarefa foi realizada em duas corridas, a média dos resultados das duas corridas foi utilizada na análise de segundo nível.

A análise de segundo nível, comparação de grupos, foi feita utilizando os dados do cérebro inteiro (*voxelwise*) de efeitos mistos (*mixed-effects*), com um contraste JP > controle. O limiar (*threshold*) estatístico utilizado foi o de clusters nos quais  $Z > 3,1$  ( $p < 0.001$ , não corrigido) e um  $p < 0,05$ , corrigido para comparações múltiplas. Os dados comportamentais foram analisados também separadamente por meio de testes t de Student no software SPSS.

## 4. RESULTADOS

### 4.2. Dados sociodemográficos e de sintomas psiquiátricos

Os dados sociodemográficos e de sintomas psiquiátricos estão sintetizados na tabela 8. O grupo JPs não diferiu dos voluntários saudáveis quanto à idade e QI ( $p > 0,05$ ). Também não houve diferença significativa no número de fumantes em cada grupo e no escore do testes de Fagerstroem ( $p > 0,05$ ). Os JPs apresentaram um escore significativamente maior no AUDIT ( $t=2,687$ ;  $gl=40$ ;  $p = 0,010$ ), porém, os grupos não diferiram no consumo de álcool (unidades por semana) ( $p > 0,05$ ). Os dados de sintomas psiquiátricos foram analisados por meio do teste U de Mann-Whitney, por não apresentarem distribuição normal nem homogênea. Os grupos diferiram quanto aos níveis de ansiedade estado ( $U=3,417$ ;  $gl=40$ ;  $p = 0,002$ ) e traço ( $U=3,143$ ;  $gl=40$ ;  $p = 0,003$ ), e também nos sintomas de depressão ( $U=4,008$ ;  $gl=40$ ;  $p = 0,001$ ).

**Tabela 8. Dados sociodemográficos e de sintomas psiquiátricas, comparação entre voluntários saudáveis (CTL) e jogadores patológicos (JPs).**

	CTL (n=22)		JPs (n=20)		Nível de significância
	Média ± DP		Média ± DP		
Idade (anos)	33,23	8,19	34,50	7,42	p = 0,601
QI (WASI)	114,00	13,22	113,30	14,90	p = 0,872
Status de fumante (fm/ex-fm)	6/3		7/2		p = 0,839
Fagerström	0,45	1,22	1,60	2,44	p=0,069
AUDIT	3,91	2,65	6,55	3,68	p = 0,010*
Consumo de álcool (unidades/semana)	8,18	8,07	11,05	7,86	p=0,250
BDI	1,32	2,61	11,70	11,31	p = 0,001**
SSAI	26,24	5,52	38,05	14,49	p = 0,002**
STAI	32,43	10,18	43,10	11,48	p = 0,003**

DP=desvio padrão; WASI="Wechsler Abbreviated Scale for Intelligence"; fm=fumante; ex-fm=ex-fumante; AUDIT=Teste de Identificação de Problemas Decorrentes do Uso de Álcool; BDI= Inventário de Depressão de Beck; SSAI=Inventário de Ansiedade Estado de Spielberger; STAI=Inventário de Ansiedade Traço de Spielberger. \*p<0,05; \*\*p<0,01.

#### 4.2. Avaliação da impulsividade por meio de escalas e testes comportamentais

Os grupos também foram comparados quanto à impulsividade medida por meio de escalas, do parâmetro de desconto no QDF e no teste comportamental SST (tabela 9). Os grupos diferiram quanto aos níveis de impulsividade, medido por meio da escala BIS-11. Na BIS-11 os JPs apresentaram escores significativamente mais altos que os do grupo controle no escore atencional (t=4,268; gl=40; p = 0,000) , motor (t=3,954; gl=40; p = 0,000), não-planejamento (t=4,743; gl=40; p = 0,000) e total (t=5,250; gl=40; p = 0,000). Os grupos não diferiram nos parâmetros de desconto do QDF e nas medidas da SST (p>0,05).

**Tabela 9. Comparação entre voluntários saudáveis (CTL) e jogadores patológicos (JPs) quanto às medidas de impulsividade.**

	CTL (n=22)		JPs (n=20)		Nível de significância
	Média ± DP		Média ± DP		
BIS atencional	12,77	3,34	17,05	3,14	p=0,000*
BIS motor	20,09	3,41	24,55	3,90	p=0,000*
BIS não-planejamento	21,50	4,30	28,10	4,72	p=0,000*
BIS total	54,36	9,23	69,70	9,70	p=0,001*
QDF pequeno	0,04	0,06	0,04	0,05	p=0,634
QDF médio	0,02	0,03	0,02	0,02	p=0,829
QDF grande	0,01	0,01	0,03	0,06	p=0,228
QDF total	0,02	0,02	0,02	0,02	p=0,507
SST-stops (ultima metade)	0,49	0,08	0,48	0,13	p=0,766
SST-stops (total)	0,48	0,07	0,46	0,07	p=0,525
SST-RT (última metade)	163,15	49,04	174,00	39,28	p=0,480
SST-RT (total)	153	39,53	150,59	33,57	p=0,848

DP=desvio padrão; BIS=Escala de Impulsividade de Barratt; QDF=Questionário de Desconto do Futuro; SST=tarefa *Stop Signal*; stops=paradas bem-sucedidas; RT=tempo de reação. \*Significante em  $p < 0,01$ .

As medidas de impulsividade foram comparadas com a severidade do transtorno do jogo e o tempo de abstinência nos JPs. Nenhuma das medidas de impulsividade correlacionou com a severidade do transtorno ( $p > 0,05$ ). O escore de não planejamento da BIS-11 correlacionou significativamente com o tempo de abstinência de jogo ( $r_s = -0,47$ ; BCa95%CI= -0,84 – 0,02;  $p = 0,035$ ). Os parâmetros de desconto pequeno ( $r_s = -0,55$ ; BCa95%CI= -0,86 – -0,10;  $p = 0,015$ ), médio ( $r_s = -0,52$ ; BCa95%CI= -0,81 – -0,08;  $p = 0,022$ ) e total ( $r_s = -0,52$ ; BCa95%CI= -0,85 – 0,01;  $p = 0,022$ ) também correlacionaram significativamente. Nenhuma das medidas do SST correlacionou com o tempo de abstinência ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 10. Correlação entre a severidade do transtorno e tempo de abstinência do jogo e as medidas de impulsividade, no grupo de jogadores patológicos (n=20).**

	Severidade do transtorno		Abstinência (dias)	
	Coefic.	Nível de sig.	Coefic.	Nível de sig.
BIS atencional	0,03	p=0,901	0,01	p=0,973
BIS motor	0,23	p=0,329	-0,36	p=0,122
BIS não- planejamento	0,08	p=0,746	<b>-0,47</b>	<b>p=0,035*</b>
BIS total	0,15	p=0,515	-0,43	p=0,060
QDF pequeno	0,31	p=0,201	<b>-0,55</b>	<b>p=0,015*</b>
QDF médio	0,28	p=0,248	<b>-0,52</b>	<b>p=0,022*</b>
QDF grande	0,44	p=0,058	-0,37	p=0,120
QDF total	0,34	p=0,153	<b>-0,52</b>	<b>p=0,022*</b>
SST-stops (ultima metade)	-0,25	p=0,338	0,17	p=0,516
SST-stops (total)	0,04	p=0,884	0,15	p=0,588
SST-RT (última metade)	-0,07	p=0,810	-0,05	p=0,858
SST-RT (total)	-0,20	p=0,450	0,34	p=0,196

Coef.=coeficiente; sig=significância; BIS=Escala de Impulsividade de Barratt; QDF=questionário de desconto do futuro; SST=tarefa *Stop Signal*; stops=paradas bem-sucedidas; RT=tempo de reação. \*Significante em  $p<0,05$ .

### 4.3. Avaliação da impulsividade por meio de IRMf

Quanto ao desempenho comportamental na tarefa GNG os grupos não diferiram quanto à precisão nos tipos de tentativa “go” e nas tentativas “no-go” ( $p>0,05$ ), e também não houve diferença no tempo de reação nas tentativas “go” ( $p>0,05$ ) (tabela 11).

