

Neurobiologia e neuropsicologia na esquizofrenia e no uso de cocaína

Neurobiology and neuropsychology in schizophrenia and in cocaine use

Nathalia Santos da Costa¹, Dalva Maria Salgado Machado²

RESUMO

A associação de sintomas psicóticos no uso e abuso da cocaína é dado frequente e muito estudado. Pesquisas no campo da neurobiologia comparada entre usuários de cocaína e portadores de esquizofrenia indicam similaridade quanto ao substrato neuropatológico. A proposição deste relato é estabelecer paralelo entre os avanços da neurociência no entendimento dessas doenças, enfatizando a contribuição da neurobiologia e neuropsicologia no diagnóstico diferencial.

Palavras-chave: Cocaína; Esquizofrenia; Transtornos Relacionados ao Uso de Cocaína; Psicologia do Esquizofrênico; Neurobiologia; Diagnóstico Duplo (Psiquiatria); Neuropsicologia

¹Psicóloga, Neuropsicóloga – Universidade FUMEC. Belo Horizonte, MG – Brasil.
²Neurologia Clínica. Serviço de Neurologia do Hospital Municipal Odilon Behrens. Belo Horizonte, MG – Brasil.

ABSTRACT

The combination of psychotic symptoms and the use and abuse of cocaine is a very studied subject. Researches in the compared neurobiology field between users of cocaine and schizophrenics indicate similarity in relation to the neuropathological substrate. The proposition of this report is to establish a parallel between the Neuroscience's progress in understanding these pathologies, focusing on the contribution of neurobiology and neuropsychology in the differential diagnosis.

Key words: Cocaine; Schizophrenia; Schizophrenic Psychology; Cocaine-Related Disorders; Neurobiology; Diagnosis, Dual (Psychiatry); Neuropsychology.

INTRODUÇÃO

O consumo das folhas de coca remonta ao período pré-Inca, relacionando-se ao misticismo e sendo utilizada para suportar as intempéries da região, como a fome e a fadiga. Nos dias atuais, o uso da cocaína e do *crack* apresenta-se como grave problema de saúde pública, dadas as consequências médicas, psicológicas e sociais decorrentes do seu uso e abuso.

A cocaína, apesar de ter sido utilizada desde as civilizações pré-colombianas, passou a ser estudada em caráter científico apenas no século XIX. Os estudos iniciais confiavam a essa substância valor como anestésico local, além de alternativa para curar alcoolismo, morfismo e todas as doenças nervosas. Sigmund Freud, em 1884, em seu estudo sobre a cocaína, fez uso e prescreveu a droga para tratamento de depressão e nervosismo, citando-se o Dr. Fleischl, médico que tinha dependência de morfina devido à amputação de uma perna. O paciente apresentou sintomas

Recebido em: 28/01/2011
Aprovado em: 26/08/2011

Instituição
Universidade FUMEC
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Nathalia Santos da Costa
Rua Cardeal Stepinac 476/302
Bairro: Cidade Nova
Belo Horizonte, MG – Brasil
CEP: 30170-220
E-mail: nathysantos@gmail.com

de dependência de cocaína, além de manifestações paranoides e delírios. Com isso, Freud reviu sua publicação, sendo esse um dos primeiros registros da associação de cocaína e sintomas psicóticos.¹

Atualmente, sabe-se que há alto grau de comorbidade entre transtornos de abuso de substâncias e sintomatologia psiquiátrica. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que essa co-ocorrência se aproxima de 53%, com razão de chances de 4,5, em comparação com pessoas sem transtornos relacionados a essas substâncias. O “uso de psicoestimulantes é duas a cinco vezes maior entre esquizofrênicos em comparação com a população geral, e mais prevalente do que em outros grupos de doenças psiquiátricas”.²

Essa co-ocorrência suscita várias questões, tais como: a possibilidade da morbidade ser relação de causa-consequência; os dois quadros serem manifestações sintomáticas da mesma neurobiologia subjacente; e a hipótese da automedicação como tentativa de controle dos sintomas psiquiátricos, pelo uso de substâncias psicoativas.

