

Anormalidades de fluxo sanguíneo cerebral em indivíduos dependentes de cocaína

Cerebral blood flow abnormalities in cocaine dependent subjects

Sergio Nicastrí^a, Carlos A Buchpiguel^b e Arthur G Andrade^c

^a GREA (Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas), Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), ^b Centro de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas da FMUSP e ^c GREA, Departamento de Psiquiatria da FMUSP e Faculdade de Medicina do ABC

Resumo **Introdução:** Nos últimos anos, tem havido relatos de anormalidades do fluxo sanguíneo cerebral em indivíduos com o abuso de cocaína, detectadas por meio de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT). Esse padrão anormal de perfusão cerebral tem sido associado a prejuízos cognitivos mas não a alterações observáveis por meio de exames de neuroimagem estrutural. Um problema envolvendo a maioria dos trabalhos publicados sobre esse tema é a inclusão de um grande número de usuários de heroína nas amostras estudadas. Essa outra droga também parece afetar o padrão de perfusão cerebral, particularmente durante estados de abstinência. **Métodos:** Quatorze pacientes dependentes de cocaína (nenhum com uso de opióides) e 14 voluntários normais (grupo controle) foram submetidos a exames de SPECT com dímero de etil-cisteína marcado com tecnécio-99m. A análise dos exames de SPECT foi realizada por meio de análise visual qualitativa das imagens obtidas (procedimento padrão na prática clínica), realizada por um radiologista não informado sobre o diagnóstico dos indivíduos avaliados. **Resultados:** A análise visual revelou um padrão sugestivo de irregularidades do fluxo sanguíneo cerebral em nove pacientes, mas em apenas dois controles ($p = 0,018$; teste exato de Fisher bicaudal). **Conclusões:** Anormalidades de circulação cerebral podem ter relação com prejuízos cognitivos relatados em populações de dependentes de cocaína. Embora déficits de perfusão cerebral associados ao uso de cocaína possam ser irreversíveis, têm surgido relatos na literatura de tratamentos para essas anormalidades de fluxo sanguíneo. Alterações de fluxo sanguíneo cerebral associadas à dependência de cocaína ocorrem mesmo na ausência de abuso ou dependência de opióides.

Descritores Cocaína. Crack. Abuso de substâncias. Fluxo sanguíneo cerebral. SPECT.

Abstract **Introduction:** In the last years, there have been reports of abnormalities in brain blood flow of cocaine abusers, detected by single photon computed emission tomography (SPECT). This abnormal pattern of brain perfusion has been associated with cognitive impairments but not with changes that could be seen by the use of structural neuroimaging techniques. One of the problems with most of the published papers on the subject is the inclusion of a large number of heroin users in the studied samples. Heroin also seems to affect the pattern of brain perfusion, particularly during withdrawal states. **Methods:** Fourteen cocaine-dependent inpatients (none of them under the use of opiates) and 14 healthy volunteers (control group) were submitted to 99m-technetium ethyl-cysteinate dimer SPECT. The analysis of SPECT exams was made by visual qualitative analysis of the reconstructed images (standard method in clinical practice), performed by a radiologist unaware of the subjects' diagnoses. **Results:** Visual analysis showed a pattern suggestive of irregularities in the cerebral blood flow in nine patients, but in only two controls ($p = 0.018$; two tailed Fisher's exact test). **Conclusions:** Abnormal brain circulation may be related to cognitive impairments reported in cocaine dependent subjects. Although brain perfusion deficits associated with cocaine use may be irreversible, there have been reports in the literature of treatments for these blood flow changes. There are abnormalities in the cerebral blood flow associated with cocaine dependence even in the absence of opiate abuse or dependence.

Keywords Cocaine. Crack. Substance abuse. Cerebral blood flow. SPECT.

Recebido em 14/3/2000. Aceito em 18/5/2000.

Trabalho realizado com patrocínio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), processo nº 97/10933-0. Conflito de interesses inexistente.

Introdução

A Organização Mundial da Saúde considera o uso de substâncias psicoativas como um problema crescente de saúde pública, destacando que tem-se observado um aumento rápido no uso de opióides, cocaína e medicamentos psicotrópicos em muitos países em desenvolvimento.¹

No Brasil, há diversas evidências de aumento significativo na disponibilidade e no consumo de cocaína ao longo das décadas de 1980 e 1990,² período em que essa droga passou a ser também consumida na forma de “crack” em algumas regiões do país.³ No levantamento nacional sobre o consumo de drogas entre estudantes realizado em 1993, a cocaína era a nona substância psicoativa mais consumida por essa população,⁴ passando a ser a quinta droga mais utilizada, excluindo-se o álcool e o tabaco, segundo dados do último levantamento, realizado em 1997, que também evidenciou um aumento significativo na tendência de *uso na vida*, de *uso freqüente* (consumo de seis ou mais vezes no mês) e de *uso pesado* (consumo de vinte ou mais vezes no mês) dessa substância, em oito das dez capitais estudadas.⁵

O número de relatos de casos de acidentes vasculares cerebrais (AVC) associados ao consumo de psicoestimulantes (cocaína e anfetamínicos) é tão significativo que uma relação causal pode ser pressuposta.⁶ Todas as vias de administração da cocaína já foram associadas à ocorrência de eventos neurovasculares.⁷ Um dado preocupante é que a cocaína é considerada uma causa comum de AVC em indivíduos jovens sem outros fatores de risco para a patologia.⁸ Vários tipos de eventos neurovasculares associados à cocaína têm sido descritos: hemorragia sub-aracnóidea, AVC hemorrágico intraparenquimatoso, AVC isquêmico e acidente isquêmico transitório, além de patologias que envolvem a medula espinhal.⁹⁻¹² O mecanismo pelo qual a cocaína pode provocar AVC em indivíduos sem alterações vasculares evidentes não é certo.⁹

Diversas modalidades de exames de neuroimagem têm sido utilizadas na investigação de alterações cerebrais associadas ao consumo de cocaína.¹³ Estudos empregando métodos neuroimagem estrutural (tomografia computadorizada, ressonância magnética convencional) têm demonstrado alargamento de sulcos corticais e de ventrículos cerebrais em indivíduos com abuso de cocaína,^{14,15} mas as alterações não parecem ser tão evidentes quanto às associadas ao consumo crônico de álcool.¹⁶ Também têm sido descritas alterações envolvendo os núcleos da base e a substância branca cerebral em dependentes de cocaína.^{8,17}

Enquanto pelo menos algumas das alterações morfológicas detectadas por métodos de neuroimagem estrutural podem representar perda de tecido cerebral, que é presumivelmente irreversível, métodos funcionais têm fornecido evidências de outras alterações cerebrais associadas ao abuso de cocaína.¹³ Assim, a tomografia por emissão de pósitrons (positron emission tomography; PET) tem sido empregada para avaliar o metabolismo cerebral de glicose e o fluxo sanguíneo cerebral, variáveis que podem ser entendidas como marcadores da atividade cerebral. Outra técnica, a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (single photon emission computed tomography; SPECT), também pode ser empregada no estudo do fluxo

sanguíneo cerebral e encontra-se disponível em nosso meio.