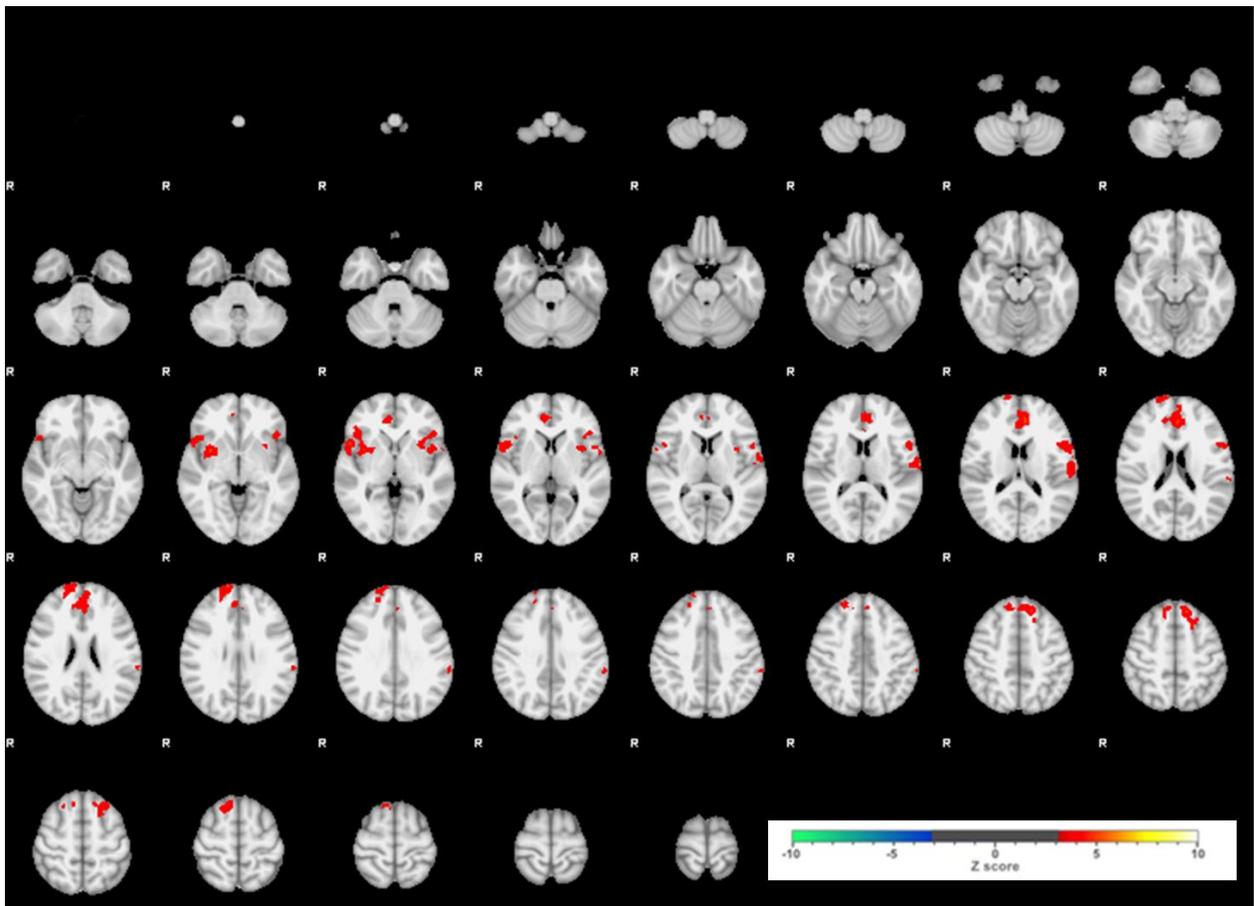
**Tabela 11. Dados comportamentais na tarefa Go/Nogo (GNG), comparação entre voluntários saudáveis (CTL) e jogadores patológicos (JP).**

	CTL (n=22)		JP (n=20)		Nível de sig.
	Média ± DP		Média ± DP		
GNG-go (precisão)	95,85	5,16	96,82	6,14	p=0,581
GNG-nogo (precisão)	58,03	19,88	59,91	17,18	p=0,745
GNG-go (RT)	324,22	78,24	298,00	58,88	p=0,230

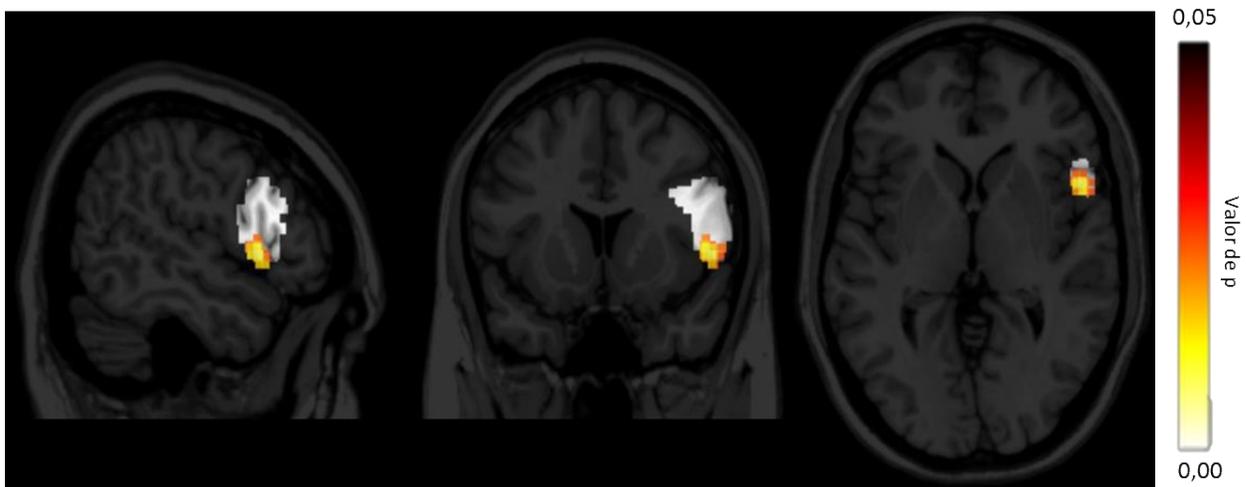
DP=desvio padrão; sig.=significância; RT=tempo de reação.

Com aos dados de imagem, avaliamos a porcentagem de mudança no sinal BOLD utilizando o contraste “*Successful no-go > successful go*” (ou seja, as inibições corretas do comportamento, sobre as respostas de pressão ao botão), considerando as mudanças maiores no sinal dos JPs com relação aos voluntários saudáveis. Neste contraste, algumas regiões frontais sobreviveram à linha de corte de  $Z > 3.1$  (figura 7). As regiões onde houve esta diferença foram principalmente do córtex pré-frontal e do córtex frontal medial. Porém este efeito não sobreviveu à correção para comparações múltiplas ( $p > 0,05$ ).

Diante deste resultado, exploramos possíveis diferenças na porcentagem de mudança no sinal BOLD, utilizando o mesmo contraste, numa análise constrita à região do giro inferior frontal (IFG) direito, por ser a região mais amplamente implicada no controle inibitório (Simmonds *et al.*, 2008; Aron *et al.*, 2014). Nesta análise, foi observado um efeito significativo do aumento no sinal BOLD nos JPs em comparação ao grupo controle ( $p < 0,05$ ).



**Figura 7. Porcentagem de mudança no sinal BOLD na tarefa "Go/No-go".** Contraste "Successful nogo" > "successful go (linha de base implícita)", jogadores patológicos > voluntários saudáveis. N=42.  $p < 0,001$  (não corrigido).



**Figura 8. Análise restrita ao IFG da porcentagem de mudança no sinal BOLD na tarefa "Go/No-go".** Comparação entre os grupos quanto à porcentagem de mudança no sinal BOLD no contraste "successful nogo" > "successful go (linha de base implícita)", jogadores patológicos > voluntários saudáveis. N=42. Análise restrita ao IFG. Pico de ativação,  $p < 0,05$  (corrigido). Coordenadas: MNI = 53, 13, 1 mm.

