

ABORDAGEM IMAGIOLÓGICA NA TOXICODPENDÊNCIA

JOAQUIM DOS VULTOS

RESUMO: A investigação inscreve-se numa tendência actual para associar os consumos exagerados de substâncias psicoactivas à capacidade para provocar disfunções no funcionamento cerebral, ou eventualmente provocar lesões estruturais, característica que algumas substâncias de abuso parecem deter. Partimos de uma série de semelhanças, que julgamos existem, entre um conjunto de patologias de natureza neurológica com um denominador comum, a incapacidade para tratar toda a informação disponível no sistema. É esta característica que nos leva a desenvolver o conceito de agnosia social e que poderá ser a razão última para provocar os grandes erros na gestão do quotidiano que caracteriza o funcionamento dos toxicodpendentes. Finalmente, utilizamos a Ressonância Magnética Funcional (RMf) como instrumento capaz de demonstrar diferenças funcionais entre populações toxicodpendentes e populações controle. Essas diferenças foram verificadas no funcionamento cerebral não só do ponto de vista da intensidade de activação, mas também, do ponto de vista da estrutura cerebral envolvida.

Palavras-chave: Consumo de droga; Funcionamento cerebral; Alteração da estrutura; Alteração do funcionamento; Agnosia social; Neuro imagem; Ressonância magnética.

RÉSUMÉ: Cette recherche suit la tendance d'associer l'abus de substances psico-actives à la capacité d'elles-mêmes causer des dysfonctionnements cérébrales ou éventuellement causer des lésions structurelles, propriétés que quelques substances semblent présenter. À partir d'un certain nombre de ressemblances entre un ensemble de pathologies d'allure neurologique ayant un dénominateur commun et l'incapacité à traiter l'information disponible dans le système. Cette

caractéristique nous a amené à développer le concept de agnosie sociale, lequel, devra être, à la limite, la cause des erreurs majeurs vérifiés dans la gestion du quotidien de tous les toxicomanes. En outre, nous utilisons la Résonance Magnétique Fonctionnelle (RMf) comme outil apte à déceler les différences fonctionnelles entre groupes de toxicomanes et groupes de control. On vérifie ces différences au niveaux du fonctionnement cérébral, soit au niveaux d'intensité d'activation, soit au niveaux de la structure cérébrale engagée.

Mots-clé: Abus de drogues; Fonctionnement cérébral; Modification structurale; Modification fonctionnelle; Agnosie sociale; Neuro-image; Résonance magnétique.

ABSTRACT: There is a tendency, nowadays, to associate the use and abuse of psychoactive substances with their capacity to provoke brain malfunctions or eventually structural damages, a characteristic that some substances of abuse seem to have.

We based ourselves upon a group of similarities, which ought to exist, between a set of pathologies of neurological nature with a common denominator, and the inability to deal with all the available information in the system. This characteristic made us to develop the concept of social agnosia, and this could be the ultimate reason to provoke big mistakes in the management of the daily life, that distinguishes the functioning of the drug addicts.

Finally, we used the Functional Magnet Resonance (FMR), in order to show the functional differences between drug addict populations and control populations. These differences were detected in the brain function, and were related not only with the intensity of activation, but also with the involved brain structure.

Key Words: Drug abuse; Brain functioning; Structure changes; Functioning changes; Social agnosia; Neural image; Magnetic resonance.

INTRODUÇÃO

O presente trabalho de investigação inscreve-se numa tendência actual para associar os consumos exagerados de substância psicoactivas à capacidade para provocar disfunções no funcionamento cerebral, ou eventualmente provocar lesões estruturais, característica que algumas substâncias de abuso parecem deter. Tal possibilidade não tem sido suficientemente considerada quando se analisam as repercussões do consumo exagerado, quer em termos de qualidade de saúde geral, quer em termos da gestão do quotidiano. São estas características que parecem suportar a nossa ideia, permitindo-nos considerar uma série de semelhanças, que julgamos encontrar entre um conjunto de patologias de natureza neurológica com um denominador comum.