Vale ressaltar, no entanto, que no caso do uso da cocaína ocorrem síndromes semelhantes às psiquiátricas, produzindo alucinação, alteração do humor e do funcionamento cognitivo. A administração aguda de anfetaminas exacerba os sintomas positivos da esquizofrenia²

Os estudos que abordam a dependência de cocaína e/ou *crack* afirmam a grande proximidade entre esse transtorno e outras manifestações espectrais da psicose, especificamente a esquizofrenia paranoide. Oliveira e Nappo³, ao descreverem a cultura do *crack* e padrão do uso dessa substância na cidade de São Paulo, estabelecem a seguinte sintomatologia:

*Alucinações; delírios; fissura – desejo incontrollável de repetir o uso; sensação de depressão e arrependimento são comumente associados a sensações de perseguição (paranoia), despertando intenso medo e angústia no usuário e estimulando-lhe a adoção de comportamentos repetidos e atípicos que aliviem essa condição: abrir e fechar portas e janelas; apagar e acender luzes; buscar incessantemente por restos de crack que possam ter caído no ambiente de uso; entre outros.*³

Shaner *et al.*⁴ avaliaram a dificuldade de compreensão entre esquizofrenia e abuso de psicoestimulantes, ressaltando a necessidade de diagnóstico preciso para o tratamento adequado. Acompanharam

durante 18 meses 165 pacientes masculinos com psicose e abuso de cocaína e observaram frequente dificuldade de distinção entre esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo e psicoses orgânicas e crônicas, uma vez que os estimulantes podem alterar ou simular os sintomas psicóticos, levando inclusive a erro, com falso-positivo ou falso-negativo, no diagnóstico de esquizofrenia.⁴ Esse estudo ressalta a falta de conhecimento sobre o efeito das drogas mimetizando ou modificando os transtornos psiquiátricos primários. Segundo o autor, 7,8% dos usuários de estimulantes desenvolvem sintomas psicóticos na administração experimental, mesmo em indivíduos sem história de psicose. A dependência crônica desses estimulantes “pode produzir psicose indistinguível de esquizofrenia crônica, que persiste muito tempo após a interrupção do seu uso”.⁴

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), publicado após esse estudo, define que os sintomas não devem ser considerados como induzidos por uso de drogas se persistirem por mais de seis semanas após a sua interrupção. Porém, a necessidade da abstinência de uso, nem sempre alcançada nos tratamentos, mantém dúvida na definição diagnóstica, em alguns casos.⁵

Kessler *et al.*⁶, no intuito de encontrar marcadores de lesão cerebral em dependentes crônicos de cocaína, avaliaram 20 dependentes exclusivamente dessa droga, comparando aos resultados de 20 sujeitos controles não dependentes. Entre as complicações relatadas pelos dependentes, 40% eram sintomas paranoides e 30% alucinações ou outros sintomas psicóticos.

Smith *et al.*⁷ investigaram a prevalência de sintomas psicóticos nos usuários de diferentes substâncias psicoativas. Eles utilizaram o *Composite Internal Diagnostic Interview – Substance Abuse Module* (CIDI-SAM) em 476 sujeitos. A população foi distribuída entre aqueles que usavam substâncias de abuso: cocaína, canábis, ópio e anfetaminas. Para cada substância foi estabelecida a classe diagnóstica: ausência de desordem relacionada à substância, abusador e dependente - sendo o último subdividido em leve, moderado e grave. A ocorrência de sintomas psicóticos foi diretamente proporcional à intensidade do uso, com o mais alto índice (88,7%) entre os com dependência grave de uso exclusivo de cocaína. Os resultados revelaram, ainda, percentual de incidência de 6,7, 47,7, 55,2, e 77,7% entre os sem desordem relacionada ao uso de cocaína, entre os abusadores, os dependentes leves e os moderados, respectivamente.

NEUROBIOLOGIA COMPARADA

O surgimento de novas técnicas de neuroimagem possibilitou mais entendimento das alterações estruturais e funcionais cerebrais, numa dada sintomatologia clínica. Dessa forma, permitiu-se a consolidação dos conhecimentos sobre a neurobiologia da esquizofrenia e avanços foram alcançados no estudo do abuso de substâncias.