#### 4.4. Correlação entre a mudança no sinal BOLD e as medidas de impulsividade

Foi realizado um teste de correlação entre a porcentagem de mudança no sinal BOLD no IFG direito (média do valor extraído do cluster significativo) e as medidas de impulsividade no grupo de voluntários saudáveis e de JPs. O parâmetro de desconto médio (QDF médio) apresentou uma correlação negativa de efeito moderado (-0,42) com o sinal BOLD nos JPs, ou seja, quanto maior a impulsividade menor a alteração no sinal. O tempo de reação na SST também apresentou uma correlação moderada, no sentido oposto, com o sinal BOLD no grupo de JPs (0,45). No entanto, nenhuma das correlações atingiu nível de significância menor do que 5%.

**Tabela 12. Correlação entre a porcentagem de mudança no efeito BOLD no giro inferior frontal (IFG) e as medidas de impulsividade no grupo de voluntários saudáveis (CTL) e de jogadores patológicos (JPs).**

	CTL		JPs	
	Coefic.	Nível de sig.	Coefic.	Nível de sig.
BIS atencional	-0,08	p=0,715	0,06	p=0,804
BIS motor	0,14	p=0,525	0,10	p=0,669
BIS não- planejamento	-0,11	p=0,614	0,08	p=0,741
BIS total	-0,01	p=0,952	0,16	p=0,504
QDF pequeno	-0,16	p=0,477	-0,19	p=0,443
QDF médio	0,00	p=0,987	-0,42	p=0,068
QDF grande	-0,08	p=0,714	-0,27	p=0,267
QDF total	-0,02	p=0,926	-0,20	p=0,404
SST-stops (ultima metade)	0,14	p=0,566	-0,21	p=0,430
SST-stops (total)	-0,24	p=0,305	-0,21	p=0,432
SST-RT (última metade)	0,18	p=0,459	0,45	p=0,082
SST-RT (total)	0,13	p=0,606	-0,21	p=0,431

Coef.=coeficiente; sig=significância; BIS=Escala de Impulsividade de Barratt; QDF=questionário de desconto do futuro; SST=tarefa *Stop Signal*; stops=paradas bem-sucedidas; RT=tempo de reação.

## 5. DISCUSSÃO

Conforme já estabelecido na literatura (Cunningham-Williams *et al.*, 1998; Ibanez *et al.*, 2001), os JP apresentaram mais sintomas de depressão e ansiedade do que indivíduos sem o transtorno. Contudo, embora haja presença de sintomas de depressão e ansiedade, nenhum dos JP apresentou um grau suficiente para preencher critérios diagnósticos para transtornos de ansiedade e/ou depressão. Os JPs também apresentaram escore maior no AUDIT, porém não diferiram quanto ao consumo de álcool, tampouco quanto ao uso de tabaco.

Os JPs apresentaram maior nível de impulsividade do que os voluntários saudáveis na BIS-11, tanto no escore total quanto nas subescalas. Este resultado é consistente com outros que também relataram maiores níveis de impulsividade em JPs (Fuentes *et al.*, 2006; Rodriguez-Jimenez *et al.*, 2006). O escore de não-planejamento da BIS-11 também correlacionou negativamente com o tempo de abstinência, indicando que quanto maior o tempo de abstinência, menor o nível de impulsividade. Embora não seja possível estabelecer neste estudo se o tempo de abstinência contribuiu para a redução da impulsividade ou se o menor nível de impulsividade levou à melhor manutenção da abstinência, a mesma subescala de não-planejamento apresentou redução após dois meses de tratamento em dependentes de cocaína/crack, sem que tenha mostrado impacto na adesão ao tratamento (ver Capítulo 02). Isto possibilita especular que esta medida é sensível à abstinência e/ou tratamento, tanto de drogas, quanto de uma dependência comportamental, sendo reduzida ao longo do tempo.

No entanto, nenhuma das medidas de impulsividade correlacionou com a severidade do transtorno, diferente do estudo de (Marazziti *et al.*, 2014), que observou correlação entre a BIS-11 e a pontuação na escala *South Oaks Gambling Screen*. Isto pode ser devido tanto à diferença na medida utilizada, quanto ao tempo de abstinência dos JPs no presente estudo.

Os JPs não diferiram dos voluntários saudáveis quanto aos parâmetros de desconto no QDF. Este resultado pode ser devido ao tempo de abstinência dos JPs, uma vez que o tempo de abstinência também correlacionou negativamente com os parâmetros de desconto. No

entanto, embora outros estudos observem maior nível de desconto em JPs em comparação com sujeitos saudáveis (Dixon *et al.*, 2003; Miedl *et al.*, 2012), também há um estudo que não encontrou diferença significativa entre os grupos (Madden *et al.*, 2009), atribuindo principalmente ao baixo número de participantes.

Os JPs também não diferiram quanto às medidas da SST. Este resultado não é consistente com estudo de (Goudriaan *et al.*, 2006), que mostrou pior desempenho nesta tarefa em JPs e outros transtornos. Por outro lado, (Lawrence *et al.*, 2009) encontrou diferenças entre dependentes de álcool e sujeitos saudáveis, mas também não observou diferenças significativas nesta tarefa em JPs. Diferente do que ocorreu com o parâmetro de desconto, as medidas da SST não correlacionaram com o tempo de abstinência. Uma possível explicação é número de participantes neste estudo, inferior ao que geralmente é relatado em estudos exclusivamente comportamentais.

Frente ao desempenho da tarefa de impulsividade GNG, os JPs apresentaram maior alteração do sinal BOLD diante do desempenho correto das tentativas *No-go*, ou seja, quando refrearam corretamente o comportamento de pressionar o botão diante de um estímulo. Este efeito foi observado principalmente em regiões frontais, altamente implicadas no desempenho da tarefa. Este efeito já foi previamente descrito em dependentes de cocaína (Kaufman *et al.*, 2003) e de álcool (Ames *et al.*, 2014). Embora o efeito não tenha sobrevivido à correção para comparações múltiplas, uma análise constrita do efeito no IFG, mostrou efeito significativo no efeito BOLD, sendo que os JPs apresentaram maior ativação em relação aos voluntários saudáveis. O IFG, principalmente no hemisfério direito, é considerado uma estrutura cerebral responsável principalmente pela seleção de ações motoras e controle inibitório fazendo uma integração entre outras regiões corticais e regiões subcorticais (Aron *et al.*, 2014). Este aumento da atividade no IFG pode ser interpretado como efeito de maior esforço cognitivo por parte de indivíduos com dificuldade no controle de impulsos, ao desempenhar uma tarefa com a mesma precisão que indivíduos sem o déficit.

Diante da discrepância entre diferentes medidas de impulsividade tanto em indivíduos saudáveis quanto com transtornos mentais (Fineberg *et al.*, 2010; Broos *et al.*, 2012), também observada neste estudo, decidimos explorar possíveis correlações das medidas de autorrelato e comportamentais de impulsividade com o efeito BOLD da IRMf. Embora não haja muitos estudos correlacionando medidas neurobiológicas (em especial de IRMf) com outras medidas de impulsividade, esta é uma questão bastante importante no estudo da impulsividade em transtornos mentais. No presente estudo não observamos nenhuma correlação significativa entre o efeito BOLD no IFG e as demais medidas de impulsividade. É possível que este resultado seja explicado pela grande diferença na natureza destas medidas, fazendo com que seja difícil compará-las da maneira tradicional. No entanto, é importante estarmos atentos a esta questão, pois as medidas comportamentais e de autorrelato são mais frequentemente utilizadas que as medidas de neuroimagem, por sua praticidade e baixo custo, tanto na prática clínica quanto nas pesquisas científicas. Seria importante encontrar medidas de autorrelato e também medidas comportamentais de impulsividade que possam ter uma boa correspondência com dados neurobiológicos. Isto contribuiria principalmente para a avaliação do efeito de tratamentos que visam reduzir a impulsividade em transtornos mentais, tais como as dependências, sejam de substâncias ou comportamentais.