Este denominador comum prende-se com a circunstância de os sistemas (indivíduos) em análise não serem capazes, por razões essencialmente associadas com alterações da estrutura cerebral, de utilizar toda a informação a que os mesmos têm acesso e, eventualmente, em outras circunstâncias, não terem acesso a ela, decorrendo daí a dificuldade apontada. No nosso caso parece que, embora algumas vezes não seja possível detectar uma disfunção, eventualmente lesão, os toxicodependentes apresentam essa incapacidade, daí decorrendo, em nossa opinião, os gravíssimos erros de gestão do quotidiano que os mesmos cometem, sobretudo quando questionados acerca das suas capacidades para gerir a sua patologia e, de uma maneira mais geral, toda a sua vida. O funcionamento social parece ser o marcador que mais rapidamente é invadido por esta dificuldade, com comportamentos característicos, começando por um afastamento do seu grupo de amigos, reformulação das prioridades, falta de preocupação com a sua imagem pessoal, entre outras perturbações. O consumo de substâncias transformou-se rapidamente no grande objectivo das suas vidas, com repercussões, a maior parte das vezes, de natureza catastrófica nos planos familiar, profissional e social.

É nos seus comportamentos que poderemos reconhecer as incapacidades para utilizar toda a informação que parecem

deter quando questionados, em termos teóricos, acerca da possível evolução da sua vida. É, do nosso ponto de vista, uma situação que se pode reconhecer em algumas descrições acerca dos comportamentos, por exemplo dos sujeitos com lesão do lobo frontal, uma situação que nos parece apresentar alguma semelhança com as perturbações que apresentam os indivíduos por nós estudados. Quer uns quer outros, em termos decisionais, não parecem utilizar todos os dados disponíveis, colocando-se frequentemente em situações de grande perigo pessoal, sem o tomarem em conta ou, como refere Damásio (1995), apresentarem, na sequência da lesão, grande incapacidade para gerir a sua vida pessoal, profissional, familiar. É essa constatação que nos leva a desenvolver o conceito de Agnosia Social tendo em conta esta incapacidade que leva ao défice de compreensão que o doente manifesta quando se trata da análise da dimensão das suas dificuldades no controle que eles já não conseguirão exercer sobre os sintomas característicos desta patologia.

DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Utilizamos uma amostra constituída por 64 indivíduos toxicodependentes.

Todos os indivíduos experimentais eram toxicodependentes com largos anos de consumo de substâncias psicoactivas, sobretudo heroína, e encontravam-se sem consumo há pelo menos 4 meses.

Todos estes indivíduos foram sujeitos a testes neuropsicológicos, de organicidade (Bender), de interferência (Stroop) e de atenção selectiva (quadrado das letras – Q.L). Os resultados destas avaliações sugeriram indício de organicidade, que constituía uma característica capaz de diferenciar os sujeitos toxicodependentes dos sujeitos do grupo de controle.

Foram seleccionados, do grupo de toxicodependentes, 9 sujeitos cujos resultados dos testes correspondiam a forte sugestão de organicidade, condição ideal para a pesquisa que pretendíamos levar em frente, e que tinha por fim confirmar se, do ponto de vista do funcionamento cerebral, também existiriam condições capazes de diferenciar os sujeitos toxicodependentes dos do grupo de controle.

Para confirmarmos a hipótese que levantávamos

recorremos ao exame de Ressonância Magnética Funcional (RMf) o qual só foi possível graças ao apoio do grupo de técnicos da Ressonância Magnética de Caselas. No entanto, a natureza do exame, (RMf) em termos de requisitos para o sujeito, e em termos de custos, limitou o número de sujeitos da amostra.

Para concretização da tarefa de investigação construímos um paradigma experimental constituído por três extractos de filmes com diferentes temas, o primeiro sobre sexo, o segundo sobre violência e o terceiro sobre droga. Cada um destes extractos, com duração de 45 segundos, está separado por imagens paradas sobre o espaço, também com a duração de 45 segundos.

A exigência de colaboração, por parte dos indivíduos envolvidos no estudo, era grande, e nem sempre foi possível, pois o tempo de duração do exame – cerca de 1 hora em posição de decúbito dorsal estática, levou a que alguns dos exames ficassem inutilizados após a execução da parte anatómica e alguns mesmo quando decorria já a sua parte funcional, pelo que, do grupo de 9 sujeitos que iniciaram o RMf, 4 foram eliminados, pelo que, só foram completados 5 exames do grupo experimental e comparados com um grupo de 2 sujeitos, emparelhados em idade e sexo, os quais foram testados nas mesmas condições e com o mesmo paradigma, os quais passaram a constituir o nosso grupo de controle.