Alguns estudos funcionais avaliaram efeitos agudos da administração de cocaína em voluntários. London et al¹⁸ demonstraram que a administração intravenosa de cocaína induz uma redução global no metabolismo cerebral de glicose, avaliado por PET. Pearlson et al,¹⁹ utilizando SPECT, relataram redução de fluxo sanguíneo cerebral no córtex frontal e nos núcleos da base em relação ao fluxo do cerebelo (tomado como padrão por não ter sido afetado de forma significativa pela cocaína no estudo de London et al). As reduções de fluxo nas regiões mencionadas correlacionaram-se com sintomas subjetivos de euforia induzidos pela droga. Entretanto, Wallace et al²⁰ demonstraram que a cocaína induz agudamente uma redução global no fluxo sanguíneo do encéfalo (incluindo o cerebelo), ao utilizarem um método de quantificação absoluta do fluxo cerebral avaliado por SPECT, não confirmando o padrão descrito por Pearlson et al.¹⁹ Johnson et al,²¹ usando métodos que permitiram quantificar o fluxo absoluto com o uso de SPECT, descreveram reduções significativas provocadas por administração de cocaína intravenosa, tanto no fluxo cerebral total, quanto em regiões ricas em dopamina (no córtex pré-frontal, frontal, temporal e substância cinzenta sub-cortical). Kaufman et al²² demonstraram, através de angiografia por ressonância magnética, que a cocaína administrada por via intravenosa induz vasoconstrição dose-dependente em artérias cerebrais importantes, o que pode ser relacionado de modo plausível com a redução no metabolismo cerebral de glicose (avaliado por PET) ou do fluxo sanguíneo cerebral (medido por SPECT) relatados na literatura.

O grupo de Nora Volkow foi o primeiro a demonstrar, por meio de estudos com PET, alterações da perfusão cerebral²³ e do metabolismo cerebral de glicose²⁴ em homens com história de abuso crônico e dependência de cocaína que não estavam sob efeito da substância no momento de sua avaliação. Desde então, diversos estudos têm demonstrando anormalidades de perfusão cerebral em indivíduos com abuso ou dependência de cocaína. Tumeh et al,²⁵ utilizando SPECT, descreveram defeitos focais em 11 dentre 12 indivíduos com uso de cocaína (7 deles assintomáticos) e em nenhum dos 5 controles normais. Holman et al²⁶ também relataram a presença de múltiplos focos de hipoperfusão cerebral em 16 dentre 18 indivíduos com abuso de cocaína avaliados por SPECT. É interessante que, enquanto a média das idades dos pacientes era 31,7 anos, os indivíduos do grupo controle desse último estudo tinham uma idade média de 68,0 anos e nenhum deles apresentou alterações no SPECT. Holman et al²⁷ compararam grupos de indivíduos com abuso de cocaína, complexo demencial associado à AIDS (ADC) e controles normais, concluindo que os indivíduos dos grupos com abuso de drogas e ADC apresentaram alterações focais em número e padrão semelhantes. Weber et al²⁸ descreveram múltiplos focos de hipoperfusão cerebral em 16 dentre 21 indivíduos com consumo de “crack” e nenhum dos 21 controles normais avaliados, mas não encontraram correlações significativas entre a gravidade das alterações nos exames de SPECT e quantidade, freqüência ou duração do uso de cocaína pelos pacientes avaliados no estudo. Levin et al²⁹ descreveram diferenças específicas por sexo nas alterações de circulação cerebral em indivíduos com abuso de cocaína, com

anormalidades de perfusão cerebral comuns entre os homens, mas observadas apenas nas mulheres com história de abuso de cocaína associado ao de heroína. Strickland et al³⁰ chamam a atenção para a permanência dessas alterações da circulação cerebral em usuários crônicos de cocaína mesmo após seis meses de abstinência da droga e associaram esse achado com desempenhos prejudicados em diversos testes neuropsicológicos. Holman et al,³¹ por outro lado, descreveram a melhora do padrão de perfusão cerebral (avaliado por SPECT) em pacientes internados por dependência de cocaína e outras drogas. A interpretação desse último achado é complicada, uma vez que todos os pacientes avaliados também tinham diagnóstico de dependência de opióides: um estudo que avaliou padrões de circulação cerebral em dependentes de opióides (por meio de SPECT) demonstrou a ocorrência de múltiplos defeitos de perfusão, parcialmente reversíveis durante a abstinência de curto prazo.³² Kosten et al³³ também descreveram irregularidades de perfusão cerebral em indivíduos internados para tratamento de dependência de cocaína, num estudo com SPECT. Algumas das anormalidades (observadas nos primeiros dias de tratamento) apresentavam melhora numa segunda avaliação, realizada após 21 dias da internação. Os autores também apontaram o consumo abusivo de álcool como fator importante na explicação dos resultados obtidos nesse estudo. O caráter ao menos parcialmente reversível dessas alterações tem motivado a discussão de abordagens terapêuticas para o quadro. Num artigo de revisão, Kosten¹³ discute causas possíveis desses defeitos focais de irrigação sanguínea cerebral e formas de tratamento que começam a ser estudadas.

A maioria dos estudos avaliando perfusão cerebral em usuários de cocaína que encontramos na literatura internacional foi realizada com amostras de indivíduos que também faziam uso de heroína, substância que também está associada a alterações de perfusão cerebral. Esse fato também limita a extrapolação de resultados desses estudos para os pacientes de nosso país, onde o uso de heroína é incomum. Também destacamos a ausência de publicações de estudos de neuroimagem em dependentes de cocaína em nosso meio. O objetivo do presente estudo foi comparar os padrões de fluxo sanguíneo cerebral de uma amostra de pacientes dependentes de cocaína e de um grupo de indivíduos sem evidência de transtornos psiquiátricos ou outras condições clínicas, por meio de exames de SPECT cerebral. Nossa hipótese foi que dependentes de cocaína em nosso meio, onde o consumo de opióides é baixo,⁵ também apresentam uma alta taxa de anormalidades de perfusão cerebral, avaliada por SPECT, em comparação com um grupo de controles normais.