O estudo da impulsividade tem tomado lugar de destaque na investigação dos transtornos por uso de substâncias e transtornos aditivos. O presente trabalho investigou diversos aspectos deste constructo na dependência de cocaína e no transtorno do jogo, por meio de diversas medidas, cobrindo a maior parte dos domínios da impulsividade.

Um importante achado foi a equivalência nos níveis de impulsividade entre dependentes de cocaína (aspirada) e crack (cocaína fumada). Contrariando as expectativas do senso comum de que um maior nível de impulsividade nos usuários de crack, eles não apresentaram maior impulsividade em medidas de autorrelato (Escala de Impulsividade de Barratt – BIS11), de desconto do futuro e tampouco falha no controle inibitório (medida pelo teste *Stroop*) e em medidas de funções executivas (FEs). Este resultado é de grande importância no desenvolvimento e seleção de estratégias de tratamento para esta população. Isto também soma a outros estudos que apontam com fruto de maior vulnerabilidade social, os prejuízos mais acentuados observados em dependentes de crack (Obid/Senad, 2013). Além disto, este resultado indica a possibilidade de incluir dependentes de cocaína independente da via de uso em estudos de impulsividade, o que facilitaria o recrutamento e aumentaria o poder de análise das pesquisas com esta população.

Conforme já descrito em diversos estudos, encontramos diferenças entre os níveis de impulsividade em dependentes de cocaína (Moeller *et al.*, 2002; Coffey *et al.*, 2003; Kirby e Petry, 2004; Moeller *et al.*, 2004) e de jogadores patológicos (JPs) (Goudriaan *et al.*, 2004; Van Holst *et al.*, 2010; Maclaren *et al.*, 2011; Conversano *et al.*, 2012) com relação a indivíduos saudáveis (sem transtornos psiquiátricos). Nestes casos, os indivíduos dependentes apresentaram níveis mais altos de impulsividade do que os controles. Contudo, estas diferenças não foram observadas igualmente em todas as medidas. A medida mais consistente foi a de autorrelato, a BIS-11, na qual tanto dependentes de cocaína/crack, quanto JPs apresentaram diferenças significativas dos controles. Em consonância com outros estudos (Lawrence *et al.*, 2009; Madden *et al.*, 2009), porém, contrário a nossa hipótese inicial, as medidas de desconto

do futuro, medidas comportamentais (SST) de controle inibitório e FEs apresentaram resultados menos consistentes.

De acordo com a nossa hipótese e conforme relatado por estudos prévios (Moeller, Dougherty, *et al.*, 2001; Roozen *et al.*, 2011; Tziortzis *et al.*, 2011), a maior parte das medidas de impulsividade correlacionaram com medidas de consumo e fissura pela cocaína e também com o tempo de abstinência no transtorno do jogo. Embora a correlação com estas medidas não possa trazer luz à questão da impulsividade ser causa ou consequência dos transtornos, uma análise por regressão linear mostrou impacto da impulsividade na adesão ao tratamento nos dependentes de cocaína/crack. Além disto, também observamos redução da impulsividade após dois meses de tratamento com psicoterapia cognitivo-comportamental nos dependentes da droga. Em conjunto, estes dados apontam para o envolvimento da impulsividade nos resultados do tratamento, mas apontam mais fortemente para a redução da impulsividade após a abstinência, tanto da droga quanto do jogo.

Também avaliamos diferenças na função cerebral por meio de imagem por ressonância magnética funcional (IRMf), utilizando a tarefa de controle inibitório *Go/No-g (GNG)*, em JPs. Os JPs apresentaram maior alteração no efeito BOLD na região do giro inferior frontal (IFG) direito frente às tentativas de refrear o comportamento (tentativas *No-go*). O IFG é uma região altamente implicada com o controle de comportamentos e diversos estudos têm mostrado alterações na função desta região na dependência de substâncias (Crews e Boettiger, 2009; Dalley *et al.*, 2011). No entanto, o efeito encontrado neste estudo parece menor de que o prejuízo apresentado na dependência de drogas. Isto indica que a alteração nesta região é uma alteração cerebral ligada ao comportamento de dependência, independente dos efeitos tóxicos das drogas, contudo, é provável que as alterações provocadas pelo uso de drogas acentuem esta alteração, tornando-a ainda mais proeminente.

As medidas de impulsividade, conforme hipotetizado inicialmente, correlacionaram com medidas de FEs nos dependentes de cocaína, porém de maneira moderada. Este resultado concorda com outros relatos de pouca correlação entre diferentes domínios da impulsividade

(Broos *et al.*, 2012; Fineberg *et al.*, 2014). Em JPs as medidas de autorrelato e comportamentais também não correlacionaram com o efeito BOLD na tarefa de inibição *Go/No-go*. Estes resultados confirmam a proposição de que a impulsividade é uma característica heterogênea e provavelmente separada em domínios distintos. Além disto, estas evidências apontam para a importância de mais estudos investigando a correspondência entre diferentes medidas de impulsividade e talvez do desenvolvimento de medidas de autorrelato que tenham melhor correspondência com medidas biológicas e comportamentais. Uma vez que medidas comportamentais e de autorrelato são mais práticas e econômicas, sendo mais frequentemente utilizadas em contextos clínicos, é importante que possamos correlacioná-las com as alterações neurobiológicas que já são conhecidas nestes transtornos.



Os presentes resultados corroboram a forte relação entre a impulsividade e os comportamentos de dependência, sejam de substância ou jogos. Neste estudo pudemos demonstrar seu impacto na adesão ao tratamento em dependentes de cocaína/crack, além e correlações com consumo da droga. Porém, a fraca correlação entre as diversas medidas de impulsividade indica que ela é um constructo heterogêneo e talvez não possa ser interpretada de maneira equivalente entre estudos que utilizam medidas distintas. Isto também corrobora a importância da inclusão de diferentes medidas na avaliação da impulsividade em populações clínicas.

Demonstramos ainda que os níveis de impulsividade podem ser reduzidos nos mesmos indivíduos após o tratamento com psicoterapia e a cessação do uso da cocaína/crack. Também foi possível observar uma correlação negativa entre a impulsividade e o tempo de abstinência em JPs. Isto indica que ela não é apenas um traço pré-existente e estável nas dependências, mas que pode ser modificado ao longo do tempo.

Por fim, também pudemos observar alterações na função cerebral envolvida no controle de impulsos em JPs, que se mostrou semelhante à já observada em dependentes de substâncias, confirmando sua relação com a dependência, independente dos efeitos das drogas.

## IV- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

AHMADI, J. et al. Predictors of treatment outcome in outpatient cocaine and alcohol dependence treatment. **Am J Addict**, v. 18, n. 1, p. 81-6, Jan-Feb 2009.

ALBEIN-URIOS, N. et al. Comparison of impulsivity and working memory in cocaine addiction and pathological gambling: Implications for cocaine-induced neurotoxicity. **Drug Alcohol Depend**, Apr 2 2012.

ALVAREZ-MOYA, E. M. et al. Effect of executive functioning, decision-making and self-reported impulsivity on the treatment outcome of pathologic gambling. **Journal of psychiatry & neuroscience : JPN**, v. 36, n. 3, p. 165-75, May 2011.

AMERICAN PSYCHIATRIC, A.; AMERICAN PSYCHIATRIC, A.; FORCE, D. S. M. T. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. 2013. ISSN 9780890425596 0890425590 9780890425572 0890425574. Disponível em: <  
<http://dsm.psychiatryonline.org/book.aspx?bookid=556> >.

AMES, S. L. et al. Neural correlates of a Go/NoGo task with alcohol stimuli in light and heavy young drinkers. **Behav Brain Res**, v. 274, p. 382-9, Nov 1 2014.

ANTONINI, A. et al. Impulsivity and compulsivity in drug-naive patients with Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 26, n. 3, p. 464-8, Feb 15 2011.

APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 3ª edição. Porto Alegre: Artes Médicas, 1980.