REFLEXÕES E DÚVIDAS

A afirmação de que a característica principal das perturbações decorrentes do consumo continuado de substâncias psicoactivas é a incapacidade para utilizar toda a informação contida no sistema, parecendo desde logo polémica, necessitava de encontrar instrumentos que pudessem suportá-la. Se do ponto de vista neuropsicológico já se esperava uma tarefa não muito fácil, do ponto de vista da neuro-imagem parece que seria mais complexa ainda.

Os dados recolhidos com instrumentos neuropsicológicos sugerem que, do ponto de vista da resistência à interferência (teste de Stroop), também utilizado complementarmente com a Ressonância Magnética por Volkow (2001), da atenção selectiva (teste QL) e da organicidade (teste de

Bender) é possível diferenciar populações experimentais de populações não experimentais.

A revisão bibliográfica aos principais trabalhos que referem a existência de perturbação estrutural na sequência do consumo abusivo de substâncias psicoactivas sugere a existência de comprometimento neuropsicológico do lobo frontal para além do núcleo accumbens e área ventral tegmental, estruturas envolvidas no chamado centro cerebral do prazer, os quais surgem, frequentemente, como grandes responsáveis pelos comportamentos disfuncionais associados à situação de consumo.

Hipotetizámos, na sequência da análise destes trabalhos, que estas alterações já verificadas determinariam activações cerebrais capazes de diferenciar populações experimentais de populações controle, pelo que fomos verificar.

Para concretizar a avaliação com ressonância magnética funcional construímos um paradigma experimental constituído por pequenos extractos de vídeo cujos temas eram relacionados com sexo, violência e droga com que testámos os diferentes sujeitos. Nos indivíduos toxicodependentes, os resultados apontam para a activação preferencialmente temporo-parieto-occipital, no caso de estimulação associada com temas relacionados com sexo e violência, e temporo-parietal, de fraca intensidade, no tema da droga.

No grupo de controle, a activação cerebral, quando a estimulação era de natureza sexual ou violenta, foi predominantemente na área temporal posterior, não acontecendo activação no tema relacionado com droga, situação que parece também capaz de diferenciar os dois grupos.

A hipótese de activação frontal, ou límbica, apontada por outros trabalhos, quase todos recorrendo a tecnologia PET não se confirmou, excepto quando da utilização de um paradigma de tipo verbal, em que a activação frontal, mas nunca límbica, foi por nós confirmada numa fase de pré-teste com a máquina de ressonância,

Por outro lado, concluímos que, mesmo que não seja possível, no indivíduo toxicodependente, detectar algum tipo de perturbação estrutural, o seu comportamento continua demonstrando essa mesma incapacidade e esse parece ser o grande elemento que diferencia as perturbações do

consumo de outros estados de natureza neurológica onde se podem encontrar essas mesmas características.

No entanto, fica clara a sugestão de comprometimento neuropsicológico sugerido pelo teste de Bender, onde são concludentes os resultados expressos pela alta percentagem desse índice nos toxicodependentes e a sua inexistência no grupo de controle.

RESULTADOS

Os dados relativos à RMf foram analisados com vista à avaliação das áreas de activação do SNC correspondentes à estimulação emocional temática

Era nossa intenção desenvolver uma metodologia que possibilitasse a aplicação de um paradigma experimental que pudesse confirmar os resultados apurados com outras tecnologias utilizadas em outros estudos anteriores (cf. Marques Teixeira, 2001). Estes estudos utilizaram medidas periféricas da activação central em sujeitos toxicodependentes e permitiram afirmar a existência de diferenças significativas entre populações toxicodependentes e populações não toxicodependentes.

Procedemos a um estudo exploratório em 5 sujeitos

toxicodependentes e em 2 sujeitos de controle, com a aplicação desse paradigma adaptado ao ambiente da RMf. A análise dos resultados, como já foi referido atrás, orientou-se, em primeiro lugar, pela análise qualitativa, entendida como a avaliação individual das respostas por um conjunto de especialistas em imagiologia cerebral e, em segundo lugar, pela quantificação dessa mesma análise, com vista à obtenção de invariâncias nos sujeitos considerados.