Neurotransmissores

A teoria dopaminérgica foi a primeira hipótese neuroquímica da esquizofrenia e resultou da observação da melhora dos sintomas positivos com uso dos neurolepticos. Como os antipsicóticos atuam bloqueando receptores dopaminérgicos, mais especificamente o D2, presentes nas áreas límbicas, neocorticais e núcleos da base, conclui-se que a disfunção nessa doença é primariamente dopaminérgica. Sendo assim, “os sintomas esquizofrênicos são consequentes ao estado de hiperatividade dopaminérgica cerebral”.⁸

Essa ideia é corroborada pela constatação de que as drogas que elevam os níveis de dopamina ampliam ou produzem sintomas psicóticos positivos, enquanto as que diminuem os níveis de dopamina os reduzem ou interrompem. Citam-se como exemplo os anfetamínicos, que podem, em algumas situações, desencadear manifestações paranoides, indistinguíveis de esquizofrenia em pessoas normais.^{8,9}

Nas doenças em análise estão envolvidas as vias dopaminérgicas mesolímbica, mesocortical e nigroestriatal. A via mesolímbica projeta-se dos corpos celulares da área tegmental ventral do mesencéfalo para axônios terminais das áreas límbicas e está envolvida nas alterações da sensopercepção. A via dopaminérgica mesocortical surge na área tegmental ventral, próximo da via mesolímbica, e projeta seus neurônios para a área cortical, sendo mais associada às funções cognitivas. Por fim, a via nigroestriatal projeta-se da substância negra aos núcleos da base, ou *striatum*, sendo parte do sistema de controle da motricidade.⁹

A hipótese dopaminérgica mesolímbica explica a similaridade de sintomatologia da esquizofrenia e efeito de psicoestimulante. Ela propõe que todas as doenças ou drogas que elevem os níveis de dopamina, especialmente nessa via, justifiquem os sintomas positivos psicóticos, além dos comportamentos agressivos e hostis.⁹

A cocaína, como outras substâncias, estimula a via dopaminérgica mesolímbica, que é considerada a via final comum do reforço e da recompensa no cérebro. Sua ação, além de bloquear o transportador da dopamina, em especial o D2 (que é também o receptor dopaminérgico que se encontra alterado no caso da esquizofrenia), pode reverter a ação desse transportador, liberando a dopamina na fenda-sináptica. Essa inibição da recaptação de dopamina produz euforia, redução da fadiga, tremor, labilidade emocional, irritabilidade, paranoia e pânico (dependendo da dose). Quando o uso se torna frequente e prolongado, os receptores dopaminérgicos sofrem dessensibilização, adaptando-se à exposição crônica.¹⁰

A via dopaminérgica nigroestriatal também se encontra alterada na esquizofrenia, a hiperatividade da dopamina nessa via pode ser considerada a base de vários transtornos de movimento hiperkinéticos, como coreia, discinesias e tiques, que são característicos de pacientes esquizofrênicos e que podem ser encontrados também no uso da cocaína.⁹

Na esquizofrenia, a via mesocortical se relaciona à mediação dos sintomas negativos e cognitivos, consequência do déficit de dopamina no córtex pré-frontal dorsolateral. Entretanto, uma análise se faz necessária para verificação de compatibilidade neurológica no caso dos déficits cognitivos encontrados na dependência de cocaína.⁹

As técnicas de tomografia por emissão de pósitrons (PET) e de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) têm sido usadas para comparar a distribuição dos receptores D2 e averiguar a hipótese dopaminérgica.

Essas pesquisas não mostram anormalidades grosseiras em esquizofrênicos (não medicados), mas há achados sutis de assimetria de D2 nos gânglios da base, além de intensa diminuição na captação do radioligante em sítios D2 após administração de anfetaminas.¹¹

O fato de mais liberação de dopamina nesses pacientes após uso de anfetaminas, se comparado ao grupo-controle, pode ser explicado por liberação excessiva de dopamina endógena em esquizofrênicos. No caso do uso da cocaína os sintomas ocorrem devido à estimulação da via, ou seja, decorrem de fator exógeno.

A teoria dopaminérgica, entretanto, não explica toda a sintomatologia da esquizofrenia e do abuso

da cocaína. Além disso, a neuroquímica cerebral é integrada, ou seja, havendo uma anormalidade, há comprometimento de outras vias corticais.