\_\_\_\_\_. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV**. 4th. Washington: American Psychiatric Association, 1994.

\_\_\_\_\_. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition**. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.

\_\_\_\_\_. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre Artmed, 2014.

ARON, A. R.; ROBBINS, T. W.; POLDRACK, R. A. Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. **Trends Cogn Sci**, v. 18, n. 4, p. 177-85, Apr 2014.

BARI, A.; ROBBINS, T. W. Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. **Prog Neurobiol**, v. 108, p. 44-79, Sep 2013.

BARNES, G. M. et al. The Co-occurrence of Gambling with Substance Use and Conduct Disorder among Youth in the United States. **American Journal on Addictions**, v. 20, n. 2, p. 166-173, Mar-Apr 2011.

BECHARA, A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. **Nat Neurosci**, v. 8, n. 11, p. 1458-63, Nov 2005.

BECK, A. T.; STEER, R. A.; BROWN, G. K. **Manual for Beck Depression Inventory-II**. San Antonio, TX.: Psychological Corporation, 1996.

BELL, R. P. et al. Intact inhibitory control processes in abstinent drug abusers (I): a functional neuroimaging study in former cocaine addicts. **Neuropharmacology**, v. 82, p. 143-50, Jul 2014.

BICKEL, W. K. et al. Are executive function and impulsivity antipodes? A conceptual reconstruction with special reference to addiction. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 221, n. 3, p. 361-87, Jun 2012.

BICKEL, W. K. et al. Behavioral and neuroeconomics of drug addiction: competing neural systems and temporal discounting processes. **Drug Alcohol Depend**, v. 90 Suppl 1, p. S85-91, Sep 2007.

BICKEL, W. K.; ODUM, A. L.; MADDEN, G. J. Impulsivity and cigarette smoking: delay discounting in current, never, and ex-smokers. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 146, n. 4, p. 447-54, Oct 1999.

BIELING, P. J.; MCCABE, R. E.; ANTONY, M. M. **Terapia Cognitivo-Comportamental em Grupos**. Porto Alegre: Artmed, 2008.

BRAMHAM, J. et al. Social and emotional functioning following bilateral and unilateral neurosurgical prefrontal cortex lesions. **J Neuropsychol**, v. 3, n. Pt 1, p. 125-43, Mar 2009.

BROOS, N. et al. The relationship between impulsive choice and impulsive action: a cross-species translational study. **PLoS One**, v. 7, n. 5, p. e36781, 2012.

BUCKHOLTZ, J. W. et al. Dopaminergic Network Differences in Human Impulsivity. **Science**, v. 329, n. 5991, p. 532-532, Jul 30 2010.

CARLINI, E. A. et al. **II Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do País - 2005**. Brasília: Secretaria Nacional Antidrogas, 2007.

CARLINI, E. A. E. A. **VI Levantamento Nacional sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino fundamental e médio das redes pública e privada de ensino nas 27 capitais brasileiras – 2010**. São Paulo: CEBRID - SENAD, 2010.

CARROLL, K. M. et al. Psychotherapy and pharmacotherapy for ambulatory cocaine abusers. **Arch Gen Psychiatry**, v. 51, n. 3, p. 177-87, Mar 1994.

CARVALHO, S. V. B. D. et al. Frequência de jogo patológico entre farmacodependentes em tratamento. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, p. 217-222, 2005.

CLARK, L. Disordered gambling: the evolving concept of behavioral addiction. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1327, p. 46-61, Oct 2014.

COFFEY, S. F. et al. Impulsivity and rapid discounting of delayed hypothetical rewards in cocaine-dependent individuals. **Exp Clin Psychopharmacol**, v. 11, n. 1, p. 18-25, Feb 2003.

CONNOLLY, C. G. et al. The neurobiology of cognitive control in successful cocaine abstinence. **Drug Alcohol Depend**, v. 121, n. 1-2, p. 45-53, Feb 1 2012.

CONVERSANO, C. et al. Pathological gambling: a systematic review of biochemical, neuroimaging, and neuropsychological findings. **Harv Rev Psychiatry**, v. 20, n. 3, p. 130-48, May-Jun 2012.

COSKUNPINAR, A.; DIR, A. L.; CYDERS, M. A. Multidimensionality in Impulsivity and Alcohol Use: A Meta-Analysis Using the UPPS Model of Impulsivity. **Alcoholism-Clinical and Experimental Research**, v. 37, n. 9, p. 1441-1450, Sep 2013.

CREAN, J. P.; DE WIT, H.; RICHARDS, J. B. Reward discounting as a measure of impulsive behavior in a psychiatric outpatient population. **Exp Clin Psychopharmacol**, v. 8, n. 2, p. 155-62, May 2000.

CREWS, F. T.; BOETTIGER, C. A. Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 93, n. 3, p. 237-47, Sep 2009.

CUNHA, P. J. et al. [Neuropsychological impairments in crack cocaine-dependent inpatients: preliminary findings]. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 26, n. 2, p. 103-6, Jun 2004.

CUNNINGHAM-WILLIAMS, R. M. et al. Taking chances: problem gamblers and mental health disorders--results from the St. Louis Epidemiologic Catchment Area Study. **Am J Public Health**, v. 88, n. 7, p. 1093-6, Jul 1998.

DA SILVEIRA, D. X. et al. Predicting craving among cocaine users. **Addictive Behaviors**, v. 31, n. 12, p. 2292-2297, Dec 2006.

DACKIS, C. A.; GOLD, M. S. New concepts in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 9, n. 3, p. 469-77, Fall 1985.

DALLEY, J. W.; EVERITT, B. J. Dopamine receptors in the learning, memory and drug reward circuitry. **Semin Cell Dev Biol**, v. 20, n. 4, p. 403-10, Jun 2009.

DALLEY, J. W.; EVERITT, B. J.; ROBBINS, T. W. Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. **Neuron**, v. 69, n. 4, p. 680-94, 2011.

DAVE, D. The effects of cocaine and heroin price on drug-related emergency department visits. **J Health Econ**, v. 25, n. 2, p. 311-33, Mar 2006.

DE WIT, H.; CREAN, J.; RICHARDS, J. B. Effects of d-amphetamine and ethanol on a measure of behavioral inhibition in humans. **Behav Neurosci**, v. 114, n. 4, p. 830-7, Aug 2000.

DI CHIARA, G.; IMPERATO, A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 85, n. 14, p. 5274-8, Jul 1988.

DIECKMANN, L. H. et al. Effects of biperiden on the treatment of cocaine/crack addiction: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 24, n. 8, p. 1196-202, Aug 2014.

DIXON, M. R.; MARLEY, J.; JACOBS, E. A. Delay discounting by pathological gamblers. **J Appl Behav Anal**, v. 36, n. 4, p. 449-58, Winter 2003.

DYER, F. N.; SEVERANCE, L. J. Stroop interference with successive presentations of separate incongruent words and colors. **J Exp Psychol**, v. 98, n. 2, p. 438-9, May 1973.

ERSCHE, K. D. et al. Chronic cocaine but not chronic amphetamine use is associated with perseverative responding in humans. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 197, n. 3, p. 421-31, Apr 2008.

ERSCHE, K. D. et al. Meta-analysis of structural brain abnormalities associated with stimulant drug dependence and neuroimaging of addiction vulnerability and resilience. **Curr Opin Neurobiol**, v. 23, n. 4, p. 615-24, Aug 2013.

EVREN, C. et al. Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpatients. **Drug Alcohol Rev**, Mar 31 2011.

FERREIRA FILHO, O. F. et al. [Epidemiological profile of cocaine users on treatment in psychiatrics hospitals, Brazil]. **Rev Saude Publica**, v. 37, n. 6, p. 751-9, Dec 2003.

FERRIS, J.; WYNNE, H. **Canadian Problem Gambling Index**. Canadian Centre on Substance Abuse. Ottawa, Ontario. 2001.

FINEBERG, N. A. et al. New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. **CNS Spectr**, v. 19, n. 1, p. 69-89, Feb 2014.

FINEBERG, N. A. et al. Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 3, p. 591-604, Feb 2010.