Métodos

Aspectos éticos

A pesquisa apresentada nesse trabalho foi aprovada pela Comissão de Normas Éticas e Regulamentares do Hospital das Clínicas da FMUSP. Todos os pacientes participantes do estudo assinaram um termo de consentimento, conforme o disposto pela Convenção de Helsinque.

Casuística

Dois grupos de indivíduos, um composto de pacientes dependen-

tes de cocaína e outro constituído por controles normais (sem evidências de patologia), foram selecionados para o presente estudo. O período de coleta de dados foi de setembro de 1997 a janeiro de 1999.

Quatorze pacientes dependentes de cocaína, internados na enfermaria masculina do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HC/FMUSP), foram sequencialmente selecionados para o estudo, conforme os seguintes critérios de inclusão: idade entre 18 e 50 anos; sexo masculino; residência fixa ou telefone para contato na região da Grande São Paulo; diagnóstico de dependência de cocaína segundo as diretrizes diagnósticas da CID-10; e concordância em participar do estudo.

Os critérios de exclusão foram: outro diagnóstico psiquiátrico (pela CID-10) prévio ao de uso nocivo ou dependência de substâncias psicoativas; infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), uma vez que esse quadro associa-se a alterações de exames de SPECT;³⁴ presença de diagnósticos clínicos associados com alterações de exames de SPECT; contra-indicações para realização de exames de ressonância magnética (integrante do protocolo de neuroimagem) – “clip” metálico intracraniano, marca-passo cardíaco, próteses otológicas ou presença de corpos estranhos metálicos intra-oculares.

Todos os pacientes incluídos nesse estudo foram tratados pela equipe do GREA (Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas). Trata-se de um grupo de profissionais trabalhando num hospital público (Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas), ligado à Universidade de São Paulo, atendendo gratuitamente indivíduos que, em geral, são provenientes de populações de baixa renda. Indivíduos que procuram atendimento no GREA são inicialmente avaliados numa triagem, agendada previamente. Aqueles que forem selecionados para tratamento no GREA são preferencialmente encaminhados aos serviços de atendimento em ambulatório, ou para tratamento em regime de internação. Indivíduos que não forem atendidos por um dos ambulatórios ou pela enfermaria do GREA são encaminhados para outros serviços da rede pública de saúde.

Todos os pacientes internados por dependência de cocaína durante o período de coleta de dados foram sistematicamente convidados para participar do estudo. Nenhum paciente recusou-se a participar, mas três indivíduos foram excluídos: um por apresentar infecção pelo HIV; outro por ter recebido o diagnóstico de epilepsia (história de crises convulsivas iniciando-se antes do consumo de cocaína); um terceiro indivíduo por história de traumatismo crânio-encefálico importante (com realização de neurocirurgia), apresentando evidências de lesão dos lobos frontais. Houve reposição dos casos excluídos da amostra, através da inclusão de outros pacientes internados na Enfermaria Masculina do IPq, de modo que a amostra final foi de 14 pacientes.

O grupo controle foi constituído por 14 voluntários normais do sexo masculino, que não apresentavam evidências de presença de patologias clínicas ou psiquiátricas detectáveis numa entrevista clínica. Eles foram recrutados entre funcionários do Hospital das Clínicas da FMUSP (n = 7) e entre médicos residentes do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP (n = 7). Esses voluntários foram submetidos a uma avaliação, realizada por médicos do

GREa, em que se procurou identificar a presença de diagnósticos clínicos e psiquiátricos, inclusive abuso ou dependência das principais substâncias psicoativas. Nessa avaliação, também foi investigada a eventual presença de contra-indicações para a realização de exames de ressonância magnética e SPECT.

Procedimentos

Pacientes e controles foram submetidos a avaliações para coleta de dados sociodemográficos. As variáveis sociodemográficas estudadas nos grupos de pacientes e controles foram: idade, raça, estado civil, condição de moradia (se o indivíduo residia sozinho, com amigos ou com a família), grau de instrução, ocupação profissional, renda familiar (em reais) e classificação socioeconômica (segundo os critérios da Associação Brasileira de Institutos de Pesquisa de Mercado).⁵

Todos os participantes do estudo também foram questionados quanto à idade de início, ao tempo de uso e ao consumo atual de substâncias psicoativas, incluindo álcool, tabaco, maconha, cocaína e outras drogas. Como “uso atual”, foram considerados os casos em que o indivíduo referiu algum padrão de periodicidade do consumo da substância (uso diário, semanal, mensal ou mesmo mais esporso), ou quando houve referência de uso no mês anterior à entrevista.

Os pacientes participantes desse estudo também realizaram os seguintes exames complementares: hemograma completo; dosagens séricas de uréia, creatinina, sódio, potássio, transaminases (AST, ALT), amilase e albumina; sorologias para sífilis, HIV, hepatites A, B e C; e ressonância magnética de crânio (encéfalo), com magneto de 1.5 T, sendo obtidas imagens ponderadas em T₁, T₂ e densidade de prótons.

SPECT cerebral

Tanto os pacientes (entre a segunda e a terceira semanas de internação) quanto os indivíduos do grupo controle foram submetidos a estudos de SPECT cerebral.

Os exames foram realizados através da administração endovenosa de 740 MBq de dímero de etil-cisteína marcado com tecnécio-99m (^{99m}Tc-ECD; Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – Comissão Nacional de Energia Nuclear; IPEN-CNEN). Previamente à administração do radiofármaco, os indivíduos avaliados foram confortavelmente posicionados em sala com pouca luminosidade e com certo isolamento acústico para evitar que estímulos visuais ou de outra natureza sensorial pudessem influenciar o padrão de distribuição do marcador radioativo. Trinta minutos após a injeção do radiofármaco, os estudos foram adquiridos em uma câmara de cintilação tomográfica de um detector, do tipo rotacional (marca Siemens, modelo Orbiter), acopladas a um processador digital de imagens (Icon). Foram adquiridos 128 quadros em órbita circular de 360 graus, com tempo por quadro pré-definido de 20 segundos, resultando, assim, num tempo total de exame de 35 a 40 minutos. As imagens foram reconstruídas nos planos axial, coronal e sagital, com espessura de corte de 3 mm e matriz de 128x128. Filtro Butterworth, com número de ordem de 10 e frequência de Nyquist de 0.35, foi empregado em todos os casos. Não foi utilizada a correção de atenuação, uma vez que utilizou-se câmara de cintilação de um detector e, portanto, de resolução espacial insuficiente para

visualização adequada dos núcleos da base e outras estruturas cerebrais profundas. Portanto, consideramos que o uso desse artifício para visualizar melhor estruturas cerebrais profundas, além de poder não trazer os benefícios esperados, poderia ter introduzido imprecisão na avaliação visual.