Comprovando esse fato, a OMS afirma que a cocaína, na verdade, age como bloqueador do transporte de monoaminas, com afinidade similar pelos transportadores de dopamina, serotonina e noradrenalina, deixando as monoaminas livres na fenda-sináptica.²

Os estudos da neuroquímica da esquizofrenia têm avançado muito, sugerindo que a dopamina é apenas parte do “desequilíbrio químico muito mais complexo, que inclui múltiplos sistemas de neurotransmissores que interagem”. Entre os neurotransmissores alterados, citam-se: GABA, serotonina, glutamato, acetilcolina/receptor nicotínico, neuropeptídeos como a substância P e neurotensina e o sistema canabinoide.¹²⁻¹⁴

As similaridades encontradas na esquizofrenia e no uso de cocaína envolvem, além da dopamina, as vias serotoninérgicas. No que toca à esquizofrenia, essa hipótese também advém da farmacologia e associa-se ao uso de antipsicóticos atípicos. Eles possuem mais afinidade pelos receptores serotoninérgicos e mais efeito sobre os sintomas negativos. Esse fato possibilita estabelecer associação entre serotonina, perda cognitiva e desorganização - características da esquizofrenia -, mas também encontrados, em menor grau, no abuso prolongado da cocaína.¹⁵

Dano estrutural

Os estudos de neuropatologia em cérebros *post-mortem* identificaram alterações em esquizofrênicos, como diminuição de volume/peso cortical e hipocampal. Essas anormalidades acontecem na citoarquitetura, com diminuição de volume neuronal e de ramificações dendríticas e axonais e não decorrem de processo degenerativo, já que não foi encontrado aumento de células gliais, marcadoras dessa etiologia.¹⁵

A tomografia computadorizada cerebral de esquizofrênicos pode mostrar significativo aumento de ventrículos laterais e alargamento de sulcos corticais em 10-15% dos casos.¹¹

Estudos morfométricos detalhados encontraram reduções volumétricas no córtex temporal mesial (hipocampo, giro para-hipocampal e amígdala), no córtex pré-frontal, no neocórtex temporal, na ínsula, nos núcleos da base e no tálamo, tanto em casos de esquizofrenia crônica, como nos de diagnóstico re-

cente. O padrão de alteração estrutural é muito generalizado e complexo, o que dificulta a determinação de substrato neuropatológico específico.¹⁵

Da mesma forma, investigações sobre o dano estrutural em usuários de cocaína encontraram padrão generalizado e similar ao relatado. Pesquisas realizadas com neuroimagem descrevem alargamento de sulcos corticais e de ventrículos cerebrais em indivíduos com abuso de cocaína. Há descrição ainda de alteração em núcleos da base e na substância branca cerebral. Essas alterações morfológicas indicam perda de tecido cerebral, presumivelmente irreversível, e se associam à perda cognitiva.¹⁶

Em pacientes que abusam da cocaína os danos estruturais também indicam diminuição de massa cinzenta no córtex órbito-frontal. Essa região, durante a abstinência, encontra-se hipoativa em relação aos níveis de receptores de dopamina D2 no *striatum* e é associada a comportamentos repetitivos compulsivos no estado de dependência, sendo ainda envolvida nos processos de tomada de decisão (escolha, recompensa e punição) e atribuição de valência emocional aos estímulos do ambiente.^{2,6}

Essa disfunção é também encontrada na esquizofrenia como alterações estruturais e funcionais no córtex pré-frontal órbito-frontal, demonstrando que outras áreas corticais, além do córtex pré-frontal dorsolateral, podem estar associadas a características clínicas e comportamentais. Os esquizofrênicos também demonstram pior desempenho em testes neuropsicológicos sensíveis à disfunção órbito-frontais.¹⁷

Padrão de funcionamento cerebral

A PET e a SPECT utilizam marcadores de atividade cerebral como o fluxo sanguíneo cerebral, sendo que o PET capta também o metabolismo da glicose, o consumo de oxigênio e a densidade dos receptores no cérebro.