FISCHER, S.; SMITH, G. T.; CYDERS, M. A. Another look at impulsivity: A meta-analytic review comparing specific dispositions to rash action in their relationship to bulimic symptoms. **Clinical Psychology Review**, v. 28, n. 8, p. 1413-1425, 2008.

FORMIGONI, M. **A intervenção breve na dependência de drogas: A experiência brasileira**. São Paulo: Contexto, 1992.

FUENTES, D. et al. Self-reported and neuropsychological measures of impulsivity in pathological gambling. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 12, n. 6, p. 907-12, Nov 2006.

GARAVAN, H. et al. Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction. **Neuroimage**, v. 17, n. 4, p. 1820-9, Dec 2002.

GLIMCHER, P. W.; ERNST, F. **Neuroeconomics: Decision Making and the Brain**. Elsevier, 2013.

GOLDSTEIN, R. Z. et al. The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. **Trends Cogn Sci**, v. 13, n. 9, p. 372-80, Sep 2009.

GOLDSTEIN, R. Z. et al. Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. **Neuropsychologia**, v. 42, n. 11, p. 1447-58, 2004.

GOLDSTEIN, R. Z. et al. Addiction changes orbitofrontal gyrus function: involvement in response inhibition. **Neuroreport**, v. 12, n. 11, p. 2595-9, Aug 8 2001.

GOSSOP, M.; MANNING, V.; RIDGE, G. Concurrent use of alcohol and cocaine: differences in patterns of use and problems among users of crack cocaine and cocaine powder. **Alcohol Alcohol**, v. 41, n. 2, p. 121-5, Mar-Apr 2006.

GOUDRIAAN, A. E. et al. Pathological gambling: a comprehensive review of biobehavioral findings. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 28, n. 2, p. 123-41, Apr 2004.

\_\_\_\_\_. Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. **Addiction**, v. 101, n. 4, p. 534-47, Apr 2006.

GRANT, D. A.; BERG, E. A. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. **J Exp Psychol**, v. 38, n. 4, p. 404-11, Aug 1948.

GRANT, J. E.; POTENZA, M. N. **The Oxford Handbook of Impulse Control Disorders**. Oxford University Press, 2011.

GREVE, K. W. The WCST-64: a standardized short-form of the Wisconsin Card Sorting Test. **Clin Neuropsychol**, v. 15, n. 2, p. 228-34, May 2001.

HALIKAS, J. A. et al. The measurement of craving in cocaine patients using the Minnesota Cocaine Craving Scale. **Compr Psychiatry**, v. 32, n. 1, p. 22-7, Jan-Feb 1991.

HEIKKILA, R. E.; ORLANSKY, H.; COHEN, G. Studies on the distinction between uptake inhibition and release of (3H)dopamine in rat brain tissue slices. **Biochem Pharmacol**, v. 24, n. 8, p. 847-52, Apr 15 1975.

HEIL, S. H. et al. Delay discounting in currently using and currently abstinent cocaine-dependent outpatients and non-drug-using matched controls. **Addict Behav**, v. 31, n. 7, p. 1290-4, Jul 2006.

HOFF, A. L. et al. Effects of crack cocaine on neurocognitive function. **Psychiatry research**, v. 60, n. 2-3, p. 167-76, Mar 29 1996.

HOLST, P.; VILKKI, J. Effect of frontomedial lesions on performance on the Stroop test and word fluency task. **Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology**, v. 10, 1988.

IBANEZ, A. et al. Psychiatric comorbidity in pathological gamblers seeking treatment. **Am J Psychiatry**, v. 158, n. 10, p. 1733-5, Oct 2001.

JENSEN, A. R.; ROHWER, W. D., JR. The Stroop color-word test: a review. **Acta Psychol (Amst)**, v. 25, n. 1, p. 36-93, 1966.

JORGE, M. S. B. et al. The ritual of crack consumption: socio-anthropological aspects and impacts on the health of users. **Ciência & Saúde Coletiva**, 18(10):2909-2918, 2013, v. 18, n. 10, p. 2909-2918, 2013.

JOVANOVSKI, D.; ERB, S.; ZAKZANIS, K. K. Neurocognitive deficits in cocaine users: a quantitative review of the evidence. **J Clin Exp Neuropsychol**, v. 27, n. 2, p. 189-204, Feb 2005.

KAUFMAN, J. N. et al. Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 23, n. 21, p. 7839-43, 2003.

KILGUS, M. D.; PUMARIEGA, A. J. Experimental Manipulation of Cocaine Craving by Videotaped Environmental Cues. **Southern Medical Journal**, v. 87, n. 11, p. 1138-1140, Nov 1994.

KIRBY, K. N.; MARAKOVIC, N. N. Delay-discounting probabilistic rewards: Rates decrease as amounts increase. **Psychonomic Bulletin & Review**, v. 3, n. 1, p. 100-104, Mar 1996.

KIRBY, K. N.; PETRY, N. M. Heroin and cocaine abusers have higher discount rates for delayed rewards than alcoholics or non-drug-using controls. **Addiction**, v. 99, n. 4, p. 461-71, Apr 2004.

KIRBY, K. N.; PETRY, N. M.; BICKEL, W. K. Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. **Journal of Experimental Psychology: General**, v. 128, n. 1, p. 78-87, Mar 1999.

KOOB, G.; KREEK, M. J. Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. **Am J Psychiatry**, v. 164, n. 8, p. 1149-59, Aug 2007.

LANE, S. D. et al. Performance of cocaine dependent individuals and controls on a response inhibition task with varying levels of difficulty. **American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, v. 33, n. 5, p. 717-726, 2007.

LARANJEIRA, R. et al. **I Levantamento Nacional sobre os padrões de consumo de álcool na população brasileira**. Brasília - DF. 2007.

LAWRENCE, A. J. et al. Impulsivity and response inhibition in alcohol dependence and problem gambling. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 207, n. 1, p. 163-72, Nov 2009.

LEEMAN, R. F.; POTENZA, M. N. Similarities and differences between pathological gambling and substance use disorders: a focus on impulsivity and compulsivity. **Psychopharmacology**, v. 219, n. 2, p. 469-490, Jan 2012.

LEITE, M. D. C.; ANDRADE, A. G. D. **Cocaína e Crack: dos fundamentos ao tratamento**. Porto Alegre: Editora Artes Médicas do Sul Ltda, 1999.

LEWIS, D. **Impulse: why we do what we do without knowing why we do it**. Cambridge, Massachusetts The Belknap Press of Harvard University Press, 2013.

LEZAK, M. D. **Neuropsychological Assessment**. Third Edition. New York: Oxford University Press, 1995.

LIU, P. et al. MRI assessment of cerebral oxygen metabolism in cocaine-addicted individuals: Hypoactivity and dose dependence. **NMR in Biomedicine**, v. 27, n. 6, p. 726-732, 2014.

LOGAN, G. D.; COWAN, W. B.; DAVIS, K. A. On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. **Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance**, v. 10, n. 2, p. 276-91, Apr 1984.

LORAINS, F. K.; COWLISHAW, S.; THOMAS, S. A. Prevalence of comorbid disorders in problem and pathological gambling: systematic review and meta-analysis of population surveys. **Addiction**, v. 106, n. 3, p. 490-498, Mar 2011.

LOVE, T. M.; STOHLER, C. S.; ZUBIETA, J. K. Positron emission tomography measures of endogenous opioid neurotransmission and impulsiveness traits in humans. **Arch Gen Psychiatry**, v. 66, n. 10, p. 1124-34, Oct 2009.

MACKILLOP, J.; KAHLER, C. W. Delayed reward discounting predicts treatment response for heavy drinkers receiving smoking cessation treatment. **Drug Alcohol Depend**, v. 104, n. 3, p. 197-203, Oct 1 2009.

MACLAREN, V. V. et al. The personality of pathological gamblers: a meta-analysis. **Clin Psychol Rev**, v. 31, n. 6, p. 1057-67, Aug 2011.

MACLEOD, C. M. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. **Psychol Bull**, v. 109, n. 2, p. 163-203, Mar 1991.