Pese embora a dificuldade em conseguir um processo suficientemente capaz de nos permitir uma medida objectiva para a análise dos dados chegou-se a um consenso, entre o grupo de técnicos intervenientes, no sentido de que tal objectividade poderia beneficiar com a classificação conjunta do nível de activação cerebral atingida pelos diferentes sujeitos, pelo que foi adoptado esse procedimento.

A estimulação máxima conseguida pelos diferentes sujeitos, nas diferentes fases dos exames, foi considerada como sendo +++++, e a mínima como sendo 0. As classificações intermédias foram então consideradas, tendo em conta a superfície activada no exame.

A classificação proporcionou o seguinte quadro descritivo das activações obtidas:

Quadro 1 – O presente quadro refere-se às classificações atribuídas pelo grupo de investigação tendo em conta a activação cerebral decorrente da utilização do paradigma experimental.

| | Tipo de filme | | | | | | |
|--------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------|-------|
| | Sexual | | Violência | | Droga | | |
| | Áreas corticais activadas | Temporal-posterior bilateral | ++ | Temporal-posterior bilateral | ++ | 0 | (A.S) |
| Temporo-occipital | | Dir. + Esq. +++++ | Temporo-occipital | Dir. ++ Esq. +++++ | Parietal inf. Esq. ++ 0 | (JJV) | |
| Pariet infer. Bilat | | Esq. +++++ Dir. ++ | Pariet infer bilat. | Esq. +++++ Dir. +++++ | Temporo-parietal | Dir. + Esq. + | (SB) |
| Parieto-occipital bil. | | Esq. + Dir. + | Pariet-occipit bil. | Esq.+++++ Dir. +++++ | Temporo-parietal | Dir. + Esq. ++ | (VL) |
| Temporal post. | | Dir. ++ Esq. ++ | Temporal post. | Dir. ++ Esq. ++ | Frontal Posterior | Dir. + 0 | (SN) |
| Grupo de controle | | | | | | | |
| Temporal post. | | 0 Esq. +++++ | Temporal post. | 0 Esq. +++++ | 0 | | (AG) |
| Forte activação dispersa | | | Temporal post. Não bem definida | | 0 | | (FC) |

Considerando as áreas activadas em relação ao tipo de filme, verificámos que, relativamente aos temas sexual e violência, parece existir uma clara semelhança de activação nos sujeitos toxicodependentes, quer em termos de áreas activadas, quer em termos de intensidade, sendo que o filme violência activa muito mais intensamente as regiões parieto-occipitais bilaterais. Este padrão de activação distingue-se claramente em relação ao filme droga, o qual apresenta intensidades de activação inferiores e uma regionalização mais anterior que os restantes filmes. Isto é, as áreas frontais e fronto-temporais estão activadas neste tipo de filmes.

Este padrão é, claramente, diferente do padrão apresentado pelos sujeitos não toxicodependentes, os quais apresentam activações menos intensas e mais dispersas para os filmes sexual e violência, muito embora não se distingam, em termos de intensidade, relativamente ao filme droga.

Esta tentativa de quantificação dos dados obtidos pela RMf sugere que os sujeitos toxicodependentes apresentam áreas de activação ao visionamento de vídeos de conteúdos ligados ao sexo e à violência que os sujeitos não toxicodependentes não apresentam e que, nem uns nem outros, apresentam quando visionam filmes ligados à droga. Os sujeitos toxicodependentes apresentam 4 regiões mais activadas pelo filme droga do que os sujeitos não toxicodependentes: as regiões parietal inferior, temporo-parietal esquerda e direita e frontal inferior. A região parietal inferior é igualmente estimulada pelos filmes sexo e violência, mas a região frontal inferior só o é pelo filme droga. Isto sugere que esta região constitui uma área específica de activação ligada à estimulação visual de pistas ligadas à droga e à qual os toxicodependentes de carreira são particularmente sensíveis. De algum modo, estes dados aproximam-se dos resultados de outros estudos (p. ex., Wexler *et al.*, 2001) segundo os quais os toxicodependentes apresentam uma alta sensibilidade para a estimulação das áreas límbicas. Isto, reconhecendo-se as concomitâncias de activação das regiões frontais inferiores com as activações das regiões límbicas propriamente ditas.