Um radiologista com experiência na interpretação de exames de SPECT avaliou todos os exames de pacientes e controles, que foram apresentados em seqüência aleatória e sem que o avaliador tivesse conhecimento do diagnóstico dos indivíduos encaminhados. Com a utilização de uma matriz colorida, que associa cores determinadas a diferentes níveis de atividade radioativa (refletindo diferentes concentrações de ^{99m}Tc-ECD), o avaliador pode observar os padrões de fluxo sanguíneo cerebral nos indivíduos estudados.

Exames em que foram observadas uma ou mais áreas de hipocaptção do marcador radioativo (sugestivas de hipofluxo sanguíneo cerebral regional), ou em que foi constatado um padrão sugestivo de irregularidade de fluxo sanguíneo cerebral, receberam escore “1”, significando “exame alterado”; exames considerados normais receberam escore “0”.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram sumarizadas em tabelas contendo as médias e os desvios padrão (exceto para as variáveis “idade de início” e “tempo de uso” de substâncias, para as quais também foram apresentadas as medianas e os valores mínimos e máximos). As variáveis categóricas foram resumidas em tabelas contendo as frequências absolutas e relativas. As comparações entre os grupos de pacientes e controles foram feitas por meio de testes t de Student para amostras independentes (no caso das variáveis contínuas) ou pelo teste exato de Fisher (para variáveis categóricas).

O nível de significância estatística adotado nesse estudo foi de 0,05 e todos os testes estatísticos empregados foram bicaudais. As análises foram realizadas utilizando-se o programa SPSS, versão 8.0.

Resultados

Variáveis sociodemográficas

As variáveis sociodemográficas estudadas encontram-se sumarizadas nas Tabelas 1 e 2.

Exames laboratoriais e ressonância magnética

Não foram encontradas alterações significativas nos exames laboratoriais dos pacientes incluídos na amostra. Nenhum paciente incluído na amostra apresentou sorologia positiva para o HIV.

Os exames de ressonância magnética não evidenciaram alterações sugestivas de atrofia cerebral (alargamento de sulcos, dilatação ventricular ou presença de cisternas cerebrais amplas) que fossem significativas. Um dos pacientes (paciente 7) apresentou uma lesão focal junto ao átrio do ventrículo lateral direito, visível nas imagens axiais pesadas em T₁, T₂ e densidade de prótons (alteração com significado clínico incerto). Outro paciente (paciente 14) apresentou uma imagem sugestiva de um cisto aracnóide na fossa posterior. Essa alteração não tem relação com o consumo de cocaína ou outras drogas de abuso, sendo provavelmente congênita.

Uso de drogas

Com relação ao consumo atual de substâncias por pacientes e controles, foram observadas diferenças significativas no uso de tabaco, maconha e cocaína. Esses dados encontram-se na Tabela 3. Utilizando-se como critério as diretrizes diagnósticas da CID-10, nenhum controle recebeu diagnóstico de uso nocivo ou de dependência de qualquer uma das substâncias referidas, com exceção do tabaco. Três pacientes (21,4% da amostra) receberam diagnóstico de uso nocivo de álcool (F10.11); 1 paciente (7,1% da amostra) teve diagnósticos de dependência de álcool, atualmente abstinente, mas em ambiente protegido – (F10.21) e dependência de canabinóides, atualmente abstinente, mas em ambiente protegido (F12.21).

As idades de início e os tempos de uso de substâncias psicoativas pelos pacientes encontram-se resumidos na Tabela 4. No caso do álcool, as informações são referentes ao início e ao tempo de uso nocivo ou dependência. No caso de todas as outras substâncias referidas, as informações correspondem a qualquer forma de consumo. Com relação ao “crack”, não foram consideradas as informações de um dos pacientes, que referiu uso da droga numa única ocasião. Outras drogas não mencionadas nessa tabela, mas que tiveram seu uso relatado em algum momento da vida por indivíduos incluídos nesse estudo, foram: solventes (n = 5; 35,7% da amostra), anticolinérgicos (n = 3; 21,4%), benzodiazepínicos (n = 2; 14,3%), anfetamínicos (n = 2; 14,3%) e alucinógenos (n = 2; 14,3%). Nenhuma dessas substâncias vinha sendo utilizada pelos pacien-

tes nos 30 dias que antecederam a internação (com exceção de um paciente que relatou duas experiências com LSD nesse período). Nenhum dos pacientes incluídos nesse estudo relatou uso de opióides em algum momento da vida.

No que se refere aos padrões de uso da cocaína, todos os pacientes iniciaram o consumo da substância pela via intranasal e 13 pacientes (92,9% da amostra) relataram uso de “crack”. Apenas um paciente (7,1% da amostra) referiu uso intravenoso da droga. As vias de administração atual mais utilizadas eram a pulmonar – fumar “crack” – (n = 6; 42,9% da amostra); a intranasal (n = 1; 7,1%); e a pulmonar combinada com a intranasal (n = 7; 50,0%). O padrão de uso compulsivo de cocaína (“binges”) foi descrito por dez pacientes (71,4% da amostra).

Exames de SPECT

As descrições dos exames e os escores a eles associados encontram-se na Tabela 5.

A proporção de exames considerados alterados foi significativamente maior no grupo de pacientes do que no de controles: 9 dentre 14 pacientes (64,3%), em contraste com apenas 2 dentre 14 controles (14,3%) – p = 0,018 pelo teste exato de Fisher bicaudal.

A Figura 1 ilustra um exame normal (reconstrução de superfície) de um controle. A Figura 2 apresenta um exame alterado de um paciente, evidenciando alterações típicas (múltiplos defeitos focais de fluxo sanguíneo cerebral).