Exames de imagem em indivíduos sobre efeitos agudos da cocaína indicam redução global no metabolismo cerebral da glicose e redução do fluxo sanguíneo no córtex frontal e nos núcleos da base, tomando-se como padrão o fluxo sanguíneo do cerebelo. Outros estudos¹⁶ apresentam padrão de redução global do fluxo sanguíneo, até no cerebelo, correlacionada com os sintomas subjetivos de euforia.¹⁶

Uma consideração importante é que a “cocaína é potente vasoconstritora e causa picos hipertensivos, arritmias e contrações coronárias. Ademais, pode al-

terar a função plaquetária, levando a hipo ou hipercoagulabilidade". Sendo assim, sob efeito de cocaína, artérias cerebrais podem sofrer vasoconstrição, ocasionando redução do fluxo sanguíneo e do metabolismo cerebral da glicose.¹⁸

Os mesmos exames, quando realizados com pacientes esquizofrênicos, mostram padrão de funcionamento cerebral denominado hipofrontalidade, ou seja, redução da atividade metabólica no córtex pré-frontal. Essa alteração está associada aos sintomas negativos, enquanto a apresentação de sintomas positivos relaciona-se à hiperatividade em circuitos envolvendo áreas temporolímbicas, núcleos da base e córtex pré-frontal. Assim, o uso da cocaína replica tanto o padrão cerebral de sintomas negativos quanto positivos da esquizofrenia.¹¹

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

O desenvolvimento dos testes neuropsicológicos permitiu o refinamento da avaliação das funções cerebrais, seja no aspecto comportamental, cognitivo, emocional ou social – permitindo estruturar conhecimentos sobre alterações nesses âmbitos e gerar compreensão da neurobiologia subjacente à sintomatologia clínica. Nos casos de uso de cocaína e na esquizofrenia, essa técnica torna-se útil não somente em pesquisa, mas também como recurso clínico de grande valia, precisando de déficits e possibilitando o planejamento para a reabilitação.

A avaliação neuropsicológica na esquizofrenia, nos estágios crônicos, demonstra distúrbios cognitivos difusos de intensidade variável, segundo pesquisadores. Os esquizofrênicos tendem a apresentar déficits mais marcantes em testes que demandam integridade dos lobos cerebrais frontais (tais como os que envolvem planejamento, formação de conceitos) e temporais (como testes de memória).⁸

Os esquizofrênicos tendem a ter desempenho ruim nas baterias neuropsicológicas de Halstead-Retain e Luria-Nebraska. Os piores escores são em atividades de vigilância, atenção (dividida e com distratores), memória, tempo de retenção e habilidade em solucionar problemas. Apesar de muitos pacientes apresentarem quociente normal de inteligência, é comum a presença de disfunções cognitivas que envolvam o domínio da atenção, da memória de trabalho, memória episódica, funções executivas, capacidade de julgamento e *insight*. Isso explica a dificul-

dade desses pacientes em responderem ao ambiente de forma adequada.¹³

O estudo de Goldstein, citado por Kessler *et al.*⁶, compara a gravidade dos danos neuropsicológicos da dependência da cocaína com outros transtornos psiquiátricos (como esquizofrenia). Ele admite que, diante dos resultados desse grupo, as consequências do uso da cocaína são modestas, mas considerando o impacto na qualidade de vida, a diminuição no desempenho cognitivo nas funções executivas e aprendizagem, elas podem ser substanciais.⁶

Cunha avaliou as alterações neuropsicológicas em 30 dependentes de cocaína abstinentes por duas semanas, em comparação com 32 pessoas-controle pareadas por idade, sexo, escolaridade, nível socioeconômico, lateralidade e QI. Foram encontrados déficits neuropsicológicos significativos em várias funções: atenção, memória verbal, memória visual, memória operacional, aprendizagem, funções visuomotoras, tomada de decisões e funções executivas. E, de acordo com os exames de SPECT realizados nos pacientes, essas anormalidades estavam potencialmente relacionadas a alterações difusas de perfusão cerebral.¹⁹