Sintetizando, os sujeitos toxicodependentes apresentam uma activação específica das regiões frontais inferiores em

resposta a estímulos visuais de conteúdo droga. Essa activação é, no entanto, muito inferior à de outras regiões para estímulos visuais de conteúdo igualmente activador mas de natureza diferente: sexo e violência, no mesmo grupo de sujeitos. Estes dados sugerem que a descodificação deste tipo de estímulos activadores, pelos sujeitos toxicodependentes, ocorre em regiões distintas, o que nos coloca na pista da diferenciação regional cerebral da descodificação dos estímulos de conteúdo significativo para este tipo de sujeitos.

Se procedermos a uma leitura de tipo localizacionista dos resultados da RMf, verificamos haver uma sobreposição das áreas de activação na estimulação de natureza sexual e violenta, em qualquer dos indivíduos testados, tanto nos sujeitos não toxicodependentes como nos sujeitos toxicodependentes. Esta coincidência de observação é válida para a localização lobar, mas também na lateralização, existindo uma razoável correspondência na intensidade de activação nos estímulos sexuais e violentos. O mais saliente é que, nos sujeitos toxicodependentes, apesar de existir a sobreposição da activação cerebral quando os indivíduos são sujeitos a estímulos de natureza sexual ou violenta, na estimulação visual com temas associados ao consumo de droga, os centros activados são completamente diferentes, no mesmo indivíduo e variam, de indivíduo para indivíduo.

Verifica-se ainda, nos sujeitos não toxicodependentes, a ausência de activação cerebral, quando o indivíduo é sujeito a estimulação visual por um tema associado ao consumo de droga, enquanto que, a maioria de sujeitos toxicodependentes, face aos estímulos do mesmo tipo, apresentam estimulação, embora de fraca intensidade. Parece que, em termos cerebrais, os estímulos relacionados com sexo e violência são estímulos do mesmo tipo, o que não se verifica com estímulos associados ao tema droga, onde a activação cerebral acontece noutra área, parecendo possível diferenciar os dois tipos de sujeitos a partir deste indicador, o qual poderá, em função dos resultados da análise correlacional, estar associado a diferenças no processamento da informação relativa ao tipo de estímulos considerado.

DISCUSSÃO

Os dados empíricos da investigação actual sobre as ligações entre o consumo crónico de substâncias psicoactivas e alterações da estrutura cerebral tendem a confirmar esta ligação, p. ex. (Courville, 1966; Rosenbloom, 1995; Dodd, 1996; Kornuglu & Arikan, 1996, entre outros). A estrutura, mais fortemente apontada como possível responsável pelas alterações comportamentais, que podem pôr em causa a subsistência do indivíduo, parece ser a chamada via cerebral do prazer, isto é, a via límbico frontal, o núcleo accumbens (NAc) e área ventral tegmental (VTA), sendo estas últimas fortemente consideradas, entre outras estruturas cerebrais límbicas. Por outro lado, de forma individual, o lobo frontal surge, frequentemente, como a estrutura cerebral mais associada a esse comportamento disfuncional.

Do ponto de vista sistémico consideramos que a droga, de acordo com outros investigadores, quando introduzida no sistema, é a responsável por uma alteração da competência auto-organizativa do indivíduo, com repercussões nos comportamentos disfuncionais associados aos consumos. Daí decorre o surgimento de fenómenos como a alteração das prioridades funcionais, transformando-se o comportamento de consumo o motivador mais importante para a acção do indivíduo, com as repercussões na vida social, familiar e profissional conhecidas.

Por outro lado, sendo os testes neuropsicológicos bastante mais baratos que outros exames mais sofisticados, como a ressonância magnética funcional (RMf), estes testes deverão ser correlacionados, para cada grupo, com as imagens de ressonância magnética funcional. Para se atingir tal objectivo, torna-se necessária a execução de um vasto conjunto de exames que permitam determinar da validade, ou não, dos dados por nós conseguidos.