Tabela 1 - Comparação entre pacientes e controles: idade e renda familiar

Variável	Pacientes [*] (n = 14)	Controles [*] (n = 14)	p
Idade (em anos)	24,6 (5,1)	28,3 (4,8)	0,063 ^{***}
Renda familiar (em reais)	1.712,50 (883,47) ^{**}	2.514,29 (2.405,40)	0,262 ^{****}

* Os números nas colunas Pacientes e Controles correspondem à média e ao desvio padrão

** Dados referentes a 12 pacientes

*** Teste t de Student bicaudal para amostras independentes, com variâncias iguais

**** Teste t de Student bicaudal para amostras independentes, com variâncias desiguais

Tabela 3 - Comparação entre pacientes e controles: consumo atual de substâncias

	Pacientes [*] (n = 14)	Controles [*] (n = 14)	p ^{**}
Álcool	13 (92,9%)	10 (71,4%)	0,326
Tabaco	14 (100,0%)	2 (14,3%)	0,000
Maconha	13 (92,9%)	1 (7,1%)	0,000
Cocaína	14 (100,0%)	0 (0,0%)	0,000
Outras drogas	1 (7,1%) ^{***}	0 (0,0%)	1,000

* Os números nas colunas Pacientes e Controles correspondem ao número de indivíduos com consumo da substância e à percentagem

** Teste exato de Fisher bicaudal

*** Relatou uso de LSD em duas ocasiões nos 30 dias que antecederam a entrevista

Tabela 2 - Comparação entre pacientes e controles: outros dados sociodemográficos

Variável	Categorias	Pacientes [*] (n = 14)	Controles [*] (n = 14)	p ^{**}
Raça	branca	6 (42,9%)	8 (57,1%)	0,706
	outras	8 (57,1%)	6 (42,9%)	
Estado civil	sem companheiro	14 (100,0%)	8 (57,1%)	0,016
	com companheiro	0 (0,0%)	6 (42,9%)	
Condição de moradia	com a família	14 (100,0%)	10 (71,4%)	0,098
	sozinho/com amigos	0 (0,0%)	4 (28,6%)	
Instrução	até 2ª grau	10 (71,4%)	2 (14,3%)	0,006
	2ª grau ou +	4 (28,6%)	12 (85,7%)	
Ocupação profissional	sem ocupação	4 (28,6%)	0 (0,0%)	0,098
	com ocupação	10 (71,4%)	14 (100,0%)	
Nível socioeconômico	classe A ou B	8 (57,1%)	9 (64,3%)	1,000
	classe C ou D	6 (42,9%)	5 (35,7%)	

* Os números nas colunas Pacientes e Controles correspondem ao número de indivíduos por categoria e à percentagem

** Teste exato de Fisher bicaudal

Tabela 4 - Idade de início e tempo de uso (em anos) de substâncias psicoativas

		Média	Mediana	D.P.	Mínimo	Máximo
Álcool* (n = 4)	Idade de início	20,4	17,5	5,9	17	29
	Tempo de uso	9,3	9,5	8,4	1	17
Tabaco (n = 14)	Idade de início	15,7	15,0	2,7	10	20
	Tempo de uso	8,2	8,0	5,2	3	24
Maconha (n = 13)	Idade de início	15,7	15,0	2,0	12	19
	Tempo de uso	8,9	6,0	4,9	2	19
Cocaína (n = 14)	Idade de início	18,0	17,5	2,5	15	25
	Tempo de uso	6,6	5,5	3,7	2	13
"Crack"*** (n = 13)	Idade de início	20,5	20,0	3,7	16	26
	Tempo de uso	3,7	3,0	2,3	1	8

D.P. = desvio padrão

* Dados referentes a uso nocivo ou dependência

** Excluí paciente com uso da droga uma única vez

Tabela 5 - Análise visual de exames de SPECT cerebral de pacientes (n = 14) e controles (n = 14)

Identificação	Escore*	Descrição do exame
paciente 1	1	Mínima diminuição do fluxo sanguíneo para lobo temporal esquerdo
paciente 2	0	Exame normal
paciente 3	1	Discreta irregularidade de fluxo sanguíneo em córtex pré-central esquerdo
paciente 4**	0	Discreto aumento de fluxo sanguíneo em região fronto-basal
paciente 5	1	Discreta irregularidade cortical difusa
paciente 6	1	Discreto deficit de fluxo sanguíneo cerebral regional em porção mesial do lobo temporal esquerdo
paciente 7	1	Discreto hiperfluxo sanguíneo cerebral regional em região frontal e irregularidade cortical difusa
paciente 8	1	Discreto deficit de fluxo sanguíneo cerebral em região temporal esquerda
paciente 9	1	Discreto hipofluxo cerebral regional para porção mesial do lobo temporal esquerdo
paciente 10	0	Exame normal
paciente 11	1	Discreto hipofluxo temporal esquerdo
paciente 12	0	Exame normal
paciente 13	1	Discreto aumento de fluxo sanguíneo cerebral em região frontal e irregularidade difusa do parênquima cerebral
paciente 14	0	Exame normal
controle 1	1	Discreta irregularidade de fluxo cortical parietal posterior bilateral
controle 2	0	Exame normal
controle 3	0	Exame normal
controle 4	0	Exame normal
controle 5	0	Exame normal
controle 6	0	Exame normal
controle 7	0	Exame normal
controle 8	0	Exame normal
controle 9	0	Exame normal
controle 10	0	Exame normal
controle 11	1	Discreta irregularidade difusa de fluxo sanguíneo no córtex cerebral e discreto aumento do fluxo sanguíneo cerebral regional p/ região fronto-basal bilateral
controle 12	0	Exame normal
controle 13	0	Exame normal
controle 14	0	Exame normal

* escore "1" = exame alterado; escore "0" = exame normal

** o "paciente 4" recebeu escore "0" porque a alteração apresentada não corresponde ao padrão de anormalidades induzidas pela cocaína descrito na literatura

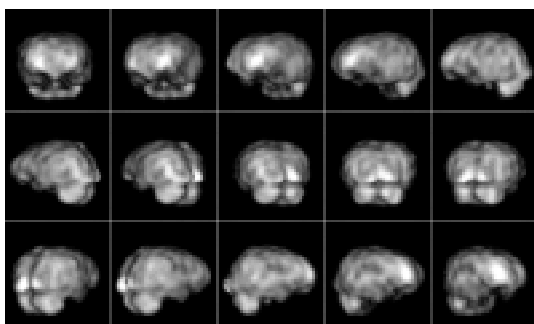


Figura 1 – Exame normal (reconstrução de superfície) de um controle

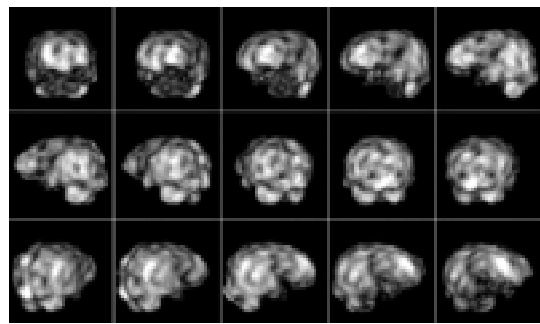


Figura 2 – Exame alterado de um paciente

Discussão

Nossos dados sugerem que pacientes dependentes de cocaína apresentam irregularidades do fluxo sanguíneo cerebral, que podem ser detectadas pelo método visual convencional de análise de exames de SPECT. Esse resultado é concordante com uma série de trabalhos descrevendo irregularidade dos padrões de perfusão cerebral em dependentes de cocaína.^{25-29,33} O padrão difuso das alterações encontradas em nossa amostra de pacientes também está de acordo com os achados mais frequentemente relatados na literatura: múltiplos focos de hipoperfusão cerebral, sem localização preferencial.