MADDEN, G. J.; PETRY, N. M.; JOHNSON, P. S. Pathological gamblers discount probabilistic rewards less steeply than matched controls. **Exp Clin Psychopharmacol**, v. 17, n. 5, p. 283-90, Oct 2009.

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. Tradução e adaptação cultural da Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros. **J Bras Psiquiatr**, v. 59, n. 2, 2010.

MARAZZITI, D. et al. Pathological gambling and impulsivity: an Italian study. **Riv Psichiatr**, v. 49, n. 2, p. 95-9, Mar-Apr 2014.

MARHE, R. et al. Individual differences in anterior cingulate activation associated with attentional bias predict cocaine use after treatment. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, n. 6, p. 1085-93, 2013.

MASUR, J.; CARLINI, E. **Drogas: subsídios para uma discussão**. 4ª. São Paulo: Editora Brasiliense, 1993.

MCHUGH, R. K.; HEARON, B. A.; OTTO, M. W. Cognitive behavioral therapy for substance use disorders. **Psychiatr Clin North Am**, v. 33, n. 3, p. 511-25, Sep 2010.

MIEDL, S. F.; PETERS, J.; BUCHEL, C. Altered neural reward representations in pathological gamblers revealed by delay and probability discounting. **Arch Gen Psychiatry**, v. 69, n. 2, p. 177-86, Feb 2012.

MOELLER, F. G. et al. Psychiatric aspects of impulsivity. **Am J Psychiatry**, v. 158, n. 11, p. 1783-93, Nov 2001.

MOELLER, F. G. et al. P300 event-related potential amplitude and impulsivity in cocaine-dependent subjects. **Neuropsychobiology**, v. 50, n. 2, p. 167-73, 2004.

MOELLER, F. G. et al. Increased impulsivity in cocaine dependent subjects independent of antisocial personality disorder and aggression. **Drug Alcohol Depend**, v. 68, n. 1, p. 105-11, Sep 1 2002.

MOELLER, F. G. et al. The impact of impulsivity on cocaine use and retention in treatment. **J Subst Abuse Treat**, v. 21, n. 4, p. 193-8, Dec 2001.

MOELLER, F. G. et al. Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. **Neuropsychopharmacology**, v. 30, n. 3, p. 610-7, 2005.

MULVANEY, F. D. et al. Cocaine abstinence symptomatology and treatment attrition. **J Subst Abuse Treat**, v. 16, n. 2, p. 129-35, Mar 1999.

MURPHY, C. M.; STOJEK, M. K.; MACKILLOP, J. Interrelationships among impulsive personality traits, food addiction, and Body Mass Index. **Appetite**, v. 73, p. 45-50, Feb 1 2014.

NIDA, N. I. O. D. A. DrugFacts: Treatment Approaches for Drug Addiction. 2009. Disponível em: < <http://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/treatment-approaches-drug-addiction> >.

O'MALLEY, S. et al. Neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. **Am J Drug Alcohol Abuse**, v. 18, n. 2, p. 131-44, 1992.

OBID/SENAD. Livroto Epidemiológico. 2013. Disponível em: < [http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/conteudo/web/noticia/ler\\_noticia.php?id\\_noticia=107294](http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/conteudo/web/noticia/ler_noticia.php?id_noticia=107294) >. Acesso em: 01/11/2013.

OGAWA, S. et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 87, n. 24, p. 9868-72, Dec 1990.

OLIVEIRA, M. P. M. T. D.; SILVEIRA, D. X. D.; SILVA, M. T. A. Jogo patológico e suas consequências para a saúde pública. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, p. 542-549, 2008.

ORNELAS, C. O. **Uma análise da amizade sob perspectiva evolucionista : influência dos perfis cognitivos e das características pessoais na preferência por potenciais amigos [online]**. . 2010. Dissertação de Mestrado em Psicologia Experimental (Mestrado). Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

PAHWAL, P.; HYMAN, S. M.; SINHA, R. Craving predicts time to cocaine relapse: Further validation of the Now and Brief versions of the cocaine craving questionnaire. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 93, n. 3, p. 252-259, Mar 1 2008.

PATKAR, A. A. et al. Pre-treatment measures of impulsivity, aggression and sensation seeking are associated with treatment outcome for African-American cocaine-dependent patients. **J Addict Dis**, v. 23, n. 2, p. 109-22, 2004.

PATTON, J. H.; STANFORD, M. S.; BARRATT, E. S. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. **J Clin Psychol**, v. 51, n. 6, p. 768-74, Nov 1995.

PERRY, J. L.; CARROLL, M. E. The role of impulsive behavior in drug abuse. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 200, n. 1, p. 1-26, Sep 2008.

PETRY, N. M. Delay discounting of money and alcohol in actively using alcoholics, currently abstinent alcoholics, and controls. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 154, n. 3, p. 243-50, Mar 2001.

POLING, J.; KOSTEN, T. R.; SOFUOGLU, M. Treatment outcome predictors for cocaine dependence. **Am J Drug Alcohol Abuse**, v. 33, n. 2, p. 191-206, 2007.

RANGÉ, B. **Psicoterapias Cognitivo-comportamentais: Um Diálogo Com a Psiquiatria**. Porto Alegre: Artmed, 2001.

REYNOLDS, B. A review of delay-discounting research with humans: relations to drug use and gambling. **Behavioural Pharmacology**, v. 17, n. 8, p. 651-667, Dec 2006.

REYNOLDS, B. et al. Dimensions of impulsive behavior: Personality and behavioral measures. **Personality and individual differences**, v. 40, n. 2, p. 305-315, 2006.

RODRIGUEZ-JIMENEZ, R. et al. Impulsivity and sustained attention in pathological gamblers: influence of childhood ADHD history. **J Gambli Stud**, v. 22, n. 4, p. 451-61, Dec 2006.

ROOZEN, H. G. et al. The impact of craving and impulsivity on aggression in detoxified cocaine-dependent patients. **J Subst Abuse Treat**, v. 40, n. 4, p. 414-8, Jun 2011.

RUBIO, G. et al. The role of behavioral impulsivity in the development of alcohol dependence: a 4-year follow-up study. **Alcohol Clin Exp Res**, v. 32, n. 9, p. 1681-7, Sep 2008.

SAUNDERS, J. B. et al. Development of the Alcohol-Use Disorders Identification Test (Audit) - Who Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol-Consumption .2. **Addiction**, v. 88, n. 6, p. 791-804, Jun 1993.

SELBY, M. J.; AZRIN, R. L. Neuropsychological functioning in drug abusers. **Drug Alcohol Depend**, v. 50, n. 1, p. 39-45, Mar 1 1998.

SHAFFER, H. J.; HALL, M. N.; VANDER BILT, J. Estimating the prevalence of disordered gambling behavior in the United States and Canada: a research synthesis. **Am J Public Health**, v. 89, n. 9, p. 1369-76, Sep 1999.

SHEEHAN, D. V. et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. **J. Clin. Psychiatry**, v. 59 Suppl 20, p. 22-33;quiz 34-57, 1998.

SILVEIRA, D. D.; MOREIRA, F. **Panorama atual de drogas e dependências**. Atheneu, 2006.

SIMMONDS, D. J.; PEKAR, J. J.; MOSTOFSKY, S. H. Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. **Neuropsychologia**, v. 46, n. 1, p. 224-32, Jan 15 2008.

SIQUELAND, L. et al. Retention in psychosocial treatment of cocaine dependence: predictors and impact on outcome. **Am J Addict**, v. 11, n. 1, p. 24-40, Winter 2002.

SPIELBERGER, C. D. et al. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y). **Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press**, 1983.

SPREEN, O.; STRAUSS, E. **A Compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary**. . New York: Oxford University Press, 1991.

SPREEN, O.; STRAUSS, E. **A compendium of neuropsychological tests : administration, norms, and commentary**. Second. New York: Oxford University Press, 1998.

STANFORD, M. S. et al. Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. **Pers Individ Dif**, v. 47, n. 5, p. 385-395, 2009.

STEVENS, L. et al. Impulsivity in cocaine-dependent individuals with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. **Eur Addict Res**, v. 21, n. 3, p. 131-43, 2015.