Do nosso ponto de vista, serão marcadores fundamentais a incapacidade para o indivíduo portador da disfunção comportamental tratar toda a informação que está à sua disposição, incapacidade essa que é uma das grandes responsáveis pelos erros de avaliação que os sujeitos com um comportamento marcado pelas perturbações do

consumo continuado de substâncias psicoactivas apresentam e que serve de ponto de partida para o conceito por nós desenvolvido de Agnosia Social. Finalmente levantamos a hipótese de que tais erros possam, de algum modo, estar relacionados com as perturbações da atenção detectadas pelo teste de QL, onde os resultados são claramente capazes de diferenciar as populações toxicodependentes e não toxicodependentes, ou eventualmente possam ter alguma relação com os resultados da resistência à interferência nos quais também fica expressa essa diferença.

Contacto

Joaquim dos Vultos
Psicólogo Clínico
Faculdade Psicologia da Universidade de Lisboa
Alameda da Universidade
1600 Lisboa

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Damásio, A. (1995). *O Erro de Descartes*. Lisboa: Publicações Europa América, Mem Martins.
- Rosenbloom, M.; Pfefferbaum, A. (1995). "Structural Brain Alterations With Alcoholism". *Alcohol Health & Research World*, Vol. 19: 266.
- Marques Teixeira, J. (2001). "Drogas e emoções". *Saúde Mental*, 3 (4).

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Bartzokis, G.; Beckson, M.; Lu, P. H.; Edwards, N.; Rapoport, R.; Wiseman, E.; Bridge, P. (2000). "Age-Related Brain Volume Reduction in Amphetamine and Cocaine Addicts and Normal Controls; Implications for Addiction Research". *Psychiatry Res* 98 (2): 93-108.
- Bear, M.; Connors, B.; Paradiso, M. (1996). *Neuroscience; Exploring the Brain*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Bender, L. (1993). *Test Gestaltico Visomotor (B.G.)*. Barcelona: Ediciones Paidós Ibérica S.A.
- Benson, D. F.; Djenderedjinar, A.; Miller, B.L.; Chang L.; Itti, L.; Mena, I. (1996). "Frontal lobes: Clinical And Anatomic Aspects". *Neurology*, 45 (5): 1239-43.
- Berring, K. et al. (1995). *The Mind of an Addicted Brain: Neural Sensitization of Wanting Versus Liking*. US: U Michigan, Ann Arbour.