Kosten¹³ discute causas possíveis para os defeitos de perfusão cerebral associados ao consumo de cocaína. Sua hipótese é que eles seriam causados por oclusões vasculares, provocadas por ativação plaquetária, que seria decorrente da vasoconstrição e da formação de microtrombos – resultados possíveis da exposição repetida à cocaína. Silverman et al³⁵ demonstraram evidências de que a cocaína provoca vasoconstrição de determinados leitos vasculares, que permanece por tempos maiores do que a duração das respostas cardiovasculares mais evidentes (elevação da pressão arterial e taquicardia) que se seguem a uma administração aguda da droga. Em favor da hipótese da formação de microtrombos, Kosten menciona um estudo piloto realizado por seu grupo, que demonstrou evidências de que o tratamento com doses diárias de 325 mg de ácido acetilsalicílico melhora o padrão de perfusão cerebral (avaliado por SPECT) em dependentes de cocaína.¹³

Todos os trabalhos sobre anormalidades de perfusão cerebral associadas à cocaína a que tivemos acesso avaliaram populações de usuários de cocaína que também consumiam outras drogas (“polydrug cocaine users”), frequentemente a heroína. Essa substância também pode provocar alterações do fluxo sanguíneo cerebral.³² Embora a nossa amostra também tenha sido constituída por indivíduos com consumo de outras substâncias além de cocaína, nenhum dos indivíduos avaliados por nós relatou consumo de heroína. Apesar das evidências de que o próprio consumo de cocaína seja um fator importante na gênese das alterações observadas nos exames de SPECT, a participação de outras substâncias não pode ser excluída. O consumo de álcool parece potencializar diversos efeitos tóxicos da cocaína,³⁶ inclusive a ocorrência de defeitos de perfusão cerebral.³³ O trabalho de Weber et al²⁸ também sugere que fumar tabaco também pode facilitar a ocorrência das alterações de circulação cerebral. Pacientes em tratamento para dependência de cocaína de modo muito frequente também fazem uso de outras substâncias psicoativas.^{37,38} Assim sendo, um estudo que avaliasse usuários exclusivos de cocaína seria mais informativo sobre a droga em si do que sobre os pacientes mais comumente atendidos na prática clínica.

Cabe discutir alguns pontos positivos e negativos de nosso próprio estudo do ponto de vista metodológico. Dentre os aspectos positivos, destacamos a utilização de um grupo controle e o fato da análise dos exames de SPECT ter sido feita de maneira “cega” (isto é, sem que avaliador soubesse se estava analisando o exame de um paciente ou de um controle). Embora

a análise visual das imagens de SPECT seja o método rotineiro de avaliação do exame, esse procedimento envolve um grau considerável de subjetividade do avaliador. Dessa forma, a análise “cega” promove um grau maior de isenção do avaliador, o que diminui a probabilidade de que pesquisador responsável pela interpretação dos exames fosse influenciado por informações sobre o uso de cocaína dos participantes da pesquisa. A inclusão do grupo controle, além de possibilitar a análise “cega”, também é importante na medida em que pudemos obter uma representação do que seria o padrão normal do exame de SPECT utilizado nessa pesquisa, uma vez que pacientes e controles (normais) realizaram o procedimento nas mesmas condições técnicas e utilizando o mesmo equipamento. O presente estudo apresentou algumas limitações no que se refere à seleção do grupo controle. Foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de pacientes e controles nas variáveis estado civil e grau de instrução: os pacientes apresentaram maiores proporções de indivíduos sem companheiro e de menor escolaridade. Parece pouco provável que essas diferenças tenham tido um impacto direto sobre as alterações observadas nos exames de SPECT dos pacientes. Entretanto, essas diferenças podem estar associadas a outras variáveis relacionadas ao estilo de vida de indivíduos dependentes de cocaína, com potencial de provocar alterações na circulação cerebral.³⁹ Outra ressalva que poderia ser feita relaciona-se ao tamanho relativamente pequeno das amostras estudadas. Essa questão, entretanto, deve ser considerada tendo-se em mente que nosso estudo apresenta um resultado positivo (a avaliação dos exames de SPECT dos pacientes foi significativamente diferente da realizada nos controles) e um dos problemas de estudos com amostras pequenas são erros do tipo II (falso negativo). O uso de amostras pequenas em estudos de neuroimagem é muito frequente na literatura. Nossa casuística (n total = 28) não pode ser considerada pequena se comparada aos trabalhos semelhantes ao nosso a que tivemos acesso, com amostras variando entre 8 e 52 sujeitos.^{29,30}

Dentre as possíveis manifestações clínicas associadas às alterações de perfusão cerebral encontradas em dependentes de cocaína, destacamos a possibilidade de ocorrência de prejuízos cognitivos, avaliáveis por testes neuropsicológicos. Poucos estudos avaliaram o funcionamento psicológico de indivíduos com abuso de cocaína¹³ e apenas uma parcela dos trabalhos sobre anormalidades de fluxo sanguíneo cerebral em dependentes de cocaína incluíram testes neuropsicológicos em seus protocolos de pesquisa. Holman et al²⁶ descreveram déficits em todos os pacientes de sua amostra de 18 casos, mais frequentemente envolvendo aprendizado espacial e organização. Infelizmente, o grupo controle utilizado pelos autores desse estudo foi constituído por indivíduos muito mais idosos que os pacientes, não sendo possível a comparação do seu desempenho cognitivo com o dos dependentes de cocaína. Strickland et al³⁰ detectaram prejuízos de atenção, concentração, novos aprendizados, memória visual e verbal, produção de palavras, além de integração visuo-motora em pacientes que estavam abstinentes de cocaína por pelo menos seis meses. Esse estudo,

entretanto, foi realizado sem grupo controle e avaliou apenas oito pacientes, o que prejudica a generalização de seus dados. Os resultados de avaliações neuropsicológicas realizadas na amostra de pacientes do nosso estudo será objeto de outra publicação,* mas os resultados são, de modo geral, compatíveis com alterações descritas na literatura, envolvendo prejuízos em certas modalidades de memória e atenção.