STEWART, J.; DEWIT, H.; EIKELBOOM, R. Role of Unconditioned and Conditioned Drug Effects in the Self-Administration of Opiates and Stimulants. **Psychological Review**, v. 91, n. 2, p. 251-268, 1984.

SWANN, A. C. et al. Two models of impulsivity: relationship to personality traits and psychopathology. **Biological psychiatry**, v. 51, n. 12, p. 988-994, 2002.

TAVARES, H. et al. Gambling in Brazil: lifetime prevalences and socio-demographic correlates. **Psychiatry research**, v. 180, n. 1, p. 35-41, Nov 30 2010.

TRAGESSEER, S. L.; ROBINSON, R. J. The role of affective instability and UPPS impulsivity in borderline personality disorder features. **J Pers Disord**, v. 23, n. 4, p. 370-83, Aug 2009.

TZIORTZIS, D. et al. The relationship between impulsivity and craving in cocaine- and methamphetamine-dependent volunteers. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 98, n. 2, p. 196-202, Apr 2011.

UNODC. **United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2014**. 2014.

VAN HOLST, R. J. et al. Why gamblers fail to win: a review of cognitive and neuroimaging findings in pathological gambling. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 34, n. 1, p. 87-107, Jan 2010.

VERBRUGGEN, F.; LOGAN, G. D. Models of response inhibition in the stop-signal and stop-change paradigms. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 33, n. 5, p. 647-61, May 2009.

VERDEJO-GARCIA, A.; LAWRENCE, A. J.; CLARK, L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 32, n. 4, p. 777-810, 2008.

VERDEJO-GARCIA, A.; PEREZ-GARCIA, M. Substance abusers' self-awareness of the neurobehavioral consequences of addiction. **Psychiatry Res**, v. 158, n. 2, p. 172-80, Mar 15 2008.

VETULANI, J. Drug addiction. Part II. Neurobiology of addiction. **Pol J Pharmacol**, v. 53, n. 4, p. 303-17, Jul-Aug 2001.

VOLKOW, N. D. et al. Effects of route of administration on cocaine induced dopamine transporter blockade in the human brain. **Life Sci**, v. 67, n. 12, p. 1507-15, Aug 11 2000.

WARDLE, H. et al. **British Gambling Prevalence Survey - 2010**. National Centre for Social Research. UK. 2010. (9780108509636).

WECHSLER, D. **WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos: Manual**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1997.

WECHSLER, D. **Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence**. San Antonio: Psychological Corporation, 1999.

WELTE, J. W. et al. Gambling participation in the U.S.--results from a national survey. **J Gambli Stud**, v. 18, n. 4, p. 313-37, Winter 2002.

WHITESIDE, S. P.; LYNAM, D. R. The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. **Pers Individ Dif**, v. 30, n. 4, p. 669-689, Mar 2001.

WILLIAMS, T. M. et al. Brain opioid receptor binding in early abstinence from alcohol dependence and relationship to craving: an [11C]diprenorphine PET study. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 19, n. 10, p. 740-8, Oct 2009.

WOICIK, P. A. et al. The neuropsychology of cocaine addiction: recent cocaine use masks impairment. **Neuropsychopharmacology**, v. 34, n. 5, p. 1112-22, Apr 2009.

WOICIK, P. A. et al. A pattern of perseveration in cocaine addiction may reveal neurocognitive processes implicit in the Wisconsin Card Sorting Test. **Neuropsychologia**, v. 49, n. 7, p. 1660-9, Jun 2011.

WORHUNSKY, P. D. et al. Functional brain networks associated with cognitive control, cocaine dependence, and treatment outcome. **Psychol Addict Behav**, v. 27, n. 2, p. 477-88, Jun 2013.



## Anexo 1



Universidade Federal de São Paulo  
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital São Paulo

São Paulo, 26 de agosto de 2011  
CEP Nº: 0961/11

Ilmo(a) Sr(a)

Pesquisador(a): JOSÉ CARLOS FERNANDES GALDURÓZ

Disciplina/Departamento: DIMESAD

Pesquisadores associados: Anna Carolina Ramos, José Carlos F Galduroz (orientador)

**Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo**

TÍTULO DO ESTUDO: Avaliação da impulsividade em pacientes dependentes de cocaína ou de crack : 2ª VIA DO  
PARECER em 06/02/2014

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Observacional

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Risco mínimo, envolvendo coleta de secreções

OBJETIVO DO ESTUDO: Estudar a impulsividade em dependentes de cocaína ou crack

RESUMO: Serão recrutados 60 pacientes, pareados para as mesmas características socio-demográficas. O agendamento e coleta de dados serão realizados na Unidade de Dependência de Drogas do Departamento de Psicobiologia da UNIFESP. Serão recrutados 30 dependentes de cocaína e 30 dependentes de crack em fase de pré-tratamento de dependência, com idade entre 18 e 50 anos, sexo masculino. Serão aplicadas escalas de avaliação da dependência: Escala de fissura por cocaína de Minnesota, Questionário sobre consumo de cocaína/crack, exames laboratoriais. Aplicados instrumentos de avaliação cognitiva: matrizes progressivas de Raven, Stroop color test, Wisconsin Card Sorting Test Instrumentos de avaliação da impulsividade : Escala para avaliar impulsividade Barratt impulsiveness scale-BIS 11, Questionário de desconto de Futuro "delay discount test". Será aplicado o sistema computadorizado para coleta de dados sobre programas de reforço com humanos-ProgRef v3. Os voluntários deverão responder às escalas, ao questionário de desconto do futuro e realizar o teste comportamental. Realizarão a bateria de testes para avaliação cognitiva e será colhida uma amostra de sangue e de urina para um screening farmacológico para drogas psicotrópicas (cocaína, anfetaminicos, alcool, maconha e benzodiazepínicos).

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Buscar correlações entre diferentes medidas de impulsividade em dependentes é de grande utilidade tanto na pesquisa quanto na prática clínica. Assim, pessoas com alto nível de impulsividade para o uso de cocaína/crack possivelmente se beneficiem mais de um tratamento inicial hospitalar para restabelecer o controle dos impulsos, que foram prejudicados pelo uso da droga. Deste modo, uma abordagem intensiva inicial poderia contribuir com menores taxas de recaídas ao longo da evolução da doença.

MATERIAL E MÉTODO: Estão descritos os procedimentos do estudo

TCLE:

DETALHAMENTO FINANCEIRO: CAPES - R\$ 6000,00

CRONOGRAMA DO ESTUDO: 36 meses

**PRIMEIROS RELATÓRIOS PARCIAIS PREVISTOS PARA : 20/8/2012 e 15/8/2013**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU e APROVOU o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

## ABSTRACT

Impulsivity is a characteristic shared by many psychiatric disorders, such as the attention deficit hyperactivity disorder, schizophrenia and drug addiction. Although the impact of impulsivity on the development and maintenance of these disorders is well established, its underlying mechanisms are still not well understood. The present study evaluated both impulsivity and executive functioning (EF) on cocaine and crack addiction, through the analysis of correlations between different measures of impulsivity and its relationship with the treatment with cognitive-behavioral therapy. The neurobiology of impulsivity and its relation with other measures was also investigated in this study on gambling disorder, a behavioral addiction. These studies allowed a broad overview on the role of impulsivity on both drug-related and gambling disorders. As part of our results we observed higher levels of impulsivity in drug dependent individuals in comparison to healthy subjects. However this result was not consistent across in all impulsivity measures, with higher differences being observed on the self-report measure (Barratt Impulsiveness Scale). Additionally, there was a difference in the neural response on a task of inhibitory control (the Go/No-go task) between pathological gamblers (PG) and healthy subjects. On both cocaine/crack dependent subjects and PG, the several different measures of impulsivity showed little correlation with EF and with the BOLD signal (of the functional magnetic resonance imaging). Therefore we concluded that impulsivity is a prominent feature on both studied disorders, and it can be altered with treatment and abstinence. Nevertheless, it is important to use different measures to evaluate impulsivity, as it is not a unitary concept.