- Breiter, H.; Rosen, B. (1999). "Functional Magnetic Imaging of Brain Reward Circuitry in the Human". *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877: 523-547.
- Carter, L. (1998). *El Nuevo Mapa del Cerebro*. Barcelona: Ediciones de Librerías, S.A. .
- Crespo-Facorro, C.; Kim, J. J.; Andreasen, N. C.; O'Leary, D. S.; Wiser, A. K.; Bailey, J. M.; Harris, G.; Magnota, V. A. (1999). "Human Frontal Cortex"; *MRI-Based Parcellation Method Neuroimage*, 10 (5): 500-19.
- Cumming, J. L.; Masterman, D.L. (1997). "Frontal-subcortical circuits: The anatomic basis of executive, social and motivated behaviors". *Journal of Psychopharmacology*, 11 (2): 107-114.
- DeGroot, J. (1991). *Neuro anatomia*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara.
- Ernest, T.; Chang, L.; Leonido-Yee, M.; Speck, O. (2000). "Evidence for Long-Term Neurotoxicity Associated with Amphetamine Abuse". *A MRS Study Neurology*, 54 (6): 1344-9.
- Giacchino, J. L.; Henriksen, S. J. (1996). "Systemic Morphine and Local Opioid Effects on Neuronal Activity in the Medial Prefrontal Cortex". *Neuroscience*, 70 (4): 941-9 –19.
- Golden, C. J. (1994). *Manual de Aplicação Test de Cores Y Palabras*. Tradução e adaptação Departamento I+D. Madrid: TEA Ediciones S.A.
- Grant, S.; Contoreggi, C.; London, E. D. (2000). "Drug Abusers Show Impaired Performance in a Laboratory Test of Decision Making". *Neuropsychology*, 38 (8): 1180-7.
- Konsen, J. P.; Levine, S. R.; Garcia, J. H. (1995). "Vasospasm and Thrombus Formation as Possible Mechanisms of Stroke Related to Alkaloidal Cocaine Stroke". 26 (6): 1114-8.
- Langendorf, F. (1996). *Brain Atrophy and Chronic Cocaine Abuse Background and Work in Progress in Majewska, Maria*. Clinical Trial Branch NIDA – Monografia.
- Liu, X.; Matochik, J. A.; Cadet, J. L.; London, E. D. (1998). "Smaller Volume of Pré-frontal Lobe in Polysubstance abusers: a Magnetic Resonance Imaging Study". *Neuropsychopharmacology*, 18 (4): 234-52.
- London, E. D.; Bonson, K. R.; Ernest, M.; Grant, S. (1999). "Brain Imaging of Cocaine Abuse; Implications for Medication Development". *Crit. Ver Neurobiol*, 13 (13): 227-42.
- London, E. D.; Ernest, M.; Grant, S. et al. (2000). "Orbitofrontal Cortex and Human Drug Abuse". *Functional Imaging – Cereb Cortex Mar*, 10 (3): 344-42.
- Lynskey, M. T.; Fergusson, D. M. (1995). "Conduct Problems, Attention Deficit Behaviors, and Adolescent Alcohol, Tobacco, and Illicit Drug Use". *J Abnorm Child Psychol*, 23 (3): 281-301.
- Nester, E.; Guitart, X.; Johnson, D. (1992). "Common Intracellular Action of Chronic Morphine and Cocaine in Dopaminergic Brain Reward Regions". *Annals of the New York Academy of Sciences*, Volume 654.
- Nutt, D. (1996). *Addiction Brain Mechanisms and Their Treatment*. Implications, *Lancet*, 347: 31-36.
- Oishi, M.; Mochizuki, Y. (1999). "Frontal Lobe Atrophy and Central Motor Conduction Time in Chronic Alcoholics". *Clin Electroneurophysiol*, 30 (2): 76-8.
- Pfefferbaum, A.; Sullivan, E. V.; Mathalon, D. H.; Lim, K. O. (1997). "Frontal Lobe Volume Loss Observed with Magnetic Resonance Imaging in Older Chronic Alcoholics". *Alcohol Clin Exp Res*, 21 (3): 521-9.
- Rankin, E. D.; James, G. G. (1975). *Alcohol drug and brain damage*. Addiction Research Foundation of Ontario.
- Robert, M. (1996). "Like Methamphetamine, "Ecstasy" May Cause Long-Term Brain Damage". NIDA Notes, 11 (5).
- Rocha, A. M.; Coelho, M. H. (1985). Adaptação para Portugal do teste Quadrado das Letras. Lisboa: Edição CEGOC – TEA, (1ª edição) Lda.
- Rodgers, J. (1994). "Inside of Addict's Brain". *Psychology Today*, 27: 09-01.
- Scheckenberg, M. et al. (1998). "Investigations on the Effects of "Ecstasy" on Cerebral Glucose Metabolism: An 18-FDG PET Study". *Nuklearmedizin*, 37 (8): 262-7.
- Scheckenberg M. et al. (1999). ""Ecstasy" – Induced Changes of Cerebral Glucose Metabolism and their Correlations to Acute Psychopathology: An 18-FDG PET Study". *Eur J Nucl Med*, Dec.
- Stroop, J. (1935). "Studies of Interference in Serial Verbal Reactions". *Journal of Experimental Psychology*, 18: 643-661.
- Tammimga, C. A.; Conley, R. R. (1997). "The Application of Neuroimaging Techniques to Drug Development". *J Clin Psychiatry*, 58, Suppl 10: 3-6.
- Marques Teixeira, J. (1991). *Toxicodependência e Auto Organização*. Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação – U. Porto.
- Volkow, N.; et al. (1995). "Monitoring the Brain's Response with Positron Tomography". *Alcohol Health & Research World*, 19: 296.
- Volkow, N. et al. (1996). "Cocaine Addiction; Hypothesis Derived from Imaging Studies with PET". *Journal of Addictive Diseases*, 15: 55-71.