Embora os dados de Strickland et al³⁰ sejam sugestivos de que as alterações de circulação cerebral associados ao consumo de cocaína sejam persistentes, outros trabalhos têm demonstrado que essas alterações podem ser revertidas, ao menos parcialmente, com alguns tratamentos. Levin et al⁴⁰ foram capazes de descrever uma redução significativa no número de defeitos de perfusão cerebral em pacientes dependentes de cocaína internados que receberam buprenorfina (um agonista parcial opióide), em comparação com os que receberam placebo, um efeito que foi dose-dependente. As alterações de irrigação cerebral voltaram a ser observadas com a retirada gradual da medicação. Embora todos os pacientes da amostra fossem também dependentes de opióides, o que dificulta a interpretação dos resultados desse trabalho, esses dados sugerem a natureza funcional das alterações de perfusão cerebral. Por outro lado, os dados do grupo de Kosten sobre a melhora do padrão de perfusão cerebral após um período de 21 dias de abstinência de drogas³³ e com drogas que atuam sobre a atividade plaquetária¹³ dão maior suporte à hipótese da reversibilidade das alterações de SPECT aqui discutidas. Numa revisão recente sobre isquemia cerebral e cocaína,¹³ é proposto que lesões sugestivas de atrofia cerebral detectadas por meio de neuroimagem estrutural em dependentes dessa droga estariam associadas a perda de tecido cerebral, sendo presumivelmente irreversíveis, enquanto que métodos de neuroimagem funcional seriam capazes de detectar alterações de fluxo sanguíneo cerebral menos graves e potencialmente reversíveis, em indivíduos com história de consumo menos intenso dessa substância.

Podemos ainda lançar a hipótese de que as irregularidades de fluxo sanguíneo cerebral observadas em dependentes de cocaína assintomáticos do ponto de vista neurológico estejam associadas a um risco aumentado para complicações

neurovasculares mais sérias e permanentes (como AVC). A inspeção da literatura sobre cocaína e circulação cerebral parece evoluir de uma época em que prevaleciam as descrições de quadros sintomáticos irreversíveis (anos 70 e 80),^{41,42} um período de trabalhos em que a ênfase era sobre alterações circulatórias assintomáticas e aparentemente irreversíveis (até meados da década de 90),^{25,26} até o momento atual, em que se admite a possibilidade de que essas irregularidades de fluxo sejam reversíveis, ao menos parcialmente.^{33,40} O desenvolvimento crescente das tecnologias de neuroimagem certamente teve sua contribuição nessa mudança de panorama, permitido o estudo de alterações sutis de processos fisiopatológicos cerebrais, até então indetectáveis. A hipótese da existência de um *continuum* entre as alterações de circulação cerebral mais leves e reversíveis, até quadros mais sérios com seqüelas estáveis não parece descabida. Outros estudos seriam necessários para testá-la.

Nosso estudo não permite conclusões sobre a questão da reversibilidade das alterações de perfusão cerebral associadas ao consumo de cocaína. Para tanto, seria necessário um estudo de desenho prospectivo, com mais de um exame de SPECT por paciente, o que não realizamos. Podemos antecipar uma dificuldade dessa linha de pesquisa: a quantificação objetiva das alterações dos exames de SPECT. Métodos de quantificação da atividade radioativa (correspondendo a fluxo sanguíneo) por regiões de interesse, embora empregados por alguns autores,³³ não parecem ser os mais indicados no estudo desse padrão de alterações de natureza difusa e múltipla: o cálculo da média de atividade em cada região tem alta probabilidade de não detectar alterações que não ocorram de forma sistemática nas mesmas regiões. Essa questão parece ser fundamental para o planejamento de avaliações de tratamentos que começam a ser propostos na literatura para anormalidades de perfusão cerebral relacionadas à cocaína.

A amostra de pacientes avaliada nesse estudo foi constituída apenas por homens. Entretanto, existe ao menos um trabalho publicado²⁹ sugerindo que a ocorrência de anormalidades de fluxo sanguíneo cerebral associadas ao consumo de cocaína seja menos comum em mulheres. A questão das diferenças relacionadas ao gênero dos indivíduos também merece maiores estudos.

Referências

1. World Health Organization. Trends in substance use and associated health problems. Fact Sheet N 127. Agosto de 1996. Disponível em: <<http://www.who.int/inf-fs/en/fact127.html>>. Acesso em 18 de dezembro de 1998.
2. Carlini EA, Nappo SA, Galduroz JCF. A cocaína no Brasil ao longo dos últimos anos. Rev ABP-APAL 1993;15:121-7.
3. Nappo SA, Galduroz JCF, Noto AR. Uso de "crack" em São Paulo: um fenômeno emergente? Rev ABP-APAL 1994;16:75-83.
4. Galduroz JCF, D'Almeida V, Carvalho V, Carlini EA. III Levantamento sobre o uso de drogas entre estudantes de 1º e 2º graus em 10 capitais brasileiras (1993). São Paulo: [CEBRID] Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, Departamento de Psicobiologia, Escola Paulista de Medicina; 1994.
5. Galduroz JCF, Noto AR, Carlini EA. IV Levantamento sobre o uso de drogas entre estudantes de 1º e 2º graus em 10 capitais brasileiras (1997). São Paulo: [CEBRID] Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, Departamento de Psicobiologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal Paulista; 1997.
6. Brust JCM. Clinical, radiological, and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with drug abuse. Stroke 1993;24(Supl 1):S129-33.
7. Lacayo A. Neurologic and psychiatric complications of cocaine abuse. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 1995;8:53-60.
8. Bartzokis G, Goldstein IB, Hance DB, Beckson M, Shapiro D, Lu PH, et al. The incidence of T₂-weighted MR imaging signal abnormalities in the brain of cocaine-dependent patients is age-related and region-specific. Am J Neuroradiol 1999;20:1628-35.

* Nicastrí S, Ayres AM, Guerra AG. Avaliação neuropsicológica de pacientes dependentes de cocaína. Em fase de preparação.