Os déficits encontrados na atenção e memória operacional em dependentes de cocaína reforçam a ideia de que, em geral, eles apresentam problemas atencionais e na manipulação mental de informações complexas. Os déficits de memória verbal e visual denotam falhas na consistência da recuperação, com dificuldades para armazenar novas informações, o que é explicado pela alteração funcional de lobo temporal dominante. Este estudo corrobora a mudança de paradigma, pois cada vez mais é reconhecido que a dependência química é uma doença cerebral cujas bases neurobiológicas situam-se predominantemente em áreas pré-frontais do cérebro, responsáveis pelas funções executivas e de tomada de decisão.¹⁹

É essencial a avaliação completa em casos de perda cognitiva de instalação súbita em usuários de cocaína, devido à associação do seu uso com acidentes vasculares cerebrais isquêmicos ou hemorrágicos em pacientes com menos de 35 anos de idade, podendo ocorrer ainda vasculite, hemorragia subaracnóide, isquemia transitória, convulsões, atrofia cerebral difusa e lesões cardiovasculares sistêmicas.

É interessante notar que o prejuízo nas funções cognitivas em usuários de cocaína é similar ao comprometimento nos casos de esquizofrenia; no geral, relacionados a funções executivas, sistema atencio-

nal e memória. Esses achados reforçam a teoria do funcionamento cerebral rebaixado nas áreas frontais e também a possibilidade dos danos estruturais nas regiões frontais e do sistema límbico.¹⁸

Os prejuízos nas funções neuropsicológicas decorrente do abuso da cocaína são encontrados em até seis meses de abstinência, entretanto, em período de três anos de abstinência o grupo de abstinentes pode não apresentar diferenças significativas em relação ao grupo-controle, indicando que os prejuízos são reversíveis, o que não é o caso da esquizofrenia, que não alcança regressão nesses sintomas, sugerindo ser afecção mais grave e com tendência à evolução dos sintomas.²⁰

CONCLUSÕES

Os estudos neuropatológicos e a avaliação dos constructos neuropsicológicos indicam similaridades entre a esquizofrenia e o uso e abuso de cocaína. A teoria dopaminérgica é a mais estudada e mostra a relação mais estreita da neuroquímica que ocorre na esquizofrenia e no uso da cocaína, embora haja envolvimento de outras vias, notadamente a via serotoninérgica.

O aumento da atividade dopaminérgica nos tratos que inervam as áreas límbicas, neocorticais e núcleos da base é o caminho comum nessas duas situações avaliadas e induz modificações no padrão de funcionamento, podendo afetar estruturas cerebrais, especialmente: hipocampo, tálamo, núcleos da base e córtex pré-frontal.

Os circuitos comprometidos aludem ao padrão sintomatológico provocado e testado pela avaliação neuropsicológica. Como exemplo, citam-se: a limitação no planejamento das estratégias de comportamento em traduzir cognição em ação e a coordenação do padrão de movimentos, que são funções dos núcleos da base; a dificuldade em regular atividades mentais, raciocínio lógico, julgamento crítico, atenção e memória decorrentes da atividade do córtex pré-frontal e da sua conexão com o tálamo; e a regulação das emoções, promovidas no sistema límbico.²¹

Conclui-se que a esquizofrenia e os efeitos da cocaína geram uma síndrome de desconexão e essa denominação indica que as doenças afetam mais diretamente os circuitos neurais que uma estrutura ou região delimitada, o que costuma gerar um padrão complexo de alterações e sintomatologia. A diferença está em que a neuropatologia da esquizofrenia

se apoia em hipótese genética e/ou neurodesenvolvimental – que decorreria de processos patogênicos ocorridos nas fases precoces do desenvolvimento humano. Já as alterações devido ao uso da cocaína são capazes de mimetizar alguns desses estados patogênicos, devido à sensibilização e/ou intoxicação em algumas áreas do sistema nervoso central.^{8,12}

O entendimento dessa interação é de suma importância na prática médica, fazendo-se necessárias mais pesquisas que abordem a relação da comorbidade entre o uso da cocaína e a esquizofrenia. E que, principalmente, vista as similaridades nessas duas ocasiões, possam-se definir possíveis relações envolvidas nesses quadros, favorecendo o diagnóstico diferencial precoce. Somente a compreensão dessa relação levará à melhor conduta terapêutica das instituições médicas e das políticas de saúde ao abordarem esse tema. Afinal, a visão do caso como manifestações diferentes de mesmo substrato neurobiológico, como evento desencadeado ou como automedicação leva a diferentes tipos de condutas que podem gerar resultados eficientes ou ineficientes, compatíveis com a apreensão do caso.