9. Carrilho PEM, Nicastri S, Andrade AG, Nitrini R. Complicações neurológicas associadas ao abuso de cocaína. *Arq Bras Neurocirurgia* 1996;15:176-80.
10. Huff JS. Spinal epidural hematoma associated with cocaine abuse. *Am J Emerg Med* 1994;12:350-2.
11. Samkoff LM, Daras M, Kleiman AR, Koppel BS. Spontaneous spinal epidural hematoma. *Arch Neurology* 1996;53:819-21.
12. Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Nardone R, Valeriani M, et al. Ischaemic myelopathy associated with cocaine: clinical, neuropsychological, and neuroradiological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:531-3.
13. Kosten TR. Pharmacotherapy of cerebral ischemia in cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 1998;49:133-44.
14. Pascual-Leone A, Dhuna A, Anderson DC. Cerebral atrophy in habitual cocaine abusers: a planimetric study. *Neurology* 1991;41:34-8.
15. Morgan MJ, Cascella NG, Stapleton JM, Phillips RL, Yung BCK, Wong DF et al. Sensitivity to subjective effects of cocaine in drug abusers: relationship to cerebral ventricle size. *Am J Psychiat* 1993;150:1712-7.
16. Cascella NG, Pearlson G, Wong DF, Broussolle E, Nagoshi C, Margolin RA, et al. Effects of substance abuse on ventricular and sulcal measures assessed by computed tomography. *Br J Psychiatry* 1991;159:217-21.
17. Bartzokis G, Beckson M, Ling W. Clinical and MRI evaluation of psychostimulant neurotoxicity. In: Majewska MD, editor. *Neurotoxicity and neuropathology associated with cocaine abuse*, NIDA Research Monograph 163. Rockville: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute on Drug Abuse; 1996. p. 300-17.
18. London ED, Cascella NG, Wong DF, Phillips RL, Dannals RF, Links JM, et al. Cocaine-induced reduction of glucose utilization in human brain. *Archives of General Psychiatry* 1990;47:567-74.
19. Pearlson GD, Jeffrey PJ, Harris GJ, Ross CA, Fischman MW, Camargo, E.E. Correlation of acute cocaine-induced changes in local cerebral blood flow with subjective effects. *Am J Psychiatry* 1993;150:495-7.
20. Wallace EA, Wisniewski G, Zubal G, Vandyck CH, Pfau SE, Smith EO et al. Acute cocaine effects on absolute cerebral blood flow. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;128:17-20.
21. Johnson B, Lamki L, Fang B, Barron B, Wagner L, Wells L, et al. Demonstration of dose-dependent global and regional cocaine-induced reductions in brain blood flow using a novel approach to quantitative single photon emission computed tomography. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:377-84.
22. Kaufman MJ, Levin JM, Ross MH, Lange N, Rose SL, Kukes TJ, et al. Cocaine-induced cerebral vasoconstriction detected in humans with magnetic resonance angiography. *JAMA* 1998;279:376-80.
23. Volkow ND, Mullani N, Gould KL, Adler S, Krajewski K. Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1988;152:641-8.
24. Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B, et al. Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry* 1991;148:621-48.
25. Tumei SS, Nagel JS, English RJ, Moore M, Holman BL. Cerebral abnormalities in cocaine abusers: demonstration by SPECT perfusion brain scintigraphy. Work in progress. *Radiology* 1990;176:821-4.
26. Holman BL, Carvalho PA, Mendelson J, Teoh SK, Nardim R, Hallgring E, et al. Brain perfusion is abnormal in cocaine-dependent polydrug users: a study using technetium-99m-HMPAO and ASPECT. *J Nucl Med* 1991;32:206-10.
27. Holman BL, Garada B, Johnson KA, Mendelson J, Hallgring E, Teoh SK, et al. A comparison of brain perfusion SPECT in cocaine abuse and AIDS dementia complex. *J Nucl Med* 1992;33:1312-5.
28. Weber DA, Franceschi D, Ivanovic M, Atkins HL, Cabahug C, Wong CYC, et al. SPECT and planar brain imaging in crack abuse: iodine-123-iodoamphetamine uptake and localization. *J Nucl Med* 1993;34:899-907.
29. Levin JM, Holman BL, Mendelson JH, Teoh SK, Garada B, Johnson KA et al. Gender differences in cerebral perfusion in cocaine abuse: technetium-99m-HMPAO SPECT study of drug-abusing women. *J Nucl Med* 1994;35:1902-9.
30. Strickland TL, Mena I, Villanueva-Meyer J, Miller BL, Cummings J, Mehlinger CM, et al. Cerebral perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5:410-27.
31. Holman BL, Mendelson J, Garada B, Teoh SK, Hallgring E, Johnson KA et al. Regional cerebral blood flow improves with treatment in chronic cocaine polydrug users. *J Nucl Med* 1993;34:723-7.
32. Rose JS, Branchey M, Buydens-Branchey L, Stapleton JM, Chasten K, Werrell A, et al. Cerebral perfusion in early and late opiate withdrawal: a technetium-99m-HMPAO SPECT study. *Psychiatry Res (Neuroimaging)* 1996;67:39-47.
33. Kosten TR, Cheeves C, Palumbo J, Seibyl JP, Price LH, Woods SW. Regional cerebral blood flow during acute and chronic abstinence from combined cocaine-alcohol abuse. *Drug Alcohol Depend* 1998;50:187-95.
34. Harris GJ, Pearlson GD, McArthur JC, Zeger S, LaFrance ND. Altered cortical blood flow in HIV-seropositive individuals with and without dementia: a single photon emission computed tomography study. *AIDS* 1994;8:495-9.
35. Silverman DG, Kosten TR, Jatlow PI, Gutter V, Fleming J, O'Connor TZ, et al. Decreased digital flow persists after abatement of cocaine-induced hemodynamic stimulation. *Anesth Analg* 1997;84:46-50.
36. Volkow ND, Fowler JS. Brain-imaging studies of the combined use of cocaine and alcohol and of the pharmacokinetics of cocaethylene. In: Sorer H, Rapaka RS, editors. *Imaging techniques in medication development: preclinical and clinical aspects*, NIDA Research Monograph 138. Rockville: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute on Drug Abuse; 1994. p. 41-56.
37. Rounsaville BJ, Anton SF, Carroll K, Budde D, Prusoff BA, Gawin F. Psychiatric diagnosis of treatment-seeking cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:43-51.
38. Leite MC, Ramadan ZBA., Alves TCTF. Co-morbidade e outros transtornos psiquiátricos. In: Leite MC, Andrade AG, editores. *Cocaína e crack: dos fundamentos ao tratamento*. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1999. p. 187-204.
39. Leite MC, Segal A, Cabral ACJ. Complicações médicas do consumo de cocaína. In: Leite MC, Andrade AG, editores. *Cocaína e crack: dos fundamentos ao tratamento*. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1999. p. 97-110.
40. Levin JM, Mendelson JH, Holman BL, Teoh SK, Garada B, Schwartz RBE, et al. Improved regional cerebral blood flow in chronic cocaine polydrug users treated with buprenorphine. *J Nucl Med* 1995;36:1211-5.
41. Brust JC, Richter RW. Stroke associated with cocaine abuse? *NY State J Med* 1977;77:1473-5.
42. Klonoff DC, Andrews BT, Obana WG. Stroke associated with cocaine use. *Arch Neurol* 1989;46:989-93.

Correspondência

Sérgio Nicastri
GREA (Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas)
Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas/FMUSP
R. Dr. Ovídio Pires de Campos, s/nº
CEP: 05403-010, São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (0xx11) 881-8060
Fax: (0xx11) 3064-4973
E-mail: snicastr@hcnet.usp.br