REFERÊNCIAS

1. Leite MC, Andrade AG, organizadores. Cocaína e crack: dos fundamentos ao tratamento. Porto Alegre: Artmed; 1999. 317p.
2. Organização Mundial de Saúde. Neurociência do uso e da dependência de substâncias psicoativas. São Paulo: Roca; 2006.
3. Oliveira LG, Nappo SA. Caracterização da cultura de crack na cidade de São Paulo: padrão de uso controlado. Rev Saúde Pública. 2008 Aug; 42(4): 664-71. [Citado em 2009 abr 13]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102008000400012 &
4. Shaner A, Roberts LJ, Eckman TA, *et al.* Sources of diagnostic uncertainty for chronically psychotic cocaine abusers. Psychiatr Ser. 1998. May; 49:684-90.
5. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSMIV-TR. Porto Alegre: Artmed; 2002.
6. Kessler FHP, Woody G, Portela LVC, *et al.* Marcadores de lesão cerebral (S100B e NSE) em dependentes crônicos de cocaína. Rev Bras Psiquiatr. 2007 jun; 29(2):1-34.
7. Smith MJ, Thirhalli J, Abdallah AB, Murray RM, Cotter LB. Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances. *Compreh Psychiatr.* 2009; 50:245-50.
8. Vallada Filho H, Busatto Filho G. Esquizofrenia. In: Almeida OP, Dratcu L, Laranjeira R. Manual de psiquiatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p.127- 50.
9. Sthal SM. Psicofarmacologia: base neurocientífica e aplicações práticas. 2ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI; 2002. p.357-390.

10. Sthal SM. Psicofarmacologia: base neurocientífica e aplicações práticas. 2ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI; 2002. p.489-503.
11. Busatto Filho G. A anatomia estrutural e funcional da esquizofrenia: achados de neuropatologia e neuroimagem. Rev Bras Psiquiatr. 2000 maio; 22 (supl 1):9-11. [Citado em 2009 jul 08]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000500004&lng=en. doi: 10.1590/S1516-444620000005 00004.
12. Andreasen NC. Admirável cérebro novo; vencendo a doença mental na era do genoma. Porto Alegre: Artmed; 2005. p.151-70.
13. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's concise textbook of clinical psychiatry; 3ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2008. p.85-199.
14. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, *et al*. The psychotomimetic effects of intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. Neuropsychopharmacology. 2004 Aug; 29(8):1558-72.
15. Araripe Neto AGA, Bressan RA, Bussato Filho G. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. Rev Psiquiatr Clin. 2007; 34(supl 2):198-203.
16. Nicastri S, Buchpiguel CA, Andrade AG. Anormalidade de fluxo sanguíneo cerebral em indivíduos dependentes de cocaína. Rev Bras Psiquiatr. 2000 jun; 22(2):42-50.
17. Alves GS, Rozental M. Avaliação neuropsicológica dos circuitos pré-frontais relacionados à tomada de decisão na esquizofrenia: uma revisão sistemática da literatura. Rev Psiquiatr RS. 2006 set/dez; 28(3):330-41.
18. Volpe FM, Tavares A, Vargas AP, Rocha PR. Vasculite cerebral e uso de cocaína e crack. Rev Bras Psiquiatr. 1999 jul/set; 21(3):174-6.
19. Cunha PJ. Alterações neuropsicológicas em dependentes de cocaína [tese]. São Paulo. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2005.
20. Cunha PJ. Neuropsicologia do uso crônico da cocaína [Internet]. São Paulo: Associação Brasileira de Psiquiatria; 2006. [Citado em 2008 out15] Disponível em: http://www.abpbrasil.org.br/departamentos/coordenadores/coordenador/noticias/arquivos/neropsicologia_cocaina.doc.
21. Guerra LB. Neurobiologia aplicada à neuropsicologia. In: Fuentes D, Malloy-Diniz LF, Camargo CHP, *et al*. Neuropsicologia: teoria e prática. Porto Alegre: Artmed; 2008. p.20-59.